



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK KEMİK VE YUMUŞAK DOKU
SARKOMLU HASTALARDA F-18 FDG PET/BT'NİN
KLİNİK KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge Nur ENGİN

Antalya, 2021



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK KEMİK VE YUMUŞAK DOKU
SARKOMLU HASTALARDA F-18 FDG PET/BT'NİN
KLİNİK KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge Nur ENGİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gonca Gül BURAL

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak farklı bakış açıları kazanmama sebep olan, bu tezin hazırlanmasında danışmanlığımı üstlenerek bana hem yol gösterici hem de destek olan değerli hocam Prof. Dr. Gonca Gül BURAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer tıp uzmanı olarak devam edeceğim yolda karşılaşılabileceğim mesleki ve akademik birçok farklı konuda bilgi, deneyim ve ufuk açıcı görüşlerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Adil BOZ ve Prof. Dr. Metin ERKILIÇ'a;

Asistanlık eğitimimin ve mesleki deneyimimin ilk yıllarını geçirdiğim, nükleer tıp eğitiminin temellerini attığım İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki eğitimim süresince eğitimime katkılarını her zaman gururla andığım, iş ortamımı aile ortamı sıcaklığında yaşamamı sağlayan başta Prof. Dr. Ayşe MUDUN olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Seher Nilgün ÜNAL, Prof. Dr. Işık Adalet, Prof. Dr. Cüneyt Türkmen ve Prof. Dr. Serkan KUYUMCU'ya; tüm bunların yanı sıra mesleki, akademik ve sosyal birçok farklı konuda deneyimlerini benimle paylaşan, yeri geldiğinde yol gösteren ve bana her daim örnek teşkil edecek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin ŞANLI, Doç. Dr. Zeynep Gözde ÖZKAN, Doç. Dr. Duygu Has ŞİMŞEK ve Uzm. Dr. Ebru Yılmaz'a;

Tüm süreç boyunca birlikte uyum içinde, içtenlik ve zevkle çalıştığım İstanbul Üniversitesi ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dallarındaki asistan arkadaşlarım, medikal fizikçi ve kimyagerlerimiz, teknisyenlerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimize,

Son olarak sevgili aileme, bu uzun süreçte her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve hayatıma anlam kazandıran biricik kızım Cana İpek'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	4
2.1.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Ewing Sarkom Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Rabdomyosarkom Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Epidemiyolojisi	6
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.2.1. Osteosarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	6
2.2.2. Ewing Sarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	8
2.2.3. Rabdomyosarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.2.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.3. Histopatoloji	10
2.3.1. Osteosarkom Histopatolojisi	10
2.3.2. Ewing Sarkom Histopatolojisi	12
2.3.3. Rabdomyosarkom Histopatolojisi	13
2.3.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Histopatolojisi	14
2.4. Klinik Bulgular	15
2.4.1. Osteosarkom Klinik Bulguları	15
2.4.2. Ewing Sarkom Klinik Bulguları	16
2.4.3. Rabdomyosarkom Klinik Bulguları	17
2.4.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Klinik Bulguları	19
2.5. Klinik Evreleme	19
2.5.1. Osteosarkom ve Ewing Sarkomda Evreleme	19
2.5.2. Rabdomyosarkomda Evreleme	22
2.5.3. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörlerinde Evreleme	25
2.6. Prognostik Faktörler	26
2.6.1. Osteosarkomda Prognostik Faktörler	26
2.6.2. Ewing Sarkom Prognostik Faktörleri	29

2.6.3. Rabdomyosarkom Prognostik Faktörleri	30
2.6.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Prognostik Faktörleri	31
2.7. Radyolojik ve Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	33
2.7.1. Kemik Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri	33
2.7.2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri	37
2.8. F-18 FDG PET/BT: Metabolik ve Volumetrik Parametreler	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42
3.1. Hastalar	42
3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme	42
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	42
3.4. Hastaların Gruplandırılması ve Bulguların Değerlendirilmesi	43
3.5. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Demografik ve Klinik Veriler	45
4.1.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler	45
4.1.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler	45
4.1.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler	46
4.1.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler	46
4.2. F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi.....	48
4.2.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi	48
4.2.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi	49
4.2.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi	51
4.2.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi	53
4.3. F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi.....	54
4.3.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi	54
4.3.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi	56
4.3.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi	60
4.3.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi.....	60

4.4. Sağkalımı Etkileyen Diğer Klinik ve Demografik Özellikler	62
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR.....	75
7. ÖZET	76
8. SUMMARY	78
9. KAYNAK DİZİNİ.....	80



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

ALP: Alkalen Fosfataz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E: Erkek

EBV: Epstein-Barr virüs

ES: Ewing Sarkomu

F-18 FDG: Flor-18 Florodeoksiglukoz

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

IRS: Intergoup Rhabdomyosarcoma Study

K: Kadın

Kg: Kilogram

LDH: Laktat Dehidrogenaz

mCi: mili Küri

MIP: Maximum Intensity Projection

MSTS: Musculoskeletal Tumor Society

MPNST: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTV: Metabolik Tümör Volümü

NF1: Nörofibromatoz Tip 1

NRSTS: Rbdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri

OS: Osteosarkom

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi

PPNET: Periferal Primitif Nöroektodermal Tümör

RMS: Rabdomyosarkom

SS: Sinovyal Sarkom

SUV: Standard Uptake Value

Tc99m MDP: Teknesyum 99m Metilen Difosfonat

TLG: Total Lezyon Glikolizi

VOI: Volumetrik ilgi alanı

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pediatrik grupta en sık görülen kanserler	3
2.2. Yumuşak doku sarkomları gruplandırması ve sıklık yüzdeleri	4
2.3. Pediatrik sarkom tanılı hastalarda 5 yıllık sağkalım yüzdeleri	4
2.4. Osteosarkom Histopatolojik Klasifikasyonu	11
2.5. DSÖ-2013 Primer Osteosarkom Sınıflaması	12
2.6. MSTS/Eneking Evreleme Sistemi	20
2.7. AJCC Kemik Sarkom Evreleme Sistemi -Apendiküler iskelet, gövde, kafatası ve yüz kemikleri	21
2.8. AJCC Kemik Sarkom Evreleme Sistemi - Omurga ve pelvis	22
2.9. Rabdomyosarkom-TNM Evreleme Sistemi	24
2.10. Rabdomyosarkom-Postoperatif Klinik Grublama Sistemi (IRS)	24
2.11. IRS-V Rabdomyosarkomda Risk Gruplandırması	25
2.12. Pediatrik Onkoloji Grubu NRSTS Gradeleme Sistemi	26
2.13. AJCC yumuşak doku sarkomları evreleme sistemi- ekstremite ve gövde	27
2.14. AJCC yumuşak doku sarkomları evreleme sistemi- baş-boyun ve iç organlar	28
4.1. Kategorik ve sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı değerler	47
4.2. Osteosarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)	48
4.3. Ewing Sarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)	49

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.4. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)	51
4.5. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)	53



RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Ewing sarkom akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı olan hastalar ile metastatik olmayan hastaların ortalama MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler	50
4.2. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda lenf nodu metastazı tespit edilen ve lenf nodu metastazı olmayan hastaların ortalama SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler	52
4.3. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda kemik/kemik iliği metastazı tespit edilen ve kemik/kemik iliği metastazı olmayan hastaların ortalama SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler	52
4.4. Osteosarkom tanılı hastalarda lenf nodu ve akciğer metastazı varlığına göre genel sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri	55
4.5. Ewing sarkom tanılı hastalarda lenf nodu, akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı varlığına göre progresyonsuz ve genel sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri	56-59
4.6. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda akciğer metastazı varlığına göre progresyonsuz ve genel sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri	61
4.7. Tüm gruplar için Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi	63

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.8.	Tüm gruplar için Kaplan Meier progresyonsuz sağkalım eğrisi	63
4.9.	Osteosarkom tanılı vaka örneği	64
4.10.	Ewing Sarkom tanılı vaka örneği-1	65
4.11.	Ewing Sarkom tanılı vaka örneği-2	66
4.12.	Rabdomyosarkom tanılı vaka örneği-1	67
4.13.	Rabdomyosarkom tanılı vaka örneği-2	68
4.14.	Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı vaka örneği	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pediatric yaş grubunda görülen kemik ve yumuşak doku sarkomları birbirine benzeyebilen semptomlarla ancak farklı etiyolojik faktörlerle karşımıza çıkmakta, her bir tanının tedavisi benzer modaliteleri içermekle birlikte ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Bu heterojen hastalık grubunda F-18 FDG PET/BT görüntülemenin yeri de; tanıya, primer tümörün lokalizasyonuna, metastatik duruma, hastanın kliniğine ve uygulanan tedavi protokollerine göre değişebilmektedir. Bu çalışma ile pediatric hasta grubunda sıklıkla karşılaştığımız kemik ve yumuşak doku sarkomları ile daha nadir olarak görülen bazı yumuşak doku sarkomlarında primer hastalığın ilk evrelemede başvuru olan F-18 FDG PET/BT'nin klinik katkısı ve buna ek olarak görüntüleme parametrelerinin prognostik önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocuk ve adölesan hastalıklarının yetişkinlerden farklı olduğu bilinen bir gerçektir. Bu grupta ortaya çıkan kanserler de beklenildiği üzere; görülme sıklığı, alta yatan etiyolojik faktörler, semptomlar, tanı modaliteleri, görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemlerde tercih edilen teknikler, tedavi yaklaşımları gibi pek çok açıdan erişkin gruptan farklılık göstermektedir. Bu popülasyonda Çizelge 2.1’de (1) özetlendiği üzere 0-14 yaş aralığında en sık lösemi (%28), ikinci sıklıkla beyin ve santral sinir sistemi tümörleri (%27) görülürken üçüncü sıklıkla ise yine erişkinden farklı tiplerin baskın olduğu lenfoma tipleri (%12) karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Adölesan grup olarak tanımlanan 14-19 yaş aralığında ise ilk sırada beyin ve santral sinir sistemi tümörleri (%21) ile lösemiler (%19) bulunurken , bunları lenfoma (%13), tiroid kanseri (%11) gonadal germ hücreli tümörler (%10) ve kemik tümörleri (%5) takip etmektedir (1). Erişkin çağda çok nadir olarak ortaya çıkan nöroblastom, rabdomyosarkom, Wilms’ tümör, medulloblastom, retinoblastom gibi bazı tümör gruplarının embriyonel hücrelerden köken aldığı bilinmektedir (3).

Pediyatrik sarkomlar bir bütün olarak, tüm pediyatrik malignitelerin yaklaşık %13’ünü temsil etmektedir (4). Köken aldıkları bölgeye göre kemik ve yumuşak doku sarkomları olarak gruplandırılmaktadırlar. En yaygın görülen tipleri, kemik kaynaklı osteosarkom (OS), Ewing sarkomu (ES) ve yumuşak doku kaynaklı rabdomyosarkomdur (RMS). Kemik kaynaklı sarkomlar arasında osteosarkom ve sıklıkla Ewing sarkomdan sonra pediyatrik yaş grubunda çok nadir de olsa karşılaşılan kondrosarkomlar (tüm kemik sarkomlarının %3’ü) bulunmaktadır (5). Kalan histolojik alt tipler ise rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu (NRSTS) sınıflandırması altında gruplandırılmıştır. Yumuşak doku sarkomlarının sıklık yüzdeleri ve sık karşılaşılan rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarının bir kısmı Çizelge 2.2’de listelenmiştir (4). Tüm pediyatrik malignitelerde olduğu gibi güncel tanı ve tedavi yaklaşımları ile son yıllarda sağkalım sürelerinde bir miktar artış görülmekle birlikte, bu artış arzu edilen düzeye ulaşamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ’nde 2010-2016 yılları arasında farklı sarkom tiplerinde beklenen 5 yıllık sağkalım yüzdeleri Çizelge 2.3’te belirtilmiştir (1, 6).

Çizelge 2.1. Pediatrik grupta en sık görülen kanserler (1)

	0-14 yaş		15-19 yaş	
	Vaka (%)	5 yıllık sağkalım (%)	Vaka (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Lösemi, myeloproliferatif ve miyelodisplastik hastalıklar	28	87	13	73
Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	12	93	19	94
SSS neoplazmaları	27	74	21	76
Nöroblastom	6	81	<1	63
Retinoblastom	2	96	<1	-
Malın kemik tümörleri	4	73	5	68
• Osteosarkom	2	68	3	67
• Ewing sarkom	1	75	2	58
Rabdomyosarkom	3	70	1	46
Germ hücreli gonadal tümörler	3	90	10	93
Tiroid karsinomu	2	>99	11	>99
Malın Melanom	1	96	3	94
Nefroblastom ve diğer nonepitelyal böbrek tümörleri	5	93	<1	-
Hepatoblastom	1	83	<1	-

Çizelge 2.2. Yumuşak doku sarkomları gruplandırması ve sıklık yüzdeleri (5, 7, 8)

Yumuşak Doku Sarkomları
<ul style="list-style-type: none">• Rbdomyosarkom (%40)
<ul style="list-style-type: none">• NRSTS (%60)<ul style="list-style-type: none">-Sinoviyal sarkom-Undiferansiye pleomorfik sarkom-Dermatofibrosarkom protuberans-Anjiomatoid fibröz histiositom-Malign periferel sinir kılıf tümörü-Hemanjiosarkom-Liposarkom-Fibrosarkom-Leiomyosarkom-Alveolar yumuşak doku sarkomu-İnfantil hemanjioperisitom-Berrak hücreli sarkom-Rabdoid tümör-Malign mezenkimoma-Malign miyoepitelioma

Çizelge 2.3. Pediatrik sarkom tanılı hastalarda 5 yıllık sağkalım yüzdeleri (1)

	0-14 yaş	15-19 yaş
Osteosarkom	%68	%67
Ewing	%75	%58
Rbdomyosarkom	%70	%46
NRSTS	%74,6	%68,2

2.1. Epidemiyoloji

2.1.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi

Osteosarkomlar tüm pediatrik maligniteler arasında %5 sıklıkla, 6.sırada görülmekte olup çocukluk çağında görülen kemik tümörlerinin %54'ünü oluşturmaktadır. Beş yaşın altında çok nadir olarak ortaya çıkmakla birlikte, çocukluk çağı ve adölesanda en sık karşılaşılan kemik tümörleridir (1, 9). OS bimodal dağılım göstermekte olup ilk pik insidans, adölesan çağda büyüme sıçramasının olduğu dönemde kızlarda 12, erkeklerde ise 16 yaşta görülmektedir (10). OS'ler erkeklerde ve siyah ırkta, kızlardan ve beyazlardan daha sıktır (9).

Pediatrik yaş grubunda OS, en sık uzun kemiklerin metafizinde özellikle alt ekstremitede ortaya çıkmaktadır. Görülme sıklığına göre sırasıyla femur (%42), tibia (%19) ve humerus (%10) kitleleri ile prezente olmaktadır. Vakaların %8'i kafatası ve çenede görülürken, %8'i ise pelviste ortaya çıkmaktadır (9, 10).

2.1.2. Ewing Sarkom Epidemiyolojisi

Ewing sarkom çocukluk çağı ve genç erişkin döneminde osteosarkomdan sonra en sık görülen ikinci malign kemik tümörüdür (5). Çocuklarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %1'i ve kemik tümörlerinin yaklaşık %36'sı ES'dir. Genellikle ikinci dekatta ortaya çıkan ES, en yüksek insidansı 15 yaşta göstermektedir. Osteosarkomla benzer şekilde erkekler kızlardan daha fazla etkilenmekte olup cinsiyet oranı 3:2 dir (11). Avrupa kökenli popülasyonlarda, Asya ve Afrika kökenli popülasyonlara göre tahmini insidansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12, 13).

En sık, pelvik bölgeden ve ekstremitelerin (çoğunlukla femur) uzun kemiklerinin diyafizinden ortaya çıkma eğilimindedir. ES'de eşlik eden yumuşak doku komponenti, intraosseoz bileşenin boyutlarını aşabilecek ölçüde büyüme gösterebilmektedir (14).

2.1.3. Rabdomyosarkom Epidemiyolojisi

Rabdomyosarkom, çocukluk çağında nöroblastom ve Wilm's tümörden sonra görülen 3.en sık ekstrakranial solid tümördür (15). Hem adölesan hem de çocukluk çağında görülen yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık yarısı rabdomyosarkomdur (16, 17). Mezenkimal hücrelerden kaynaklanan RMS, küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerle aynı grupta yer almaktadır. Osteosarkomlarda olduğu gibi bimodal pik insidans göstermekte ancak farklı

olarak her iki pik 2-6 ve 10-18 yaş aralığında olacak şekilde çocukluk çağında meydana gelmektedir (15).

Rabdomyosarkomlar, çocukluk çağında vücudun herhangi bir bölgesinden köken alabilmekte ve sadece kas gruplarında değil mesane ve safra kesesi gibi organlarda da görülebilmektedir (17). En sık baş boyun bölgesinden, özellikle orbitadan ve genitoüriner sistemden köken aldığı bilinmekle birlikte, vücudun her noktasında, kemik dokusu dışında herhangi bir dokudan kaynaklanabilmektedir (17, 18).

2.1.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Epidemiyolojisi

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, bütün olarak çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturan, her biri tek başına nadir olarak karşılaşılan 35'ten fazla farklı tanıyı kapsayan mezankimal kaynaklı heterojen bir tümör grubunu tanımlamaktadır (19). İnsidans, erkeklerde belirgin olarak daha yüksektir ve siyahlar beyazlardan biraz daha fazla etkilenir. Pediatrik grupta, NRSTS'lerin, en sık bebeklik ve adölesan döneminde olmak üzere bimodal yaş dağılımı vardır. En yaygın pediatrik NRSTS'ler dermatofibrosarkom, malign fibröz histiyositoma, sinovyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve fibrosarkomdur. İnfantil fibrosarkom, infantil rabdomyofibrosarkom, infantil hemanjiyoperitom ve malign rabdoid tümör pediatrik gruba özgü tümörler olarak bilinmesine rağmen yetişkinlerde de nadir vakalar bildirilmiştir (20). Çizelge 2.2'de NRSTS grubunda tanımlanan yumuşak doku sarkomlarının bir kısmı listelenmiştir (7).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1. Osteosarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Osteosarkomun ortaya çıkmasında zararlı çevresel etkenlerin ve genetik yatkınlığın rolü olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar, osteosarkom gelişiminde; iyonize radyasyon, alkileyici ajanlar, Paget hastalığı, herediter retinoblastoma, Li- Fraumeni ailesel kanser sendromu ve diğer kromozomal anomalilerin risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ancak ne yazık ki günümüzde osteosarkomun meydana gelmesinde rolü olan risk faktörlerinin hepsinin bilinemediği de bir gerçektir (21).

Osteosarkom vücutta başta femur olmak üzere en çok alt ekstremitelerde, uzun kemiklerin metafizinde ve özellikle büyüme atağının olduğu adölesan çağda meydana gelmekte olup, kemiğin büyüme hızı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumun oluşmasındaki temel faktörün, hızla çoğalan hücrelerin neoplastik transformasyona yol açan onkojenik ajanlara ve mitotik hatalara özellikle duyarlı olabileceği gerçeğidir. Osteosarkomun görülme insidansı kızlarda, erkeklere kıyasla daha erken yaşlarda pik yapmaktadır. Bu veri, kızlarda puberte ve büyüme atağının erkeklerden daha önce olması ile açıklanabilmektedir (22). Osteosarkom görülen bireylerin genellikle ortalamadan daha uzun boylu olması da mevcut teoriyi desteklemektedir (5).

Osteosarkom oluşumunda önemli bir etken, tedavi amaçlı ya da kazara maruz kalınan iyonize radyasyondur. Osteosarkom gelişen hastaların yaklaşık %3 kadarında iyonize radyasyon suçlanmaktadır. Radyasyon maruziyeti ile osteosarkom gelişimi arasındaki süre 4 yıldan 40 yıla kadar değişebilmektedir (ortalama 10-20 yıl). Ayrıca alkilleyici olarak bilinen; nitrojen mustard içeren kimyasallar, siklofosamid, fosfamid ve antrasiklinler gibi ajanların osteosarkom gelişimine neden oldukları da bilinmektedir (23).

Bazı çalışmalarda soliter ya da multipl enkondromatozis, multipl herediter ekzositoz, soliter/multipl osteokondromlar, fibröz displazi gibi benign neoplazmlarda, kronik osteomyelit gibi enfeksiyöz-enflamasyon durumlarında ya da proteze sekonder gelişen kemik enfarkt alanlarında düşük de olsa osteosarkom gelişme riski bildirilmiştir (24). Predispozan bir lezyon sonrası gelişen osteosarkomlar Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılında yayınladığı sarkom sınıflamasında sekonder osteosarkom grubu altında klasifiye edilmiştir (25).

Osteosarkom etyolojisinde önemli diğer bir etken ise genetik bozukluklardır. Osteosarkom tümör hücrelerinin çok karmaşık bir karyotipe sahip olmasından dolayı hangi kromozomda mutasyon olduğunun bilinmesi zordur ve osteosarkom etyolojisinde birçok kromozomda oluşan bozulmalar söz konusudur. Pediatrik osteosarkomlu hastaların %63' ü gibi büyük bir çoğunluğunda 21. kromozomda meydana gelen delesyonların neden olduğu gösterilmiş olup, bu kromozomda meydana gelen bozuklukların osteosarkom gelişmesinde büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir (26).

Osteosarkom patogenezinde tümör supressor genlerinde oluşan bozulmalar da önemli yer tutmaktadır. Tümör supressör genlerinden özellikle p53 ve retinoblastom yatkınlık geninde (RB1) meydana gelen mutasyonlara osteosarkomlu hastalarda sıklıkla rastlanılmaktadır. Sporadik osteosarkom gelişmesinde RB1 geninde meydana gelen bozulma oranlarının %30-75 arasında olduğu gösterilmiştir (27). Bir diğer iyi bilinen tümör supressör gen olan p53 geninin tüm insan kanserlerinin yaklaşık %50' sinde ya defektif olduğu ya da yanlış eksprese edildiği tahmin edilmektedir (28). Sporadik osteosarkomlu hastaların %21- 63 kadarlık bir kısmında p53 geninin defektif-mutant olduğu rapor edilmiştir (29).

Ayrıca, Bloom sendromu, Beckwith Wiedemann sendromu, Werner sendromu, Rothmund Thomson sendromu, Diamond-Blackfan anemisi gibi bazı kalıtsal hastalıklarda da osteosarkom gelişme riski yüksek bulunmuştur (5).

2.2.2. Ewing Sarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Ewing Sarkomu ile yapılan sitogenetik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %85'inde patognomonik olan t(11;22)(q24;q12) translokasyonunu saptanmıştır (30). ES insidansı beyazlarda, Çinliler ve Afrikalılara oranla daha yüksek olduğundan genetik yatkınlığın etyolojik olarak anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Bir dizi çalışma, Ewing sarkomunun görülme sıklığındaki ırksal farklılıklardan sorumlu bir genomik bölgeyi tanımlamayı amaçlamıştır. EWS/ETS translokasyonunda sık görülen bir kesme noktası bölgesine yakın bir intronun Afro-Amerikan popülasyonlarında daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. Diğer çalışmalar, potansiyel adaylar olarak EWS/ETS füzyon proteini için polimorfik tekrar bölgesi mikrouyduları olarak adlandırılan bağlanma bölgelerini tanımlamıştır. Bu bölgeler ırklara özgü olabilen varyasyonlar gösterir ve bu nedenle Ewing sarkomu insidansı için potansiyel bir açıklama sunar. Gelecekteki çalışmalar, bu aday genomik bölgelere ve bunların Ewing sarkom gelişimindeki olası rolüne daha fazla ışık tutacaktır (13).

Şu ana kadar Ewing sarkomunun herhangi bir ailesel veya konjenital sendromla net ilişkisi ortaya konmamıştır (31). İskelet bozuklukları, genitoüriner anomaliler, herniler, Down sendromu ve herediter retinoblastom ile beraberlik bildiren çalışmalar vardır ancak tesadüfi beraberlikler olarak değerlendirilmişlerdir (32). Belirli bir çevresel risk faktörü de tespit edilememiştir. Ebeveyn yaşının bazı çocukluk tümörleri için risk teşkil ettiği bulunmuştur. Belirsiz olmakla birlikte, bunun nedeni de novo germ hattı mutasyonları veya

epimutasyonlarındaki artışla ilgili olabilir. Ewing sarkomunda, tümör örneklerinde gözlemlenen mutasyonların azlığı göz önüne alındığında, epimutasyonlar daha olası görünmektedir ve ebeveyn yaşı benzer şekilde risk yaratabilir (13).

2.2.3. Rabdomyosarkom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Rabdomyosarkom gelişimi ile ilgili potansiyel etiyolojik faktörler, nispeten küçük seride hasta çalışmalarından yola çıkılarak ortaya konmuştur (33). İyi bilinen çevresel risk faktörleri arasında; iyonize radyasyona maruz kalma ve kimyasal karsinojenler (herbisitler, polivinil klorür ve arsenik) bulunurken, etiyolojik ilişki belirsizliğini korumaktadır (17).

Osteosarkom ve Ewing sarkomun aksine rabdomyosarkom için genomik bir tanımlama çalışması yapılmamıştır (13). Rabdomyosarkomda görülen somatik mutasyonları tanımlamak için tüm ekzon ve tüm genom sekanslama çalışmaları olsa da (34) çok az sayıda çalışma özellikle sporadik vakalarda germline DNA'nın hastalık yatkınlığındaki rolüne değinmiştir. Bununla birlikte genetik yatkınlığın RMS gelişiminde rol oynadığı hipotezini destekleyen çok sayıda çalışma vardır (13).

RMS vakalarının büyük bir çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıksa da, RMS gelişimi, nörofibromatoz, Li-Fraumeni sendromu , Beckwith Weidemann sendromu ve Costello sendromu gibi belirli ailesel sendromlarla ilişkilendirilmiştir (7, 33). Ek olarak embriyonel RMS vakalarında kansere yatkınlık sendromları alveolar RMS'lere göre daha sık görünmektedir (13).

2.2.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Bazı nadir vakalar ile bir risk faktörü arasında ilişkili kurulabilse de çoğu NRSTS sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. NRSTS için daha yüksek riskin öngörüldüğü genetik durumlar arasında Li- Fraumeni sendromu, Nörofibromatozis tip I (malign periferik sinir kılıfı tümörü için), Gorlin sendromu (fibrosarkom ve leiomyosarkom için) ve Werner sendromu bulunmaktadır. Potansiyel genetik temelli faktörler (ilk tanı anında genç yaş, sarkomun primer tanısı ve aile kanseri öyküsü) ve tedavi maruziyeti (radyasyon tedavisi, daha yüksek antrosiklin dozları ve alkileyici ajanlar) bu riski etkilemektedir. HIV'li bireyler, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkili gibi görünen leiomyosarkoma yatkındır.

Yetişkinlerde yumuşak doku sarkomlarının gelişiminde bir takım toksinler suçlanırken çocuklarda bu durumun bir risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir (7, 20).

2.3. Histopatoloji

2.3.1. Osteosarkom Histopatolojisi

Osteosarkomun histolojik tanısı malign osteoidin gösterilmesine bağlıdır, farklı kriterlere göre yapılan klasifikasyonlarla çeşitli alt tipler tanımlanmıştır. Bunlardan ilki histolojik patern, anatomik lokalizasyon ve histolojik derecenin birlikte değerlendirildiği sınıflama sistemidir (Çizelge 2.4) (35). Günümüzde daha çok Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2013 yılında ortaya koyduğu sınıflama sistemi tercih edilmektedir (Çizelge 2.5) (25).

En sık görülen alt tip, tipik olarak uzun kemiklerin metafizinden kaynaklanan, intramedüller uzanımı olan, konvansiyonel osteoblastik osteosarkomdur. Histolojik olarak, konvansiyonel osteoblastik osteosarkom, neoplastik osteoid ile ilişkili malign osteoblastlardan oluşur. Konvansiyonel tipin osteoblastik dışında, net klinik farklılık göstermeyen, baskın olan matriks tipine göre adlandırılmış olan fibroblastik ve kondroblastik varyantları da tanımlanmıştır (36).

Telenjektatik osteosarkom, tipik olarak uzun kemiklerin metafizlerinden kaynaklanan geniş, vasküler ve hemorajik boşluklarla karakterize yüksek dereceli bir tümördür. Tüm osteosarkomların %4'ünden azını oluştururlar (37).

Küçük hücreli osteosarkom, tüm osteosarkomların %2'sinden daha azını oluşturur ve dantel benzeri malign osteoid üretimi olan küçük hücreler ile karakterize edilir. Küçük hücreli osteosarkomların ana ayırıcı tanısı Ewing sarkomudur (38).

Periosteal ve yüksek dereceli yüzey osteosarkomları, kemik yüzeyinden kaynaklanan tümörlerdir ve tüm osteosarkomların %5'inden azını oluştururlar. Orta dereceli olarak kabul edilen ve daha düşük metastatik potansiyele sahip periosteal osteosarkom ile yüksek dereceli klasik osteosarkoma benzer davranan yüksek dereceli yüzey osteosarkomun patolojik ayrımı bazen zor olabilmektedir (39).

Düşük dereceli santral ve parosteal tipler tüm osteosarkomların %1–2'sini oluşturur ve iyi prognoz gösterirler. Santral veya yüzey lezyonları olarak ortaya çıkarlar ve osteoid içinde fibröz displaziye benzeyen nispeten iyi farklılaşmış hücrelerle karakterize edilirler. Genetik olarak, yüksek dereceli kemik tümörlerinden sitogenetik olarak stabil ve nispeten diploid olmaları bakımından farklıdır ve tipik olarak MDM2 ve CDK4'ün yüksek seviyeli amplifikasyonu ile ilişkilidirler. Bu osteosarkom grubu için, 5 yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerindedir (40).

Çizelge 2.4. Osteosarkom Histopatolojik Klasifikasyonu (35)

<ul style="list-style-type: none">• SANTRAL<ul style="list-style-type: none">○ Yüksek Dereceli<ul style="list-style-type: none">▪ Konvansiyonel▪ Talenjektatik▪ Küçük Hücreli▪ Epiteloid▪ Osteoblastom benzeri▪ Kondroblastom benzeri▪ Fibrohistiyositik▪ Dev Hücreli○ Düşük Dereceli<ul style="list-style-type: none">▪ Desmoplastik fibrom benzeri▪ Düşük dereceli santral▪ Fibröz displazi benzeri
<ul style="list-style-type: none">• YÜZEYEL<ul style="list-style-type: none">- Parosteal(düşük dereceli)- Periosteal(orta dereceli)- Dediferansiye parosteal (yüksek dereceli yüzeyel)
<ul style="list-style-type: none">• İNTRAKORTİKAL
<ul style="list-style-type: none">• GNATİK
<ul style="list-style-type: none">• EKSTRASKELETAL<ul style="list-style-type: none">- Düşük dereceli- Yüksek dereceli

Çizelge 2.5. DSÖ-2013 Primer Osteosarkom Sınıflaması (25)

<ul style="list-style-type: none">• Konvansiyonel-intramedüller/santral yüksek dereceli<ul style="list-style-type: none">- Osteoblastik (%50)- Kondroblastik (%25)- Fibroblastik (%25)
<ul style="list-style-type: none">• Küçük Hücreli
<ul style="list-style-type: none">• Talenjiektatik
<ul style="list-style-type: none">• Santral düşük gradeli
<ul style="list-style-type: none">• Yüzeysel osteosarkomlar<ul style="list-style-type: none">- Parosteal- Periosteal- Yüzeysel yüksek dereceli

2.3.2. Ewing Sarkom Histopatolojisi

Ewing sarkomu karakteristik moleküler bulgular ve değişen derecelerde nöroektodermal farklılaşma gösteren mezenkim kaynaklı küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Çoğu vakada tümörler homojen, küçük, yuvarlak hücrelerden oluşur ve sitoplazmaları yetersizdir ve genellikle küçük matrislidir. Bu hücreler genellikle immünohistokimyasal olarak CD99 (MIC2) pozitifdir, ancak bu belirteç ne her zaman mevcuttur ne de ES için spesifiktir (41). Teşhis, tipik olarak, EWSR1'i içeren füzyon genlerinin yeniden düzenlemelerin floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespiti sayesinde yapılır. En yaygın transkripsiyon faktörü FLI1'dir (%90-95) (40, 42). Ewing sarkomunun güncel tanımı, benzer genetik özellikler gösteren daha önce Askin tümörleri, periferik nöroektodermal tümörler ve periferik nöroepitelyoma olarak da adlandırılan kemiğin periferik primitif nöroektodermal tümörü (PPNET) olarak sınıflandırılan lezyonları da kapsamaktadır (30, 43).

Tarihsel tanımı ile Ewing tümör ailesi, genetik özellikleri benzer olan yumuşak doku bitişiginde veya kemik içinde başlayan kanser grubudur. Kemik kaynaklı ES, en sık görülen tipidir. 1921'de Dr. James Ewing tarafından osteosarkomdan farklı bir tümör olduğunun keşfiyle ilk kez tanımlanmış, ardından hücrelerin osteosarkomdan farklı olduğu ve

radoterapiye daha dramatik yanıt verdiği kanıtlanmıştır. Ekstraosseöz Ewing tümörleri kemiğin etrafındaki yumuşak dokudan başlar, ancak kemiğin ewing sarkomu gibi görünür ve davranır. Periferal Primitif Nöroektodermal Tümör ise nadir olarak ortaya çıkar. Hem kemikte hem yumuşak dokuda başlar. Kemiğin ES'si ve ekstraosseöz Ewing tümörleri ile birçok açıdan benzer özellikler gösterir (44).

2.3.3. Rabdomyosarkom Histopatolojisi

Rabdomyosarkom hücreleri, desmin, miyozin ve MyoD protein ailesi antijeninin ekspresyonu ile tanımlanabilir. Farklı birçok sınıflama sistemi ortaya konulmuş ve tümörün davranış biçimini baz alan DSÖ klasifikasyon sistemine göre daha az riskli olan iğsi hücreli/sklerozan, orta risk teşkil eden embriyonel ve yüksek riskli alveolar RMS olarak gruplandırılmıştır. Diğer bir form olan pleomorfik RMS, pediyatrik popülasyonda çok nadirdir (45). Sitogenetik ve moleküler analizler, RMS alt tipinin tanısını belirlemede kritik öneme sahiptir. Çoğu alveolar RMS (%80-85) tutarlı bir genetik anormallik gösterir, resiprokal kromozomal translokasyonlar olan $t(2;13)(q35;q14)$ veya $t(1;13)(p36;q14)$, kimerik proteini üretir. $t(1;13)(p36;q14)$ varyantı, kromozom 1 üzerinde bulunan PAX7 genini FKHR ile birleştirir. PAX – FKHR füzyonunu ifade eden tümörleri olan hastalar daha genç olma eğilimindedir ve ekstremiteler lezyonu ile ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir, bu da farklı bir klinik fenotip düşündürür (17). Embriyonel RMS, tümöre özgü bir translokasyondan yoksundur, ancak genel olarak, kromozom 11'in (11p15.5) kısa kolunda, tümör baskılama genlerini inaktive ederek hareket edebilen heterozigotluk kaybı gibi tekrarlayan anormallikler sergiler. Histotipler ve klinik özellikler arasında bir ilişki paterni tanımlanmıştır. Alveolar histotipler daha sık ekstremitelerde ve gövdede lokalizedir ve çocuklardan çok ergenler ve genç yetişkinler için tipiktir. Son zamanlarda, alveolar RMS'nin histopatolojik tanısıyla ilgili bazı tartışmalar ortaya çıkmıştır: alveolar histolojisi olan ancak füzyon geni PAX3 veya PAX7- FOXO1'den yoksun hastalar (füzyon geni negatif alveolar RMS), embriyonel RMS ve füzyon pozitif alveolar RMS vakalarınınkinden farklı bir genomik bir profile ve klinik seyre sahiptir. Bu bulgular, biyolojik bir karakterizasyonun, RMS alt tipini sınıflandırmada ve prognozu tahmin etmede şu anda kullanılan histolojik değerlendirmeden daha iyi olacağını ve muhtemelen gelecekteki risk sınıflandırmasına dahil edileceklerini öngörmektedir (8, 15).

2.3.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri

Histopatolojisi

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları çok çeşitli ve nadir hastalıklardan oluşan bir tümör grubudur. Bu heterojen grupta genomik bilgi eksikliğine rağmen hastalığın biyolojisi hakkında hatırı sayılır bir bilgi birikimi oluşmuştur. Bu tümörlerin çoğu fonksiyonel sonuçları henüz açıklanmayan benzersiz kromozomal translokasyonlarla da ilişkilidir (46). Görece sık karşılaşılan ve histopatolojik bulguları aydınlatılmış olan tiplere ait özellikler metnin devamında yer almaktadır.

Alveolar soft part sarkom, bol granüler sitoplazmalı büyük epiteloid hücre yuvalarından oluşan patolojik olarak farklı bir tümördür. Çocuklarda en sık baş boyun bölgesinde ortaya çıkar ve yavaş büyüyen ağrısız bir kitle olarak karşımıza çıkar. Akciğer ve beyin metastazları sıktır. TFE3 için immünohistokimyasal boyama ile tipik olarak yaygın, nükleer ekspresyon gösterir (47).

Yumuşak dokunun malign melanomu olarak da bilinen berrak hücreli sarkom, tendon ve aponevrozların yumuşak doku malignitesidir. Vakaların çoğu adolesanlarda ve genç erişkinlerde ekstremitelerde yavaş büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkar. Bu tümörlerin çeşitli histolojik paternleri ve görünüşleri olabilir, ancak malign hücreler S100, Sox10 ve HMB45 dahil olmak üzere melanositik farklılaşmanın belirteçleri ile tanımlanabilir (46).

Sinovyal sarkom (SS), değişken epitelyal farklılaşma gösteren mezenkimal bir tümördür. Histolojik olarak gland oluşumu ile bifazik veya belirsiz fasiküller halinde düzenlenmiş tek tip iğsi hücreler ile monofazik olabilir. Nadiren, kötü diferansiye sinovyal sarkomlar yuvarlak hücrelerden oluşur ve diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlere benzer. İmmünohistokimya, en azından fokal epitelyal farklılıkların varlığını doğrular. Kesin tanı, SS18 (SYT olarak da bilinir) geninin yeniden düzenlenmesinin sitogenetik doğrulamasını gerektirebilir. Bu tümörler ayrıca TLE1 gibi yeni tanımlanmış belirteçleri de ifade edebilir (48).

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPNST'ler), nörofibromatoz tip 1 (NF1) ile ilişkili pleksiform nörofibromların malign dejenerasyonundan (49) veya radyasyon tedavisi nedeniyle de novo ortaya çıkabilir. MPNST'ler genellikle bir sinirden kaynaklanan, altta

yatan sinirin iğ şeklinde şişmesine veya bozulmasına neden olan ve yüzeysel fasyaya kadar uzanan büyük tümörlerdir (>5 cm). Histolojik olarak, sporadik, NF1 ile ilişkili veya radyasyon kaynaklı olsun, bu maligniteler, S100 ve SOX10 için immünoreaktivite ile doğrulandığı üzere nöral farklılaşma ile iğsiden epiteloid hücelere kadar farklı tiplerle karakterize edilir (50). MPNST'ler, değişen derecelerde hücresellik, mitotik aktivite ve tümör nekrozu ile düşükten yükseğe derecelendirilebilir, ancak tümör derecesi ve prognozu arasında, diğer mezenkimal neoplazmalara kıyasla daha zayıf bir korelasyon vardır (51).

Malign rabdoid tümör, bebekleri ve küçük çocukları etkileyen oldukça agresif bir tümördür. Histolojik olarak rabdomyoblastları taklit eden bol eozinofilik sitoplazmaya sahip rabdoid hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri, epitelyal ve nöral belirteçler dahil olmak üzere farklı farklılaşma yollarını gösterebilir, ancak iskelet kasına özgü belirteçler negatiftir. Çoğu tümör, immünohistokimya ile nükleer INI1 ekspresyonu kaybı gösterir, nadir bir grup bunun yerine anormal BRG1 boyamasına sahip olabilir (52).

NTRK-füzyon sarkomları, bir NTRK-gen füzyonunun varlığı ile bağlantılı olarak ortaya çıkan bir grup pediatrik sarkomdan oluşur. Bu sarkom grubu, klasik ETV6-NTRK3 yeniden düzenlemesine sahip infantil fibrosarkom ve konjenital mezoblastik nefromun yanı sıra varyant NTRK füzyonları ile benzer pediatrik mezenkimal tümörlerin giderek yaygınlaşan tanımlarını içerir. Bu sarkomların her birinde, tümör hücreleri tipik olarak ilkel, yıldız şeklinde mezenkimal hücrelerdir ve sıklıkla iğsi hücre alanları fasiküller halinde düzenlenir. İmmünohistokimyasal olarak, bu tümörler vimentin için pozitifdir ve aktin, desmin, S100 veya CD34 için değişken ve fokal pozitiflik gösterir (53).

2.4. Klinik Bulgular

2.4.1. Osteosarkom Klinik Bulguları

Osteosarkomlu hastaların büyük çoğunluğu, ortalama 3-4 ay süren, lezyon bölgesinde ağrı şikayetiyle başvurmaktadır. Ortaya çıktığı yaş grubu da dikkate alındığında, travma ve ağır fiziksel egzersize bağlı yaralanmalarla sıklıkla karışabilen bu semptomlar nedeniyle tanı 6 ayı aşan sürelerde gecikebilmektedir. Bir kırılmaya neden olacak kadar önemli olmadıkça, travmaya bağlı ağrının çoğu, zamanla iyileşir. OS de ise ağrı sabittir ve zamanla kötüleşme eğilimindedir. Hastalar ağırlık taşıırken ağrı nedeniyle topallayabilirler. Malignite

düşündürecek belirtilerden halsizlik, ateş, kilo kaybı vb. bulgular genellikle yoktur. OS'ler uzun kemiklerin metafizine yerleşme eğilimindedirler. Tutulumun en sık olduğu yerler vakaların yaklaşık %50'sinde diz bölgesi çevresidir, sırasıyla; distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus, orta ve proksimal femur ve diğer kemiklerde ortaya çıkmaktadır. Fizik muayenede dikkati çeken ilk bulgu, palpasyonla ele gelen büyük ve ağrılı yumuşak doku kitlesidir. Ancak erken evrelerde tümör palpe edilemez ve direkt grafilerde bile görünmeyebilir. Hastanın vücut ısısı normal ancak hassas bölge ısınıyorsa, şişiyorsa ve çapı diğer tarafa göre daha büyükse bu, tümörün önemli ölçüde büyüdüğü anlamına gelir. Tümörün olduğu alan kırılıgandır, bu da kırıklara ve akut ağrıya neden olabilir. Vücudun diğer bölgelerinde ağrının varlığı metastatik tutulumun varlığını düşündürebilir (9, 54).

Prognostik önemi bildirilen alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği dışında laboratuvar değerlendirmesinde özellikli bir bulgu yoktur (55).

Hastaların yaklaşık %15-20'si radyografik olarak saptanabilir metastazlarla başvurur. Ancak, lokalize OS'li hastaların yaklaşık %80'inde cerrahi rezeksiyon sonrasında lokal tümör kontrolü sağlanmasına rağmen metastatik hastalık geliştiğinden, hemen hemen tüm hastaların subklinik, mikroskopik metastazları olduğu varsayılmaktadır (54, 56). En sık metastatik prezentasyon yeri akciğerdir. Solunum semptomları sadece geniş tutulum ile gelişir (57). Diğer kemiklerde ve yumuşak dokularda da metastaz oluşabilir. Çoklu kemik metastazlarının aslında çok odaklı primer tümörleri temsil edebileceği görüşü de tartışılmaktadır. OS geniş çapta metastatik olduğunda, merkezi sinir sistemine veya diğer bölgelere yayılma potansiyeli daha yüksektir. OS'den ölüm genellikle, yaygın hastalık ve ilerleyici pulmoner metastazların sonucu olarak solunum yetmezliği nedeniyle (57, 58).

2.4.2. Ewing Sarkom Klinik Bulguları

Ewing sarkomlu hastalar lokalize hastalık veya olguların yaklaşık %25'inde aşikâr metastazlarla başvurabilirler. Ewing sarkomu hemen hemen her kemiğin metafizinde veya yumuşak dokularda ortaya çıktığından, semptomlar etkilenen bölgeye göre değişir. Hastaların çoğu, aralıklı, bazen gece olabilen ve zamanla kötüleşen lokorejyonel ağrı öyküsü ile başvurur (59). Ağrı sıklıkla 'kemik büyümesi' veya spor ve günlük yaşam aktivitelerinden kaynaklanan yaralanmalarla (tendinit, kas ağrısı, kas yaralanmaları veya osteomyelit gibi) karıştırılır (60). Birçok hastada ağrıyı, uzun süre fark edilemeyen palpe edilebilen yumuşak

doku kitlesi takip eder. Semptomları açıklamak için yeterli bir olay olmadan ve 1 aydan fazla süren ağrı daha fazla araştırılmayı hakeder (12).

Başlangıçta nonspesifik “B semptomları” (orta dereceli ateş, gece terlemeleri ve iştahsızlık gibi) ileri evreler veya metastatik hastalık dışında çoğunlukla görülmediği için Ewing sarkomu tanısı gecikebilir; tanıya kadar geçen medyan süre 3-9 aydır (61). Primer ES'nin en yaygın bölgeleri pelvik kemikler, alt ekstremitelerin uzun kemikleri ve göğüs duvarı kemikleridir (62). Ek olarak, primer tümör bölgeleri yaşa göre farklılık göstermektedir. Genç erişkin ve adölesan grupta (15-25 yaş), çocuk yaş grubuna (0-9 yaş) oranla, primer tümörün daha fazla pelvik ve aksiyel yerleşim gösterdiği ortaya konmuştur (63).

Hastaların %96'sı ağrı, %61'i palpe edilebilen kitle, %21'i ateş ve %16'sı patolojik kırık ile prezente olmaktadır (5). Tümör içi kanama ve nekroz nedeniyle lokalize sıcaklık artışı ve ödem de görülebilmektedir. Hastalar tarafından ağrı kesici olarak alınan NSAİ (non steroid anti-inflamatuar) grubu ilaçlar kanamayı daha da fazla artırabilir. Bu semptomlar nedeniyle ES'nin klasik bir enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir (59).

ES'ye eşlik eden artmış eritrosit sedimentasyon hızı, orta derecede anemi veya lökositoz gibi spesifik olmayan tümör veya inflamasyon belirtileri olabilse de hiçbir kan, serum veya idrar testi ES'yi spesifik olarak tanımlayamaz. Yüksek serum LDH seviyeleri, artmış tümör yükü ve bu nedenle daha kötü prognoz ile ilişkilidir (62).

En yaygın bölge akciğer olmak üzere, kemik, kemik iliği veya bunların kombinasyonları şeklinde görülen metastazlar, hastaların yaklaşık %25'inde saptanabilir. Lenf düğümlerine, karaciğere veya merkezi sinir sistemine metastazlar nadirdir (62).

2.4.3. Rabdomyosarkom Klinik Bulguları

RMS'nin klinik prezentasyonu, primer tümörün köken aldığı yere, hastanın yaşına ve metastatik hastalığın varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Semptomların çoğu lokal yapıların basısıyla ve buna bağlı değişken şiddette ağrıyla ilişkilidir. RMS ile ilişkili tanımlanmış klasik paraneoplastik sendrom bulunmamaktadır (17).

Baş ve boyun bölgesi hastaların yaklaşık %40'ında primer tümörün ortaya çıktığı lokalizasyondur. Baş-boyun bölgesi kaynaklı RMS, sıklıkla embriyonal alt tiptedir ve

nadiren bölgesel lenf düğümlerine yayılır (64). Orbital tümörler, proptozis ve bazen de oftalmoplejiye sebep olur. Parameningeal bölgelerden kaynaklanan tümörlerin kafatasına yayılması ile kraniyal sinir felci ve meningeal semptomlar ortaya çıkabilir. Orbita veya parameningeal bölgeler dışındaki bölgelerden (kafa derisi, yüz, yanak mukozası, orofarenks, larinks ve boyun) kaynaklanan baş ve boyun RMS'si genellikle lokalize kalma eğiliminde olan ağrısız, genişleyen bir kitle olarak ortaya çıkar (65).

Genitoüriner RMS, tüm primer tümörlerin yaklaşık %26'sını oluşturur (17). En sık mesane ve prostatta görülür. Mesane tümörleri, trigonun içinde veya yakınında intraluminal olarak büyüme eğilimindedir, endoskopik muayenede polipoid bir görünüme sahiptir ve hematüri ve/veya üriner obstrüksiyon ile prezente olabilir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçüktür (66). Paratestiküler RMS, puberte öncesi veya postpubertal erkeklerde skrotum veya inguinal kanalda ağrısız bir şişlik olarak ortaya çıkabilir ve başlangıçta fitik, hidrosel veya varikosel olduğu düşünülebilir. Bölgesel retroperitoneal lenf düğümlerine tümör yayılımı riski, yaşla yakından ilişkili görünmektedir (67). Vajinal tümörler çok küçük çocuklarda ortaya çıkma eğilimindedir; kitle veya vajinal kanama ve akıntı ile kendini gösterir; nadiren bölgesel lenf düğümlerine yayılır. Uterus tümörleri genellikle daha büyük kızlarda bulunur ve tanı anında oldukça geniştir (68). Alveolar histoloji genitoüriner sistem sarkomlarında nadir olarak görülmektedir (66).

Ekstremiteler, RMS hastalarının yaklaşık %20'sinde primer tümör bölgesidir. Bu tümörler genellikle bir kitle ile ortaya çıkar ve bölgesel lenf nodu metastazı insidansı yüksektir (%50). Bu tümörlerin çoğu alveolar alt tiptedir ve muhtemelen bu histolojik tip nedeniyle daha agresif seyirlidir (69).

RMS'nin neonatal prezentasyonu son derece nadirdir ve histolojik olarak embriyonal/botryoid veya farklılaşmamış olma eğilimindedirler (70).

Yeni tanı konulan hastaların %15 ila %25'i uzak metastazlara sahiptir ve bu hastaların yalnızca yarısında tek bir tutulum yeri vardır. Akciğer en sık metastaz yeridir (%40-50). İzole veya multimetastatik hastalıkla birlikte metastazların izlendiği diğer bölgeler; kemik iliği (%20-30), kemik (%10) ve primer tümörün yerleşim yerine bağlı olarak lenf düğümleridir (<%20). Yeni tanı konulan RMS'li hastalarda viseral organ metastazı nadir

görülmekle birlikte terminal dönemdeki hastaların %25'inde beyin ve karaciğer başta olmak üzere viseral metastaz odaklarıyla karşılaşılabilir (33).

2.4.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Klinik

Bulguları

Nadir olmaları nedeniyle, tedavi eden klinisyen NRSTS'den şüphelenmeyebilir. En yaygın klinik tablo, ağrısız büyüyen kitledir. NRSTS vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir, ancak ekstremiteler ve gövde en sık görülen bölgelerdir. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar nadirdir, ancak bazen yaygın metastatik hastalığı olan hastalarda görülürler. Nadir bir paraneoplastik fenomen olan adacık hücreli olmayan tümör kaynaklı hipoglisemi; hemanjiyoperisitom, soliter fibröz tümör ve fibrosarkomda bildirilmiştir (71).

Osteosarkom, Ewing sarkom ve rabdomyosarkomun aksine, sadece hastaların küçük bir kısmında tanı anında metastatik hastalık vardır ve en sık akciğer tutulur (72). Bölgesel lenf nodu tutulumu epitelooid sarkom ve berrak hücreli sarkom gibi belirli histolojik alt tipler dışında olağandışıdır (73, 74). Metastatik NRSTS'li çocukların küçük bir kısmında kemik, karaciğer, deri altı ve beyin metastazları bildirilmiştir; kemik iliği tutulumu ise son derece nadirdir (72, 74).

2.5. Klinik Evreleme

2.5.1. Osteosarkom ve Ewing Sarkomda Evreleme

Kas-iskelet sistemi tümörlerini evreleme kavramı ilk olarak 1980 yılında Dr. William Enneking tarafından önerilmiştir. Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), Enneking sistemini 1980'de çok merkezli çalışmaların temeli olarak hızla benimsemiş ve kemik tümörlerine uygulandığında, Enneking sistemi yaygın olarak MSTS sınıflandırması olarak anılır olmuştur. Bir tümörün histopatolojik grade'i, tümörün anatomik orijin aldığı kompartmanın ötesine lokal olarak yayılması ve bölgesel veya uzak metastazların varlığı Enneking sisteminde prognozun en önemli belirleyicileri olarak kabul edilmiştir (Çizelge 2.6). Düşük gradeli tümörler Evre-1 olarak kabul görmektedirler. Düşük gradeli sarkomlar iyi diferansiye neoplazmlar olup, mitoz oranları az, orta derecede sitolojik atipiye sahip ve metastaz oranları düşük (%25' den az) malignitelerdendir. Yüksek gradeli lezyonlar ise Evre-2 hastalık olarak kabul edilirler. Bu grupta, diferansiyasyon derecesinin daha az, mitoz

sayılarının daha fazla ve hücre/matriks oranlarının ise daha yüksek olduğu bilinmektedir. Eğer lezyon kemik içerisinde (intrakompartmantal) yer alıyorsa evresi A, kemik dışında (ekstrakompartmantal) yerleşim gösteriyorsa evresi B olarak tanımlanmaktadır. Enneking evreleme sistemine göre lokal ya da uzak metastaz varlığında lezyon boyutu ya da grade'ine bakılmaksızın hastalık Evre-3 olarak tanımlanmaktadır (75, 76).

Çizelge 2.6. MSTS/Enneking Evreleme Sistemi (75, 76)

Evre	Grade	Yerleşim yeri	Metastaz
IA	Düşük	İntrakompartmantal	-
IB	Düşük	Ekstrakompartmantal	-
IIA	Yüksek	Intrakompartmantal	-
IIB	Yüksek	Ekstrakompartmantal	-
III	Düşük/yüksek	İntra/ekstrakompartmantal	Bölgesel veya uzak metastaz var

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tüm kemik kanserleri için tek bir evreleme sistemi geliştirmiştir, 2019 yılında yapılan son güncelleme ile primer tümör lokalizasyonuna göre farklı tanımlamalar getirilmiştir. Yedinci basıma kadar olan TNM sınıflandırmasında, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının primer lokalizasyonu ne olursa olsun aynı evreleme kullanılmıştır. Bununla birlikte, sekizinci baskıda, prognoz ve tedavi stratejisindeki farklılıklar nedeniyle, primer tümör lokalizasyonuna göre ayrı ayrı tarif edilerek; üç farklı primer tümör konumu tanımlanmıştır: apendiküler iskelet; gövde, kafatası ve yüz kemikleri; omurga ve pelvis. Ek olarak, tümörün derinliği (yüzeysel veya yüzeysel fasyadan derin) ile ilgili gruplama da son güncelleme ile ortadan kaldırılmıştır. Kemikte başlayan ES'de de bu evreleme kullanılır. Ancak Ekstraosseöz Ewing tümörleri yumuşak doku sarkomlarının evrelemesini kullanır. AJCC evreleme sisteminde tümörün grade'ine, boyutuna, metastaz varlığına ve metastaz lokalizasyonuna bakılmaktadır (Çizelge 2.7). Evre-1 tümörler düşük, Evre-2 tümörler ise yüksek gradeli olup, lezyon boyutlarına göre alt gruplara ayrılmaktadırlar. Evre-3 tümörlerde ise "skip metastaz" varlığı mevcut olup, bu durum primer tümörün izlendiği kemik bölgesinin diğer alanlarında, primer tümörden bağımsız metastatik odakların varlığını ifade etmektedir. Evre-4A akciğer metastazlarının izlendiği

durumları gösterirken, Evre-4B ise akciğer dışı diğer uzak organ metastazlarının veya lenf nodu metastazının gözlemlendiği hastalığı ifade etmektedir. Omurga ve pelviste yerleşimli primer tümörler için tanımlanan T4 evresi varlığında uzak metastaz aranmaksızın Evre-4 olarak sınıflandırılmaktadır (Çizelge 2.8) (77, 78).

Çizelge 2.7. AJCC Kemik Sarkom Evreleme Sistemi- Apendiküler iskelet, gövde, kafatası ve yüz kemikleri (77, 78)

EVRE	GRADE	TÜMÖR	LENF NODU (N)	METASTAZ (M)
IA	Düşük	T1	N0	M0
IB	Düşük	T2 / T3	N0	M0
IIA	Yüksek	T1	N0	M0
IIB	Yüksek	T2	N0	M0
III	Yüksek	T3	N0	M0
IVA	Düşük/Yüksek	T1/T2/T3	N0	M1a
IVB	Düşük/Yüksek	T1/T2/T3	N1	M0/M1
			N0	M1b

T1: Tümör ≤8 cm T2: Tümör >8 cm T3: Skip lezyon N0: Lenf nodu metastazı yok N1: Bölgesel lenf nodu metastazı	M0: uzak metastaz yok M1: M1a: akciğer metastazı M1b: kemik ve diğer organ metastazları
--	--

Çizelge 2.8. AJCC Kemik Sarkom Evreleme Sistemi- omurga ve pelvis yerleşimli tümörler (77, 78)

Omurgada yerleşimli kemik sarkomları	Pelviste yerleşimli kemik sarkomları
T1: Tümör bir vertebral segmente veya iki komşu vertebral segmente sınırlı	T1: Tümör, ekstraosseöz yayılımı olmayan bir pelvik segmentle sınırlı T1a: Tümör ≤ 8 cm T1b: Tümör > 8 cm
T2: Tümör bitişik üç vertebral segmentle sınırlı	T2: Tümör, ekstraosseöz uzanımı olan bir pelvik segment veya ekstraosseöz uzanımı olmayan iki segment ile sınırlı T2a: Tümör ≤ 8 cm T2b: Tümör > 8 cm
T3: Tümör, dört veya daha fazla bitişik vertebra segmenti veya herhangi bir bitişik olmayan vertebral segment ile sınırlı	T3: Ekstraosseöz uzantılı iki pelvik segmenti kapsayan tümör T3a: Tümör ≤ 8 cm T3b: Tümör > 8 cm
T4: Spinal kanala veya büyük damarlara uzanım T4a: Spinal kanala uzanım T4b: Büyük damarlarda büyük vasküler invazyon veya tümör trombusu uzantısı	T4: Üç pelvik segmenti kapsayan veya sakroiliak eklemi geçen tümör T4a: Tümör sakroiliak eklemi içerir ve sakral nöroforamenlerin medialine uzanır T4b: Eksternal iliyak damarların tümörle örtülmesi veya majör pelvik damarlarda büyük tümör trombusu varlığı

2.5.2. Rabdomyosarkomda Evreleme

Rabdomyosarkomu evrelemek, prognoz tayini, sistemik tedavinin seçimi ve optimal lokal tedavinin tasarımı için esastır. Evreleme temelde; primer tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, tümör boyutu, bölgesel yayılım durumu, tümör rezeksiyonunun kapsamı, lenf düğümü

ve uzak metastaz varlığının değerlendirilmesine dayanır. Rabdomyosarkomda tedavi öncesi evreleme, postoperatif klinik gruplandırma ve risk grubu sınıflaması olacak şekilde 3 farklı klasifikasyon sisteminden bahsetmek mümkündür. Bunlardan ilki 1997 yılında Lawrence tarafından tümör boyutu değişkeninin eklenmesiyle modifiye edilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması (Çizelge 2.9), ikincisi Amerika Birleşik Devletlerindeki çok merkezli Rabdomyosarkom Çalışmasının (Intergoup Rhabdomyosarcoma Study- IRS) sonucu olarak ortaya konan postoperatif klinik gruplama sistemi (Çizelge 2.10) ve üçüncüsü olan risk grubu sınıflaması (Çizelge 2.11) ise yine IRS çalışmasının sonucu olarak (IRS-V) nüks riskini ortaya koymayı hedefleyen; hem tedavi öncesi evreleme , hem de postoperatif klinik grubun yanı sıra histolojik alt tipin de değerlendirilmeye alındığı klasifikasyon sistemidir (7, 15).

Her sistemin prognozu öngörmedeki başarısı ortaya konmuş olsa da (70) her biri için birtakım eksiklikler de mevcuttur. Lawrence tarafından 1997'de tarif edilen ve çok farklı yaşlardaki tümör bölgesi, lenf düğümü metastazı ve tümör boyutunu içeren modifiye TNM sistemi ele alındığında (79); yakın zamanda, belirli bir tümör boyutuyla ilişkili riskin, farklı vücut boyutuna sahip hastalarda aynı olmadığı gösterilmiştir. Vücut yüzey alanı 1,75 m² olan bir hastada (adölesan çağda olduğu gibi) 5 cm'lik bir tümör, vücut yüzey alanı 0,6 m² olan bir çocukta (1 yaşındaki bir çocukta olduğu gibi) çapı 3 cm'nin altındaki bir tümörle aynı ölüm riskini taşıyabilir. Sonuç olarak, tümör boyutunun olumsuz prognostik etkisi daha küçük çocuklarda daha güçlüdür. Bu bulgular, tümör boyutu için mutlak bir eşik değerinin kullanılmasının sorgulanabilir olabileceğini düşündürmektedir (80). Klinik Grup sınıflandırması ise, cerrahların farklı uzmanlık düzeyleri ve farklı tedavi stratejileri gibi subjektif değişkenlerden etkilenebilir: IRS grup III tanımı, tanı anında rezeksiyon edilemeyen ancak rezeksiyon için uygun olan ve biyopsi tercih edilmiş hastaları da içerebilir. Aynı olgu biyolojik saldırganlığına göre değil, hekimlerin tedaviye farklı bir yaklaşım benimsemesine bağlı olarak grup I veya grup III olarak sınıflandırılabilir (81). Son olarak risk grubu sınıflandırmasında 10 yaş altı embriyonal tipte tümörü olan ve izole akciğer metastazı olan çocuklar yüksek riskli kabul edilmekle birlikte özel bir grup olarak tanımlanan bu hastaların rekürrens oranları orta risk grubuyla benzer görünmektedir. Bölgesel lenf düğümü tutulumu olan alveolar RMS'li hastalar ise bu sınıflamada orta risk grubuna dahil edilmiştir, ancak 5 yıllık sağkalımları %50'den az olduğu için yüksek riskli kabul edilmeleri daha uygun olacaktır (7).

Çizelge 2.9. Rabdomyosarkom-TNM Evreleme Sistemi (15)

EVRE	Yerleşim yeri	Tümör (T)	Tümör boyutu	Lenf nodu (N)	Metastaz (M)
1	Orbita, parameningeal dışı baş-boyun, mesane ve prostat dışı genitoüriner	T1 / T2	a veya b	N0/N1/NX	M0
2	Mesane, prostat, parameningel, kranial, ekstremiteler ve diğer	T1 / T2	a	N0/NX	M0
3	Mesane, prostat, parameningel, kranial, ekstremiteler ve diğer	T1 / T2	a b	N1 N0/N1/NX	M0
4	Herhangi bir bölge	T1 / T2	a veya b	N0/N1/NX	M1

T1: kaynaklandığı bölgede sınırlı T2: kaynaklandığı bölgeyi aşmış a: ≤ 5 cm b: > 5 cm	N0: lenf nodu metastazı yok N1: lenf nodu metastazı var NX: bilinmiyor	M0: uzak metastaz yok M1: uzak metastaz var
--	--	--

Çizelge 2.10. Rabdomyosarkom Postoperatif Klinik Gruplama Sistemi (IRS) (7, 15)

GRUP	
I	Tümör tam çıkarılmış
II	Mikroskopik rezidüel hastalık A. Cerrahi sınır pozitif, lenf nodu tutulumu yok B. Cerrahi sınır negatif, lenf nodu tutulumu var C. Cerrahi sınır pozitif, lenf nodu tutulumu var
III	Lokalize makroskopik rezidü A. Sadece biyopsi B. Primer tümörün %50'si çıkarılmış
IV	Tanı anında metastatik

Çizelge 2.11. IRS-V Rabdomyosarkomda Risk Gruplandırması (7, 15)

Risk grubu	Histolojik alt tip	Tedavi öncesi evre	Postoperatif Klinik Grup	Progresyonsuz Sağkalım (%)
Düşük	Embriyonal	1	I / II	85-95
	Alt grup I	1 (orbita)	III	
		2	I/II	
Düşük	Embriyonal	1 (orbita dışı)	III	70-85
	Alt grup II	3	I / II	
Orta	Embriyonal	2 / 3	III	65-75
Orta	Alveolar	1/ 2/ 3	I / II / III	50-60
Yüksek	Embriyonal	4	IV	20-40
Yüksek	Alveolar	4	IV	5-20

2.5.3. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörlerinde

Evreleme

Pediyatrik Onkoloji Grubu , Costa ve ark. tarafından geliştirilen histopatolojik sisteme dayalı olarak NRSTS için prospektif olarak test edilen bir pediyatrik gradeleme sistemi geliştirmiştir (82). Bu sistem, histopatolojik alt tipe, nekroz miktarına, mitoz sayısına ve hücrel pleomorfizme göre üç farklı tümör derecesi tanımlar (Çizelge 2.12) (83).

NRSTS için en yaygın olarak kullanılan sistem, 1977 tarihinde AJCC tarafından geliştirilen ve zaman içinde farklı modifikasyonlarla son halini alan sistemdir. 2019 yılında yayınlanan son baskıda esas olarak prognoz ve tedavi stratejisindeki farklılıklar nedeniyle, tümörler primer lokalizasyonlarına göre ayrı ayrı tarif edilmiştir. Yumuşak doku sarkomları için dört tümör konumu tanımlanmıştır: ekstremiteler ve gövde; retroperiton; baş ve boyun; iç organlar. Bu sistemde; tümörün yerleşim yerine göre, üç farklı histolojik derece, tümör boyutu, nodal ve uzak metastaz varlığı klinik evrenin birincil belirleyicileridir. Ekstremiteler, gövde ve retroperiton yerleşimli düşük gradeli tümörler, lenf nodu ve uzak metastaz olmaksızın primer tümör boyutuna göre Evre-1A ve Evre 1B; orta ve yüksek gradeli <5 cm küçük tümörler ise Evre 2 olarak sınıflandırılır. Ekstremiteler ve gövde yerleşimli orta ve yüksek gradeli lenf nodu ve uzak metastazı olmayan >5 cm tümörler Evre 3, herhangi bir lenf nodu

veya uzak metastaz varlığında ise Evre 4 olarak tanımlanmışlardır. Retroperiton yerleşimli tümörlerde ise bölgesel lenf nodu metastazı varlığı farklı olarak Evre 3B sınıfına dahil edilmiştir (Çizelge 2.13) (78).

Çizelge 2.12. Pediatrik Onkoloji Grubu NRSTS Gradeleme Sistemi (83)

GRADE	
I (düşük)	Miksoid ve iyi diferansiye liposarkom İyi diferansiye veya infantil (≤ 4 yaş) fibrosarkom İyi diferansiye veya infantil (≤ 4 yaş) hemanjioperisitom İyi diferansiye malign periferik sinir kılıf tümörü Anjiomatoid malign fibröz histiositom Derin yerleşimli dermatofibrosarkom protuberans Miksoid kondrosarkom
II (orta)	Yüzey alanının %15 inden daha az nekroz Mitoz sayısı 40x büyütmede $\leq 5/10$ Nukleer atipi izlenmeyen sarkomlar
III (yüksek)	Pleomorfik veya yuvarlak hücreli liposarkom Mezenkimal kondrosarkom Ekstraskeletal osteojenik sarkom Malign triton tumor Alveolar soft part sarkom Diğer grade 1 olmayan $>15\%$ nekroz alanı içeren veya 40x büyütmede $\geq 5/10$ mitoz izlenen sarkomlar

2.6. Prognostik Faktörler

2.6.1. Osteosarkomda Prognostik Faktörler

Primer tümörün lokalizasyonu, tümör boyutu, hasta yaşı ve cinsiyeti, metastaz varlığı ve bölgesi, kemoterapiye alınan histolojik cevap düzeyi, ameliyatın şekli ve cerrahi sınırlardaki tümör durumu osteosarkom için bilinen prognostik faktörlerdendir (84). Yakın zamanda yayınlanan 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde erkek cinsiyet, tanı anında

metastaz varlığı, tedavide sadece cerrahinin tercih edilmesi, uzuv koruyucu cerrahi yerine amputasyon uygulanması ve kemoterapi sonrası tümör nekroz oranının %90'ın altında olması daha düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (85). The Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) tarafından yürütülen 1702 osteosarkom hastası ile yapılan çalışmada, tanı yaşının, aksiyal yerleşimli tümörlerin ve tanı anında metastaz varlığının sağkalım açısından önemli risk faktörleri oldukları gösterilmiştir. Ayrıca distal yerleşimli ekstremitte tümörlerinin proksimal yerleşimlilerden daha küçük boyutlarda olması ve dolayısıyla daha iyi seyir göstermesi nedeniyle, osteosarkom ekstremitte kökenli ise bu faktörlere tümör boyutunun ve tümörün ekstremitenin hangi bölgesinde yer aldığına da eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (86).

Çizelge 2.13. AJCC yumuşak doku sarkomları evreleme sistemi- ekstremitte ve gövde (78)

EVRE	Grade	T	N	M
IA	G1	T1	N0	M0
IB	G1	T2/T3/T4	N0	M0
II	G2/G3	T1	N0	M0
IIIA	G2/G3	T2	N0	M0
IIIB	G2/G3	T3/T4	N0	M0
IV	Herhangi bir grade	Herhangi bir boyut	N1	M0
			N0, N1	M1

T1: ≤5 cm	N0: lenf nodu metastazı yok
T2: >5cm, ≤10 cm	N1: bölgesel lenf nodu metastazı var
T3: >10 cm, ≤15 cm	NX: bilinmiyor
T4: >15 cm	M0: uzak metastaz yok
	M1: uzak metastaz var

Çizelge 2.14. AJCC yumuşak doku sarkomları evreleme sistemi- baş-boyun ve iç organlar (78)

Baş-boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomları	Abdomen ve toraks viseral organ yerleşimli yumuşak doku sarkomları
T1: Tümör ≤2 cm	T1: Organ sınırlı
T2: Tümör >2 cm, ≤4 cm	T2: Organ dışına yayılım T2a: Seroza veya viseral peritona invazyon T2b: Serozanın ötesine (mezenter) invaze
T3: Tümör >4 cm	T3: Başka bir organa invazyon
T4: Komşu yapılara invazyon T4a: Orbita invazyonu, kafa tabanı/dural invazyon, santral kompartman iç organ invazyonu, yüz iskeleti tutulumu veya pterygoid kas tutulumu olan tümör T4b: Beyin parankimal invazyonu, karotis arteri enkazasyonu, prevertebral kas invazyonu veya perinöral yayılım yoluyla merkezi sinir sistemi tutulumu olan tümör	T4: Multifokal tutulum T4a: Multifokal (2 bölge) T4b: Multifokal (3–5 bölge) T4c: Multifokal (>5 bölge)

Başlangıçta metastatik olan bireylerde metastatik odakların sayısı ve operasyon sonrası bu odakların ne oranda çıkarılabildiği bağımsız prognostik değere sahiptir (87). Bir ya da birkaç adet rezeke edilebilen akciğer metastazı olan vakalarda bu odakların opere edilmesi ile, metastaz izlenmeyen vakalara benzer sağkalım sürelerinin yakalanabildiği gösterilmiştir (88, 89).

Hem metastatik hem de lokalize tümörü olan hastalarda serum ALP düzeyinin prognostik bir belirteç olabileceği yönünde de çalışmalar bulunmaktadır (88, 90, 91).

2.6.2. Ewing Sarkom Prognostik Faktörleri

Ewing sarkomda anahtar prognostik faktör, metastazların olup olmamasıdır. Lokalize hastalığı olan hastalar için yaklaşık beş yıllık sağkalım oranları yüzde 70 iken, tanı anında aşikâr metastazı olanlar için ortalama yüzde 33'tür. Ayrıca metastazın lokalizasyonu da sağkalımı etkilemektedir (92). 975 hastalık geniş bir seride, başvuru anında lokalize ve metastatik hastalığı olan hastalar için beş yıllık relapssız sağkalım oranları sırasıyla %55 ve %21 olarak saptanmıştır. Kemik ve akciğer metastazı olan hastaların prognozu, tek başına kemik metastazı olan hastalardan bariz bir şekilde daha kötü seyretmektedir. Sadece kemik metastazı olanların prognozu ise sadece akciğer metastazı olanlardan daha kötüdür. Sınırlı akciğer metastazı olan ve rezeksiyon için aday olan hastalar iyileşme açısından daha şanslıdır (93).

Lokalize hastalık ile başvuran hastalar için, primer tümörün aksiyal yerleşimli (pelvis, vertebra, skapula, kafatası, klavikula, sternum) olması durumunda tedaviye yanıt, ekstremitelerdeki lezyonları olanlardan daha kötüdür (94). Beş yıllık relapssız sağkalım oranları %61'e karşı %40 olarak bildirilmiştir (93). Ek olarak, küçük primer tümörleri (<100 mL) olan hastalar, daha büyük tümörleri olan hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt vermektedir (93, 95). Büyük primer tümörlerin; özellikle pelvis ve vertebra yerleşimli olması halinde, daha kötü prognoza sahip olması, negatif cerrahi rezeksiyon sınırı elde etmedeki zorluklar ve radyoterapi sonrası daha yüksek lokal başarısızlık oranları ile açıklanmaktadır (95).

Ekstraosseöz tümörler, osseöz tümörler ile karşılaştırıldığında, orijinin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur (96). Aksine cilt veya cilt altı bölgelerde ortaya çıkan tümörler genel olarak olumlu bir prognoza sahiptir (97).

Lokalize tümörü olan hastalar, yalnızca cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilirse, ancak yüzde 10 ila 20 iyileşme olasılığına sahipken; bu durum tedaviye kemoterapi eklendiğinde önemli oranda artmaktadır. Hem cerrahi rezeksiyonun tamlığı hem de indüksiyon tedavisine yanıt önemli prognostik faktörlerdir. Neoadjuvan kemoterapiyi takiben rezeksiyon edilen spesimende önemli miktarlarda canlı tümörü kalan hastalar, minimal rezidüel tümörü olan veya hiç olmayan hastalardan daha kötü seyreder (98, 99).

Bazı çalışmalarda hasta yaşının prognozla ilişkisi araştırılmış; 243 hastalık bir seride 5 yıllık relapsız sağkalım, 10 yaşından küçük çocuklar için %86, daha büyük çocuklarda ise %55 olarak bulunmuştur (100). Benzer şekilde, Pediatrik Onkoloji Grubu'nun ardışık üç çalışmasından elde edilen veriler; >18 yaş, pelvik yerleşimli primer tümör, primer tümör boyutu >8 cm ve ifosfamid/etoposid içermeyen kemoterapinin hepsinin önemli ölçüde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (101).

Klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin sağkalımla ilişkisi incelendiğinde; ateş, anemi ve yüksek serum LDH değerlerinin, daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (102, 103). Bir çalışmada ise, anormal (düşük veya yüksek) vücut kitle indeksinin (VKİ) kemoterapi sonrası histolojik yanıt azlığına bağlı, daha düşük sağkalım değerleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (104).

Ewing sarkomu, tümü 22. kromozom üzerindeki Ewing sarkom genini içeren, farklı kromozomal translokasyonlarla karakterize edilir. Bu translokasyonlar, farklı kromozomlar üzerindeki farklı genlerin füzyonuyla sonuçlanır ve bu füzyon genler daha sonra tümör oluşumunda rol oynadığı düşünülen hibrid proteinleri kodlar. Bu moleküler heterojenitenin prognoz üzerinde bir miktar etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Ancak, yeni tedavi protokolleri, füzyon tipine dayalı prognostik farklılıkları ortadan kaldırmış gibi görünmektedir (105). Güncel bir çalışmada, Ewing sarkomu hastalarında kötü sonuçlar için bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu bulunan, hastaların yaklaşık %16-20'sinde yüksek düzeyde saptanan SOX2 ekspresyonu tanımlanmıştır (106).

2.6.3. Rabdomyosarkom Prognostik Faktörleri

Rabdomyosarkom için mükemmel, çok iyi, orta ve kötü prognozlu farklı hasta gruplarını tanımlayan değişkenler arasında; hasta yaşı, primer tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histolojik alt tip (embriyonal ve varyantları, alveolar), uzak metastazların varlığı veya yokluğu ve cerrahi rezektabilite sıralanabilir (33, 107).

Son veriler, yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu açıkça göstermektedir. Bir yaşından küçükler ve 10 yaşından büyükler, 1-10 yaş aralığındaki çocuklara göre daha olumsuz sonuçlara sahiptir (108).

Ekstremiteler, mesane, prostat, parameningeal, gövde ve retroperitoneal yerleşimli RMS'ler daha kötü prognoza sahipken, orbital, parameningeal olmayan baş boyun, prostat ve mesane dışı genitoüriner yerleşimli tümörlerin prognozu daha iyidir (33).

Histolojik alt tiplerden embriyonal RMS orta düzeyde bir prognoz gösterirken; işçi hücreli/skleroza RMS, embriyonal RMS'nin daha az yaygın varyantlarıdır ve genellikle daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Alveolar RMS ise nispeten daha kötü bir prognoza sahiptir (107). Bu genellemenin dışında, varyant translokasyonu (PAX7- FKHR) pozitif metastatik alveolar RMS olan hastalar orta düzeyde bir prognoza sahip olabilir (5 yıllık genel sağkalım %40-%50) (109).

Boyutu 5 cm'den büyük tümörlerin daha olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (110); ancak spesifik olarak RMS'li hastalarla sınırlı olmamakla birlikte, daha önce tedavi edilmemiş, lokalize yumuşak doku sarkomları olan 553 hastanın analizi, tümör boyutunun, özellikle vücut yüzey alanı için "normalleştirildiğinde", prognostik olarak tek başına tümör boyutundan daha anlamlı olabileceğini göstermiştir (80).

Tanı sırasında saptanabilir metastazı olmayan hastalar, yaygın hastalığı olanlardan çok daha iyi oranlarda sağkalım gösterirken; lokalize sarkomlu hastalar arasında ise, tamamen eksize edilmiş tümörleri olanlar, mikroskobik rezidü hastalığı olanlara göre daha iyi bir sağkalım oranına sahiptir (111).

2.6.4. Rbdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri Prognostik

Faktörleri

NRSTS'li çocuklarda az sayıda prospektif çalışma bulunmasının sonucu olarak, çocukluk NRSTS'sinde sağkalımı belirleyen faktörler hakkındaki çoğu bilgi geriye dönük, tek merkezli analizlerden elde edilmiştir (112, 113). Pediatrik NRSTS'de sağkalımı en açık şekilde etkileyen faktörler; histolojik grade, tümör boyutu, tanı anındaki metastatik durum ve cerrahi rezeksiyonun kapsamıdır (114, 115). Bu dört faktör temelinde, hastalar yüksek, orta ve düşük risk grupları olarak gruplandırılabilir. Yüksek risk kategorisinde olanlar metastatik hastalığa sahiptir. Bu hastaların en iyi ihtimalle %15'lik bir sağkalım oranı vardır ve çoğu progresif metastatik hastalık nedeniyle kaybedilir. Orta risk kategorisi, metastatik olmayan ancak rezeke edilemeyen tümörleri olan ve hem yüksek gradeli hem de maksimum çapı 5 cm'den fazla olan metastatik olmayan tümörü olan hastaları içerir. Bu hasta

kohortunda sağkalım yaklaşık %50'dir. Rezeke edilemeyen tümörleri olan hastalar, histolojik derecesi ne olursa olsun, genellikle lokal tümör progresyonundan ölürken, büyük, yüksek dereceli tümörleri olanlar ölüme neden olan uzak metastaz geliştirme eğilimindedir. Düşük risk kategorisindeki hastalar, yüksek dereceli ve maksimum çapı 5 cm'den küçük veya düşük dereceli (herhangi bir boyutta) olan metastatik olmayan, rezektabl tümörleri olan hastaları içerir. Bu hastaların uzun vadeli sağkalım tahmini yaklaşık %90'dır (116).

Lokal nüks ve uzak metastaz oluşma riskinin, tümör boyutu arttıkça önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Massachusetts General Hospital'da yapılan bir çalışmada yüksek dereceli tümörlerde tümör boyutu arttıkça, uzak metastazların sıklığının da arttığı gösterilmiştir (117). Başka bir çalışmada, yumuşak doku sarkomlu 316 hasta, tümör boyutuna göre (<5 cm, 5 -10 cm, 10-15 cm ve >15 cm) dört alt gruba ayrılmıştır. Beş yıllık sağkalım oranlarının tümör boyutu arttıkça azaldığı bildirilmiştir(sırasıyla %84, %70, %50 ve %33) (115). Son zamanlarda, pediatrik hastalarda vücut boyutu ile tümör boyutu arasında bir ilişki belgelenmiştir ve bunun sonucu olarak, NRSTS'li çocuklarda prognostik faktörleri analiz ederken göreceli tümör boyutunun dikkate alınması lehinde bir görüş oluşmuştur (80).

Anatomik yerleşim (üst ekstremiteye karşı alt ekstremité), tümör derinliği (yüzeysel ve derin) ve histolojik alt tip dahil olmak üzere erişkinlerde tanımlanan sağkalıma ilişkin diğer belirleyicilerin pediatrik NRSTS'de prognostik olarak önemli olduğu gösterilmemiştir. Lokal tümör kontrolü için prognostik faktörler pediatrik NRSTS'de iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, cerrahi rezeksiyonun kapsamı önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Total tümör rezeksiyonu uygulanan hastalarda kümülatif lokal rekürrens insidansı %15 aralığındayken, rezeke edilemeyen tümörlerle başvuran vakaların yaklaşık %45'inde lokal tümör rekürrensi veya progresyonu görülür. Bununla birlikte, rezeke edilmiş NRSTS'li hastalarda, büyük tümör boyutu, invazivlik, intraabdominal primer bölge, mikroskopik rezidü tümör varlığı ve radyoterapiden kaçınma, daha kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıçta rezeke edilmemiş tümörü olan hastalarda, tek değişkenli analizler lokal nüks riski ile ilişkili olarak kadın cinsiyeti, 10 yıldan fazla yaşı ve daha düşük radyoterapi dozlarını işaret etmektedir (116).

2.7. Radyolojik ve Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1. Kemik Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri

İki düzlemde konvansiyonel grafiler (direkt grafi) ağrı ve büyüyen kitlesi olan hastada hem tümörün yerini belirlemek (metafiz/ diyafiz/ epifiz) hem de benign/malign ayrımı yapabilmek için tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemidir. Benign lezyonların iyi bir sklerotik sınırı olup yumuşak dokuda ödem yapmazlar. Malign lezyonlar parlak, alacalı matrisli ve kortikal sınıra nüfuz eden yapıdadır. Ancak direkt grafilerde izlenen ve sık kullanılan ifadeler belli bir maligniteye özgü değildir. Codman üçgeni bir osteojenik sarkom çevresinde kemikleşme ve korteksi kaldırmayı ifade eder. Sunburst (güneş ışığı parlaması) şeklinde görünüm, tümör korteks dışına büyürken subperiostal damar ve sinirlerin ossifikasyonu nedeniyle kaynaklanır. Soğan zarı görünümü kortekse doğru periyodik kemikleşme ve büyümeyle ilgilidir. Bu durumlar herhangi bir tümör veya yeterince hızlı büyüyen enfeksiyonlarda da görülebilir.

Düz radyografiler genellikle kemik tümörünün tipine bağlı olarak osteoliz, periosteal reaksiyon ve matris mineralizasyonu gösterir. Vakaların yüzde 10 ila 15'inde tanı anında saptanan patolojik kırıklar da direkt grafilerde saptanabilir. Düz grafilerden elde edilen veriler, radyografik tanıyı kolaylaştırır ve hatta bazen patolojik tanıyı bile etkiler.

Radyografik tanıdan sonra, lokal hastalığın evrelemesi için daha fazla radyolojik görüntüleme gerekli hale gelir. Kemik sarkomunun lokal yayılımı intramedüller (bir anatomik kompartman) veya ekstramedüller (iki veya daha fazla kompartman) olarak tanımlanabilir. İntramedüller yayılımın belirlenmesi, longitudinal medüller uzunluğun, epifiz tutulumunun varlığının ve skip metastazlarının varlığının değerlendirilmesini içerir. Bu faktörler, gerekirse sonraki lokal kemik rezeksiyonu seviyesini belirler. Ekstramedüller uzanım, kortikal yayılım ve komşu yumuşak dokuların, spesifik kas gruplarının, majör nörovasküler demetlerin ve bitişik büyüme plağının veya eklem tutulumu ile tanımlanır. Ekstremitte kurtarma ameliyatı yapılıp yapılmayacağına karar vermek için ekstramedüller yayılımın doğru ve ayrıntılı değerlendirmesi gereklidir. Kemik sarkomunun uzak yayılımı, bölgesel metastazları (skip metastazları dışında) ve en sık akciğerde meydana gelen uzak metastazların varlığını içerir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik tümörlerinin lokal evrelemesi için en kapsamlı görüntüleme yöntemidir. Güçlü yönleri, uzaysal çözünürlük, kontrast çözünürlüğü, çok düzlemlili görüntüleme, akış duyarlılığı, kontrast kullanılabilirliği ve iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin olmamasıdır. MRG'de ortaya çıkan yumuşak doku kontrastı, diğer görüntüleme modalitelerinde görülenden daha fazladır ve komşu yapılar arasında ayırım yapılmasına izin verir. Bu kontrast, intramedüller ve yumuşak doku yayılımı dahil olmak üzere kemik tümörlerinin lokal yayılımının değerlendirilmesi için MRG'yi yeri dolduramaz kılmaktadır. Genel olarak, MRG ile bir kemik sarkomunun ilk spesifik teşhisi mümkün olmamakla birlikte intravenöz gadolinyum kontrastlı ve kontrastsız MRG, lipomlar (yağ sinyalinin tanımlanması yoluyla) ve basit veya anevrizmal kemik kistleri gibi bazı iyi huylu kemik lezyonlarını ayırt edebilir; bununla birlikte, çoğunlukla, farklı sarkom tiplerinin sinyal özellikleri, birini diğerinden ayırt etmede çok fazla kullanılamayacak kadar benzerdir ve bu özellikler aynı zamanda birçok iyi huylu ve tümör olmayan durumda da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, şüpheli veya teşhis edilmemiş kemik tümörlerinin MRG taramalarının yorumlanmasına her zaman radyografi eşlik etmelidir (118).

Kemik sarkomları tipik olarak kas ile karşılaştırıldığında hipo-izointens T1 sinyal yoğunluğunu ve yağ ile karşılaştırıldığında heterojen hiperintens T2 sinyal yoğunluğunu gösterir. İntravenöz gadolinyum kontrastının uygulanmasından sonra, kemik sarkomları tipik olarak değişken derecede iç kontrastlanma gösterir. Kontrast artışından yoksun alanlar tipik olarak tümör içindeki nekroz, kanama veya mineralizasyonu temsil eder. MRG, biyopsiyi bir tümörün kontrast tutulumu olan , vaskülarize kısımlarına yönlendirmek ve tanısal olmayabilecek nekrotik, kontrast oluşturmeyen dokudan kaçınmaya yardımcı olmak için de kullanılabilir (119).

Bilgisayarlı tomografi (BT), sofistike, kesitsel, bilgisayarla geliştirilmiş radyografi olarak tanımlanabilir. Konvansiyonel radyografiler gibi, BT görüntüleri de temel olarak hava, yağ, su ve mineral arasında ayırım yapar, ancak BT ile çok daha fazla gri tonu veya yoğunluk algılanır. Bu görüntüler, kortikal devamlılık veya süngerimsi kemiğin bozulması ve periost reaksiyonları dahil olmak üzere kemik anatomisinin ayrıntılarını görsel olarak değerlendirebilme olanağı sağlar. BT, kemiğin içinde ve dışında tümör matrisi mineralizasyonunu mükemmel bir şekilde gösterir. Kesitsel bir görüntüleme tekniği olduğu için BT, eklem, pelvis ve omurga gibi çok fazla örtüşen yüzeyin olabileceği alanlarda karmaşık anatominin görünümünü tam anatomik değerlendirmeye izin vermek için

basitleştirebilir. BT tarayıcıları son on yılda geliştikçe, yeniden yapılandırma teknikleri ve hacimsel tarama, BT'nin, MRG'nin çoklu görüntüleme düzlemleri sağlama yeteneği ile rekabet etmesine izin vermiş durumdadır. Sagittal ve koronal düzlemlerde yeniden biçimlendirilmiş görüntüler çok faydalıdır. Üç boyutlu ve hacimsel BT görüntüleri preoperatif planlamaya yardımcı olabilir. Üç boyutlu BT görüntülerinden yapılan plastik modeller, aynı zamanda kişiye özel protezlerin tasarımında ve imalatında da kullanışlıdır. Primer sarkom görüntülemesinde BT kısıtlı, fakat önemli bir role sahiptir. En yaygın iki kullanımı, sistemik evrelemeye ve görüntüleme rehberliğinde girişimsel biyopsi planlamaya yardımcı olmaktır. Toraks BT pulmoner metastazları değerlendirmek için en iyi yöntemdir ve evrelemede akciğer metastaz varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için rutin olarak başvurulmaktadır. Yine MRG için herhangi bir kontrendikasyon olduğunda, kemik hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için onun yerine kontrast maddeli BT kullanılabilir. Nodal metastazlar, kemik sarkomlarında nadiren görülmekle birlikte, BT veya MRG ile gösterilebilir (118).

Üç yüz seksen yedi hastayı kapsayan çok merkezli eski bir çalışma, BT ve MRG'nin kemik ve yumuşak doku tümörlerinin lokal evrelemesi için eşit derecede etkin olduğunu göstermiştir (120). Ancak güncel veriler ışığında MRG tümör boyutunu daha iyi tanımlaması, lokal intraosseöz ve ekstraosseöz yayılımı ve tümörün fasyal yapılar, damarlar, sinirler ve organlarla ilişkisini daha net ortaya koyabilmesi nedeniyle çoğu durumda tercih edilir.

Tc99m MDP (Teknesyum 99m Metilen Difosfonat) kemik sintigrafisi, nükleer tıpta günlük pratikte onkolojik ve non-onkolojik farklı endikasyonlarla yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. MRG gibi, kemik sintigrafisi de kemik lezyonlarının tespiti için oldukça hassas ancak spesifik olmayan bir görüntüleme yöntemidir; ancak bölgesel MRG'den farklı olarak, tüm iskeleti değerlendirme imkânı sunar. Kemik sintigrafisi sadece primer kemik sarkomu ve onun spesifik yerini göstermekle kalmaz, aynı zamanda iskeletin başka yerlerinde, başlangıçta tespit edilemeyen uzak metastazları da ortaya çıkarır. Bu modalite, aynı kemikte primer sarkomdan ayrı olarak oluşabilen “skip metastazları” göstermede de faydalıdır, ancak bunlar primer tümöre çok yakınlarsa, tümörün neden olduğu geniş radyoaktif tutulum alanı tarafından gizlenebilirler. Radyonüklid kemik taramalarında osteosarkomdan kaynaklanan mineralize akciğer metastazları da görülebilir. Teknik oldukça hassastır ancak spesifik değildir; kemik taramalarında “sıcak” görünen lezyonlar varlığında,

kırık gibi iyi huylu kemik lezyonlarının olasılığını dışlamak için görüntüler kemiklerin düz radyografileri ile birlikte değerlendirilmelidir (118).

Ultrasonografinin (US) kemik sarkomlarının yayılımının değerlendirilmesinde sınırlı bir rolü vardır, ancak reaktif lenf nodlarını metastatik hastalıktan ayırt etmede, lokal nüksü saptamada ve bu durumlarda biyopsiye rehberlik etmede yardımcı olabilir (121).

Tanı anında kemik sarkomlu çoğu hastanın, geleneksel görüntüleme ile tespit sınırlarının altında olan subklinik mikrometastatik hastalığa sahip olduğu kabul edilir. Hematojen yolla yayılan metastatik hastalığın en yaygın yeri akciğerlerdir, bunu kemik ve kemik iliği izler. Olguların %20 kadarında tanı anında saptanabilir metastazlar vardır. Kemik sintigrafisi ile tüm vücut görüntülemesi evreleme ve uzun süreli takip için hala kullanılmaktadır, ancak FDG PET/BT ile yapılan son çalışmalar hem evreleme hem de yanıt değerlendirmesi için PET/BT'nin üstünlüğünü göstermiştir (122, 123).

FDG PET/BT, özellikle 7 mm'nin altındaki akciğer metastazlarını saptayamaması nedeniyle akciğer metastazlarını değerlendirmede toraks BT ile karşılaştırıldığında daha düşük duyarlılığa sahiptir (124); bununla birlikte, ekstrapulmoner metastazlarının saptanmasında konvansiyonel görüntülemelere üstünlüğü gösterilmiştir (125).

Evrelemeye ek olarak, FDG PET görüntüleme, güvenli ve en yüksek verim alınabilecek biyopsi bölgesinin belirlenmesinde de önemli bir rol oynar. Tümör histolojisi, sonucun önemli bir belirleyicisidir ve FDG PET/BT, iğne biyopsilerinin tanısal verimini yönlendirmek ve artırmak için kullanılabilir. Kor biyopsi, cerrahi eksizyonel biyopsi ile karşılaştırılabilir bir verime sahiptir ve cerrahi biyopsiden daha az invaziv olması nedeniyle, doku teşhisi elde etmek için giderek artan bir şekilde ilk tercih edilen yöntemdir. Kemik sarkomları görüntüleme ile sıklıkla heterojen görünür. FDG tutulumunun metabolik olarak aktif bölgelerini belirleyerek, optimal biyopsi bölgesinin lokalizasyonunu yönlendirmek için PET taraması kullanılabilir.

Kemik sarkomlarında tedaviye histolojik yanıt ve tam cerrahi rezeksiyon elde etme potansiyeli, sağkalımın en iyi belirleyicileri olmaya devam etmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası değerlendirme için tekrar görüntüleme yapılır. FDG PET'in yakın zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede özellikle nekroz alanlarını ayırt etmede yararlı

olduğu gösterilmiştir ve giderek artan oranda evreleme ve yanıt değerlendirme algoritmalarına dahil edilmektedir.

Tedavi sonrası takipte lokal nüksün gösterilmesi, ameliyat sonrası değişiklikler ve kesitsel görüntülemeyi zorlaştıran metalik endoprotezler yerleştirilerek gerçekleştirilen uzuv koruyucu cerrahinin sık tercih edilmesi nedeniyle zorlayıcı olabilmektedir. FDG PET/BT'nin performansını MRG veya kemik sintigrafisi ile karşılaştıran çok sayıda çalışma, kemik sarkomlarının gerek lokal nüksünün teşhisinde gerekse uzak metastazların gösterilmesinde FDG PET'in MRG ve kemik sintigrafisi gibi geleneksel görüntülemelerden üstün olduğunu göstermiştir (126, 127).

2.7.2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri

Her tümör için tek bir görüntüleme yöntemi ideal olmadığından, yumuşak doku sarkomlarının tanı ve takibinde çok modaliteli bir yaklaşım tercih edilir. İlk tanısal değerlendirme, söz konusu kitle veya bölgenin radyografileri ile başlamalıdır. Radyografiler çoğu zaman sonuçsuz kalsa da olumlu olduklarında çok değerli bilgiler sağlayabilirler. Radyografiler, belirli bir tanıyı düşündüren ve bazen de karakteristik olabilen bir yumuşak doku kitlesi veya yumuşak doku mineralizasyonu gibi görünen iskelet deformitesi hakkında bilgi verebilir. Ekstrinsik kemik erozyonu, kortikal yıkım veya periosteal reaksiyon, düz radyografilerde iyi bir şekilde ortaya çıkar. Düz radyografiler ayrıca spesifik bir tanı önermeye yardımcı olabilecek yumuşak doku kalsifikasyonu ve ossifikasyonunun varlığını ve modelini gösterebilir.

Ultrasonografi kolayca elde edilebilen, noninvaziv ve nispeten ucuz bir tekniktir ve genellikle yumuşak doku kitlesinin erken değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle abdomen veya ekstremitelerde kullanıldığında yumuşak doku lezyonlarının boyutu, yeri ve kıvamı hakkında ilk değerlendirmeyi verir. Kistik ve solid lezyonların ayrımı US'nin önemli bir yeteneğidir. US'nin bir yumuşak doku kitlesini daha fazla karakterize etmedeki özgülüğünün düşük olduğu unutulmamalıdır. Yüksek malignite şüphesini gösteren ultrason kriterleri arasında artan boyut, düzensiz kenarlar, heterojenlik ve mimari bozulma yer alırken, iyi huylu kitleler istilacı yapılar yerine daha küçük, daha homojen, iyi tanımlanmış, yüzeysel olarak yerleşmiş olma eğilimindedir. Ultrasonografi ayrıca perkütan iğne biyopsisine rehberlik etmek için de kullanılabilir. Malign bir lezyondan şüpheleniliyorsa

ince iğne aspirasyonu veya tercihen Tru-cut biyopsisi yapılabilir. Doğru histopatolojik inceleme için nekrotik veya hemorajik alanlardan kaçınmak önemlidir. Günümüzde US'ye ek olarak, yumuşak doku kitlelerinin vaskülaritesinin miktarını ve paternini belirlemede yardımcı olan doppler ile değerlendirme de mümkündür. Yüksek dereceli yumuşak doku sarkomları, aşırı büyüme nedeniyle gelişen merkezi nekroz ve periferik kan akışı paterni gösterebilir.

Yumuşak doku sarkomlarının doğru evrelemesi, uygun cerrahi ve radyoterapiye rehberlik etmek için esastır. Evreleme, primer tümör bölgesinin MRG veya BT ile görüntülenmesi, pulmoner nodüllerin toraks BT ile değerlendirilmesi, kemik iliği aspirasyonu ve parameningeal tümörü olan hastalarda meningeal yayılımı değerlendirmek için lomber ponksiyonu içerir (7).

Primer tümör görüntülenmesinde ilk tercih edilen yöntem olan MRG'nin görüntü kalitesi, tümör tespiti kolaylığı ve lezyon sınırlarının netliği açısından BT'ye göre bir üstünlüğü vardır. Ancak yumuşak doku sarkomunun farklı histolojik alt tiplerini tek başına MRG görünümüne göre ayırt etmek imkansızdır. Bununla birlikte, T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu veya T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu gibi karakteristik görüntüleme özellikleri gözlemlendiğinde MRG görüntülemenin özgüllüğü artar (128).

BT ile primer tümör görüntülenmesi MRG'nin kontraendike olduğu hastalarda tercih edilebilir. Kas, kemik, eklem veya nörovasküler yapıların tümör tutulumunu belirlemede BT ve MRG arasında 1997 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiş (120) olmakla birlikte güncel bilgiler ışığında primer tümör evrelemesinde ilk tercih edilen modalite MRG olmaktadır.

Lokorejyonel veya "sentinel" lenf düğümleri, özellikle ekstremitelerde rabdomyosarkomları için en yaygın tümör yayılım bölgesidir ve bunu akciğerlere metastatik yayılım takip eder. FDG PET, rabdomyosarkom tanılı hastalarda lenf nodu, kortikal kemik ve kemik iliği metastazlarının tespiti için konvansiyonel görüntülemelere üstünlüğü gösterilmiş, tercih edilen görüntüleme çalışmasıdır. FDG tutulumu gösteren hipermetabolik lenf nodları reaktif olabilse de PET görüntüleme potansiyel bölgesel lenf nodu tutulum yerlerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve intraoperatif lenf nodu diseksiyonu ve/veya

postoperatif lokal kontrol için preoperatif planlamaya katkıda bulunur. Pulmoner metastazların varlığı da bu hasta grubunda sağkalımı etkiler ve toraks BT pulmoner metastazların saptanması için tercih edilen görüntüleme çalışması olmaya devam etmektedir (129).

Lenfosintigrafi, özellikle ekstremitelerde yerleşimli lezyonlarda, sentinel lenf nodlarının intraoperatif lokalizasyonu için hala kullanılmaktadır ve sentinel lenf nodu biyopsisine rehberlik etmek için PET görüntülemeyi tamamlayabilir (130, 131).

Lenf nodu tutulumu çoğu NRSTS için nadir olduğundan, lenf nodu değerlendirmesi rutin olarak yapılmaz. Bununla birlikte, bazı agresif alt tipler, vakaların %15'ine kadar bölgesel lenf nodu tutulumu gösterebilmektedir. Daha yüksek lenf nodu tutulumu riski ile ilişkili alt tipler arasında berrak hücreli sarkomlar, epitelooid sarkomlar ve anjiyosarkomlar bulunur (132). FDG PET/BT rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarında henüz evreleme ve yanıt değerlendirmelerinin standart bir parçası olarak rutinde uygulanmamaktadır, ancak seçilmiş olgularda tanı, tedaviye yanıt ve nüks sırasında hastalığın ve metastazların yaygınlığını belirlemede yararlı olduğu bulunmuştur (133, 134).

Tedavi yanıtı değerlendirme için öneriler, evrelemede seçilen görüntüleme yöntemi ile devam etme yönünde olsa da gerek iyonize radyasyon maruziyetini azaltabilmek gerekse geçirilen operasyona bağlı gelişebilecek artefaktları önlemek adına farklı modalitelerin tercihi söz konusu olabilmektedir. Seçilmiş vakalarda, yumuşak doku yayılımı ile ilişkili kemik tümörlerinde faydalı olduğu kanıtlanan lokal (tümör perfüzyonu) veya sistemik kemoterapinin etkilerini izlemek için renkli doppler ultrasonografi de kullanılabilir. Tümör (neo) vaskülarizasyonunda ve periferik dirençte artan veya azalan değişiklikler, yanıtın yokluğunu veya varlığını yansıtır (128).

2.8. F-18 FDG PET/BT: Metabolik ve Volumetrik Parametreler

F-18 FDG PET/BT incelemesi birçok farklı malignitenin görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmakta olup, primer kemik ve yumuşak doku sarkomlarının görüntülenmesinde de oldukça önemli bilgi sağlamaktadır. Tümör hücreleri genellikle normal hücrelere oranla metabolik olarak daha aktiftir ve aerobik metabolizmalarının bozulmasının da etkisiyle daha fazla glukoz tüketirler. Tüm bunların sonucu olarak malign lezyonlar PET görüntülemesinde yüksek oranda FDG tutulumu gösterirler (135).

PET sonuçları görsel değerlendirmeler ile değerlendirilebilir; ancak, özellikle solid tümörlerin tedaviye cevabını değerlendirmede görsel değerlendirmenin doğası gereği gözlemcinin kendi içinde veya gözlemciler arası varyasyonlara yol açabilir. Bu yüzden kantitatif yöntemlere giderek artan sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. SUV ölçümü en yaygın kullanılan basit yarı kantitatif analiz yöntemidir. SUV, radyoaktivitenin tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyoaktivite konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonunun oranıdır. SUV, belirli bir ilgi alanı çizilerek belirlenen hacim içerisinde radyobileşiğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır (89).

$$\text{SUV} = \text{Radyoaktivite konsantrasyonu} / (\text{enjeksiyon dozu (MBq)} / \text{vücut kütlesi (kg)})$$

En sık kullanılan, tümördeki en yoğun piksel olan SUV_{max}'tır. SUV_{max} okuyucuya ve bölgeye daha az bağımlıdır çünkü en yoğun piksel neredeyse her zaman farklı gözlemciler tarafından kabul edilir. Öte yandan, tanımlı bir hacimdeki piksellerin SUV'lerinin ortalaması olan SUV_{mean}, büyük ölçüde volümetrik ilgi alanlarının (VOI) boyutuna ve konturuna bağlıdır. Başka bir deyişle, SUV_{max}, SUV_{mean}'den çok daha fazla tekrarlanabilir.

SUV değeri kolay ölçülebilmesi, PET'in yarı kantitatif analizini büyük bir üretkenlikle verebilmesi, benign ve malign lezyonları ayırt etmeye yardımcı bir değer olması nedeniyle cazip bir ölçümdür fakat tekrar edilebilirlik için dikkatli standartizasyon gerekir. Enjeksiyondan çekime kadar geçen süre, kan glukoz düzeyi, veri toplama, görüntü rekonstrüksiyonu ve veri analiz yöntemleri arasındaki mevcut olan yaygın değişiklikler nedeniyle merkezler arasında SUV sonuçlarını karşılaştırmak güçtür. Genel olarak yüksek SUV_{max} değerlerinin birçok farklı kanser türünde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (136).

Metabolik tümör hacmi (MTV), farklı yöntemlerle belirlenen bir SUV eşliğinin üzerindeki yüksek metabolik aktiviteye sahip tümör hacmidir. Belirlenecek SUV eşik değeri için tanımlanmış yöntemlerden en sık tercih edileni yüzde değer olup; ölçülen SUV_{max} değerinin %20-70'inin üzerinde metabolik aktivite gösteren alanın hacmini ifade eder. Bu değer bazda bazı hasta gruplarında aktif tümör dokusunu olduğundan daha az ifade ettiğini öngörerek sunulan diğer öneriler ise SUV değeri 2 veya 2,5'in veya karaciğer ortalama SUV + Standart sapma değerinin üzerinde olan alanın hacmini MTV değeri olarak kabul etmek

şeklindedir. MTV'nin, sadece canlı tümör dokusunu ifade etmesi nedeniyle, tümör yükünü MRG'de ölçülebilen tümör volümünden (MRV) daha iyi gösterebileceği de vurgulanmaktadır (137). Türkiye Nükleer Tıp Derneğinin, F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu'nda MTV ölçümü için SUV eşiği SUVmax değerinin %41 veya %50'si olarak önerilmiştir (138).

Total lezyon glikolizi (TLG), tümör metabolizmasının diğer bir göstergesidir. Tümördeki tedavi yanıtını değerlendirmek amaçlı ilk olarak 1999 yılında tanımlanmış olup ortalama SUV (SUVmean) ve MTV değerlerinin çarpımı ile elde edilir. MTV ve TLG metabolizma ve hacmi entegre eden yarı niceliksel parametrelerdir (137).

Kemik sarkomlarının evrelemesi esnasında F-18 FDG PET/BT incelemesi ile ölçülebilen metabolik markerlardan primer tümöre ait SUVmax değerinin progresyonsuz ve genel sağkalımda prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Kemoterapiye alınan histopatolojik yanıt (nekroz oranı) ile kemoterapi öncesi ve sonrası SUVmax değerindeki değişim oranları arasında pozitif korelasyonun olduğu da ifade edilmektedir. MTV ve TLG değerleri de SUVmax gibi prognostik belirteç olarak kullanılabilen, evreleme esnasında ve kemoterapi sonrasında ölçülen MTV ve TLG düzeyleri ile hastalık prognozu hakkında öngörü sahibi olunabilmektedir (139, 140).

RMS'li hastalarda tanı, evreleme, sonuç tahmini, hastalık remisyonunun ve nüksünün izlenmesinde PET'in rolünü değerlendiren birçok çalışma, F-18 FDG PET/BT'nin RMS'nin başlangıç evrelemesinde sadece lenf nodları ve metastaz değerlendirmesi için değil, aynı zamanda terapötik yönetim için de önemli ek bilgiler sağladığı sonucuna varmıştır. Genel olarak, PET'te daha yüksek ilk SUVmax ve kemoterapi sonrası daha büyük SUVmax düşüşü CT, MRG görüntülemeye göre daha iyi bir olumlu yanıt öngörmüştür (141).

Pediyatrik NRSTS grubunda F-18 FDG PET/BT'nin rolünü ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut sonuçlar az sayıda hastanın dahil edildiği, retrospektif incelemelere dayanmaktadır. Sinoviyal sarkom tanılı 20 hastanın dahil edildiği bir çalışmada primer tümöre ait yüksek SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak (07.07.2021 tarihli), Şubat 2013 – Ocak 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılan 0-18 yaş aralığındaki histopatolojik tanısı bulunan kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalar taranarak gerçekleştirildi. Evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerine ulaşılabilen, tedavi öncesi herhangi bir sistemik tedavi almamış olan ve tanı anından itibaren en az 9 aylık klinik takip verisi bulunan 63 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait F-18 FDG PET/BT görüntüleri tekrar değerlendirildi. Klinik takip verileri ulaşılabilen hastalarda hastane bilgi sisteminden, ulaşılamayan hastalarda ise dosya ve arşiv verileri taranarak elde edildi.

3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme

PET-BT görüntüleme Siemens marka Biograph True Point 16 model PET-BT (2011) kamerası kullanılarak yapıldı. Uygun açlık kan glukozu düzeyinin sağlanması amacıyla (<150 mg/dl) hastaların çekimden önce en az 4 saat aç kalmaları istendi. Gelen hastaların kan glukoz düzeyleri ölçüldükten sonra intravenöz yolla F-18 FDG enjeksiyonları yapıldı. Tüm hastalara vücut ağırlıklarına göre 0,1 mCi/kg'den hesaplanarak F-18 FDG radyofarmasötüğü verildi. Hastalar yaklaşık 60 dakika yarı yatar pozisyondaki koltuklarda dinlendirildi. Çekim öncesi hastalar mesane boşaltılması amacıyla tuvalete gönderildi. Çekim sırasında stabil kalamayacak hastalara öncesinde sedasyon uygulandı. Görüntüleme 5 ile 7 yatak pozisyonunda ve her yatak pozisyonu 2 dakika olacak şekilde supin pozisyonunda verteksten ayak ucuna kadar gerçekleştirildi. BT standart protokolü olarak 140 kV, 70 mA, 0.5s tüp rotasyon süresi ve 5mm kalınlığı kullanıldı. BT görüntülemenin hemen ardından tüm vücut PET görüntüleri elde edildi. PET verisi BT görüntüleri ile rekonstrükte edilerek atenüasyon düzeltilmesi yapıldı.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Altmış üç hastaya ait evreleme, tedavi yanıt değerlendirme ve yeniden evreleme amaçlı çekilen 215 F-18 FDG PET/BT görüntülemesi transaksiyel, koronal ve sagittal planlarda

değerlendirildi. Çevre zemin ve kan havuzu aktivitesinden yüksek FDG tutulumu izlenen lezyonların BT görüntüleri ile anatomik konfirmasyonu yapıldı. Evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinde primer tümöral lezyon hipermetabolik alan sınırları, SUV temelli otomatik kontürlenme programı ile çizildi. Lezyon sınırları normal komşu yapılar ilgi alanına girmeyecek şekilde aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden kontrol edilerek ve manuel olarak volümetrik ilgi alanları çizilerek belirlendi. VOI içerisinde kalan bölgenin SUVmax ve SUVmean değerleri kaydedildi. Primer tümöre ait MTV hesaplanmasında ise VOI içinde kalan metabolik aktif dokuya ait SUVmax değerinin %40'ı eşik değer olarak alındı. SUVmean ve MTV parametrelerinin çarpımıyla TLG parametresi elde edildi. BT görüntüleri üzerinden primer tümör boyutu AP (anterior-posterior), TR (transvers) ve LA (longitudinal) olmak üzere her üç ekseninde ölçülerek, literatürde belirtilen elipsoid hacim formülüne uygun şekilde bu üç değer çarpımı, $\pi/6$ ile (0,523) çarpılarak anatomik tümör hacmi hesaplandı (143). Tüm vücut görüntülerde metastatik olduğu düşünülen ve/veya şüpheli değerlendirilen lezyon-bulguların metastatik olup olmadığına, bulunan hastalarda histopatoloji ile verifiye edilerek, diğerlerinde ise en az 6 aylık takipleri sonrasında radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme bulguları doğrultusunda karar verildi. Evreleme görüntülemesi öncesi opere olan hastalarda primer tümöre ait veriler analize dahil edilmezken, lenf nodu, akciğer ve kemik/ kemik iliği metastazı varlığı durumu ise kaydedilerek analize dahil edildi. Hastalara ait tedavi yanıtı değerlendirme ve yeniden evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilerek progresyon ve/veya nüks açısından şüpheli bulgular ya histopatolojik olarak verifiye edildi ya da klinik ve radyolojik takipler neticesinde nüks/progresyon ile uyumlu olup, olmadıklarına karar verildi.

3.4. Hastaların Gruplandırılması ve Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 63 hasta histopatolojik tanılarına göre osteosarkom, Ewing sarkom, rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkom grupları altında ayrı ayrı değerlendirildi.

Progresyonsuz sağkalım süresi histopatolojik tanı sonrası hastalığın ilk nüks ve/veya metastazının tespit edildiği tarihe kadar; genel sağkalım süresi ise tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Yaşayan ve durumu stabil olan hastalarda tanıdan son takip zamanına kadar geçen süre sağkalım süresi olarak belirlendi.

Primer tümöre ait evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen anatomik tümör hacmi, SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV ve TLG parametrelerinin ve yine F-18 FDG PET/BT ile tespit edilen lenf nodu, akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı varlığının progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine etkisi araştırıldı. Metastatik hasta grupları ile metastatik olmayanların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Primer tümöre ait kantitatif parametreler ile metastatik durumun, progresyon ve ölüm ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

F-18 FDG PET/BT verileri dışında her grup için hastaların yaşı ve cinsiyetinin, Ewing sarkom tanılı hastalarda EWSR1 gen mutasyonu varlığının ve rabdomyosarkom tanılı hastalarda primer tümör yerleşim yerinin, risk gruplarına göre baş-boyun, genitoüriner, ekstremiteler ve diğer olacak şekilde gruplandırılarak, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine etkisi araştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (min-max), nominal değişkenler ise vaka ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Sağkalım analizleri için Kaplan Meier yöntemi ve univariate Cox regresyon analizi kullanıldı. Yaşam süresini etkileyen kategorik değişkenler Log rank, Breslow ve Tarone-Ware testlerine göre karşılaştırıldı.

Kategorik veriler için gruplar arasında farkın önemliliği Pearson Ki-Kare ve Fisher exact test ile; sürekli değişkenler için ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whithney-U testi ile araştırıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 23.0'te yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

4.1.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler

Osteosarkom tanısı bulunan 15 hastanın 7'si (%46,7) kız; 8'i(%53,3) erkekti. Ortalama yaş 13,9±2,7 yıl, medyan yaş 15 (9-17) yıl olarak bulundu.

Primer tümör yerleşim yerinin 9 (%60) hastada femur, 5 (%33,3) hastada tibia, 1 (%6,7) hastada ise humerus olduğu görüldü.

Tanı anında 7 (%46,7) hastada metastaz saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan 3 hasta, akciğer metastazı saptanan 5 hasta ve kemik metastazı saptanan 2 hasta mevcuttu.

Takip süresi boyunca 7 (%46,7) hastada progresyon izlenirken bunlardan 3'ü (%20) hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Ortalama progresyonsuz sağkalım 18,1±14,1 ay, genel sağkalım ise 28,8±19,5 ay olarak bulundu (Çizelge 4.1).

4.1.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler

Ewing sarkom tanısı bulunan 18 hastanın 7'si (%38,9) kız 11'i(%61,1) erkekti. Ortalama yaş 11,8±4,7 yıl, medyan yaş 12,5 (2-18) yıl olarak bulundu.

Primer tümör yerleşim yerinin 7 (%38,9) hastada alt ekstremitte, 5 (%27,8) hastada pelvik kemikler, 3 (%16,7) hastada kostalar, 2 (%11,1) hastada üst ekstremitte ve 1 (%5,5) hastada skapula olduğu görüldü.

Primer tümör patolojik incelemesinde EWSR1 gen mutasyon analizi yapılan 8 hastadan 4'ünde (%50) mutasyon varlığı saptanırken; diğer 4 (%50) hastada ise gen mutasyon analizi negatif sonuçlanmıştı.

Tanı anında 6 (%33,3) hastada metastaz saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan 2 hasta, akciğer metastazı saptanan 4 hasta ve kemik metastazı saptanan 3 hasta mevcuttu.

Takip süresi boyunca 8 (%44,4) hastada progresyon saptanırken; 5 (%27,8) hasta ise hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Ortalama progresyonsuz sağkalım $28,7\pm 23,1$ ay, genel sağkalım ise $34,3\pm 22,4$ ay olarak bulundu (Çizelge 4.1).

4.1.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda Demografik ve Klinik

Veriler

Rabdomyosarkom grubunda bulunan 17 hastanın 6'sı (%35,3) kız, 11'i (%64,7) erkekti. Ortalama yaş $7,2\pm 5,5$ yıl; medyan yaş 6 (0,5-17) yıl olarak bulundu.

Primer tümör yerleşim yerinin 6 (%35,3) hastada baş boyun, 6 (%35,3) hastada genitoüriner, 3 (%17,6) hastada ekstremitelerde, 2 (%11,8) hastada ise diğer alt grubunda tanımlanan lokalizasyonlarda olduğu görüldü.

Tümör alt tip incelenmesi yapılan 8 hastadan 7'sinde (%87,5) embriyonal tip RMS saptanırken; 1 (%12,5) hastada ise histolojik alt tip alveolar RMS idi.

Tanı anında 6 (%35,3) hastada metastaz saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan 6 hasta, akciğer metastazı saptanan 2 hasta ve kemik metastazı saptanan 2 hasta mevcuttu.

Takip süresi boyunca 6 (%35,3) hastada progresyon izlenirken bunlardan 5'i (%29,4) hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Ortalama progresyonsuz sağkalım $21\pm 17,5$ ay, genel sağkalım ise $27,7\pm 18,7$ ay olarak bulundu (Çizelge 4.1).

4.1.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı

Hastalarda Demografik ve Klinik Veriler

NRSTS grubunda bulunan 13 hastanın 8'i (%61,5) kız; 5'i (%38,5) erkekti. Ortalama yaş $11,4\pm 3,7$ yıl; medyan yaş 12 (1-15) yıl olarak bulundu.

Beş (%38,5) hasta sinoviyal sarkom, 2 (%15,4) hasta rabdoid tümör, diğerleri ise berrak hücreli sarkom, dermoid tümör, miksofibrosarkom, leiomyosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve anjiosarkom tanılı idi.

Tanı anında 9 (%69,2) hastada metastaz saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan 6 hasta, akciğer metastazı saptanan 7 hasta ve kemik metastazı saptanan 1 hasta mevcuttu.

Takip süresi boyunca 9 (%69,2) hastada progresyon izlenirken bunlardan 8'i (%61,5) hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Ortalama progresyonsuz sağkalım $23 \pm 20,4$ ay, genel sağkalım ise $31,6 \pm 18,6$ ay olarak bulundu (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Kategorik ve sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı değerler

	Osteosarkom (n=15)	Ewing Sarkom (n=18)	Rabdomyosarkom (n=17)	NRSTS (n=13)
Yaş (ort ±SS)	13,9±2,7	11,8±4,7	7,2±5,5	11,4±3,7
Cinsiyet				
• Kız	7(%47)	7(%39)	6(%35)	8(%62)
• Erkek	8 (%53)	11 (%61)	11 (%65)	5 (%38)
Anatomik tümör hacmi (cm³) (medyan) (min-max)	374,95 (144,45-2062,74)	154,67 (10,18-902,29)	35,01 (0,69-334,34)	222,89 (4,19-1152,34)
SUVmax (ort ±SS)	15,55±4,08	10,00±6,27	7,54±4,43	10,78±3,36
SUVmean (ort ±SS)	8,25±2,20	5,38±3,76	4,30±2,62	5,87±1,75
MTV (ml) (medyan)	72,46 (4,8-1044,18)	73,05 (7,91-407,63)	25,98 (3,93-256,42)	71,33 (2,62-657,73)
TLG (gr) (medyan)	786,58 (36,34-6108,57)	342,17 (18,9-2611,24)	78,29 (10,89-2859,08)	477,2 (17,4-6294,19)
Lenf nodu metastazı				
• var	3 (%20)	2 (%11)	6 (%35)	6 (%46)
• yok	12(%80)	16 (%89)	11 (%65)	7 (%54)
Akciğer metastazı				
• var	5 (%33)	4 (%22)	2 (%12)	7 (%54)
• yok	10 (%67)	14 (%88)	15 (%88)	6 (%46)
Kemik metastazı				
• var	2 (%13)	3 (%17)	2 (%12)	1 (%8)
• yok	13 (%87)	15 (%83)	15 (%88)	12 (%92)
Progresyon				
• var	7 (%47)	8 (%44)	6 (%35)	9 (%69)
• yok	8 (%53)	10 (%56)	11 (%65)	4 (%31)
Ölüm				
• var	3 (%20)	5 (%28)	5 (%29)	8 (%62)
• yok	12 (%80)	13 (%72)	12 (%71)	5 (%38)

4.2. F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi

4.2.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT

Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi

Osteosarkom tanılı hastalarda genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile kantitatif parametreler arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Osteosarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Hazard Ratio (%95 CI)	p	Hazard Ratio (%95 CI)	p
Yaş	1,286 (0,900-1,837)	0,16	1,046 (0,667-1,639)	0,84
Cinsiyet	1,538 (0,339-6,998)	0,57	3,828 (0,347-42,265)	0,27
Anatomik tümör hacmi	1,001 (1,000-1,003)	0,05	1,010 (0,994-1,026)	0,22
SUVmax	1,001 (0,827-1,212)	0,99	0,967 (0,690-1,353)	0,84
SUVmean	1,009 (0,707-1,4389)	0,96	0,911 (0,468-1,776)	0,78
MTV	1,002 (1,000-1,005)	0,08	1,007 (0,992-1,002)	0,36
TLG	1,000 (0,999-1,001)	0,07	1,001 (0,999-1,004)	0,36
Lenf nodu metastazı	2,912 (0,485-17,472)	0,24	23,501 (1,952-611,562)	0,002
Akciğer metastazı	2,431 (0,539-10,965)	0,24	60,664 (0,005-76529,064)	0,39
Kemik/Kemik iliği metastazı	1,456 (0,162-13,064)	0,73	31,922 (0,00-371189,414)	0,56

Takip süresince progresyonun izlendiği hasta grubunda, progresyonun izlenmediği gruba göre primer tümöre ait anatomik tümör hacmi, SUVmean, MTV ve TLG değerleri daha yüksekti; ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Takip süresince ölüm gerçekleşen hasta grubunda ise primer tümöre ait parametrelerden anatomik tümör hacmi ile MTV ve TLG değerleri yaşayan hastalara göre daha yüksek izlendi; ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı olan grupta primer tümöre ait parametrelerden anatomik tümör hacmi, MTV ve TLG değerleri olmayan gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte bunlardan yalnızca anatomik tümör hacminin istatistiksel anlamlı ölçüde farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Akciğer metastazı saptanan hastalarda anatomik tümör hacmi, MTV ve TLG değerleri;

kemik/kemik iliği metastazı saptanan hastalarda ise MTV ve TLG değerleri metastaz izlenmeyen hastalardan yüksek izlendi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT

Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi

Ewing sarkomu tanılı hastalarda evreleme amacıyla çekilen F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde elde edilen primer tümöre ait kantitatif parametrelerden MTV değeri ve anatomik tümör hacminin genel sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu; diğer parametrelerin ise sağkalım süresinde istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı bulundu (Çizelge 4.3).

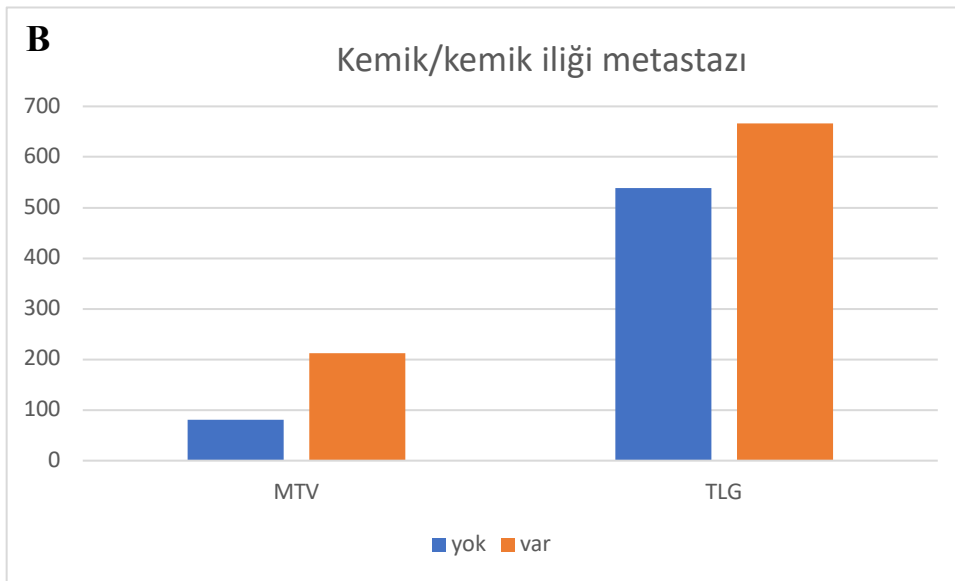
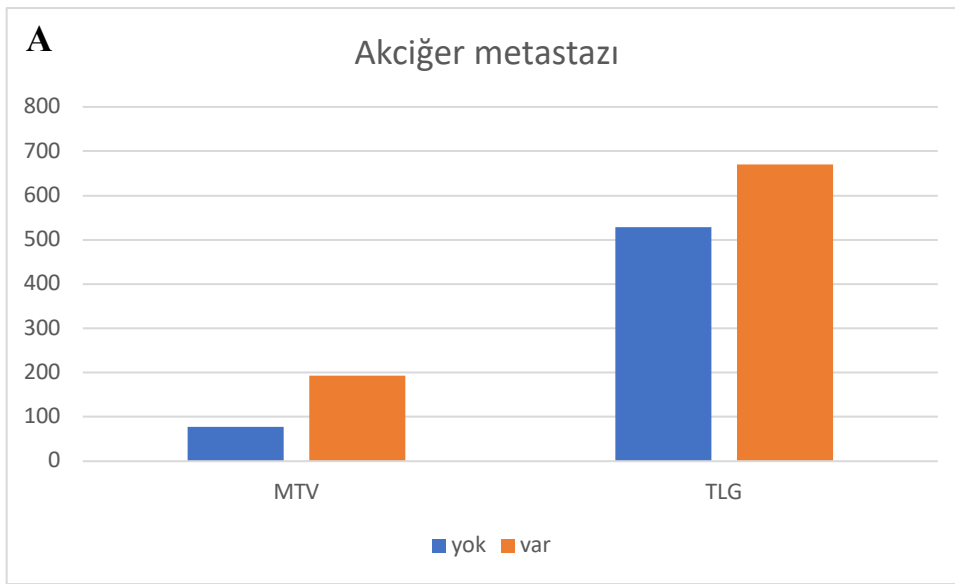
Çizelge 4.3. Ewing sarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Hazard Ratio (%95 CI)	p	Hazard Ratio (%95 CI)	p
Yaş	0,970 (0,836-1,125)	0,68	1,145 (0,892-1,472)	0,28
Cinsiyet	0,464 (0,115-1,880)	0,28	0,807 (0,134- 4,852)	0,81
EWSR1 gen mutasyonu	0,841 (0,118-6,017)	0,86	0,549 (0,050-6,079)	0,62
Anatomik tümör hacmi	1,001 (1,000-1,005)	0,51	1,006 (1,002-1,011)	0,009
SUVmax	0,951 (0,819-1,103)	0,50	1,009 (0,840-1,213)	0,92
SUVmean	0,904 (0,691-1,182)	0,45	1,001 (0,717-1,398)	0,99
MTV	1,004 (0,998-1,011)	0,17	1,012 (1,002-1,022)	0,02
TLG	1,000 (0,999-1,001)	0,85	1,000 (0,999-1,001)	0,53
Lenf nodu metastazı	25,605 (2,272-288,587)	0,009	6,735 (1,932-48,688)	0,029
Akciğer metastazı	4,941(1,213-20,119)	0,026	14,216 (1,564-129,216)	0,018
Kemik/Kemik iliği metastazı	23,999 (2,434-236,653)	0,006	8,900 (1,212-65,344)	0,032

Progresyon izlenen ve ölen hastalarda primer tümöre ait parametrelerden anatomik tümör hacmi, MTV ve TLG değerlerinin progresyon izlenmeyen ve hayatta kalan hastalardan daha yüksek olduğu; ancak sadece anatomik tümör hacminin progrese olan ve olmayan hastalar ile, ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı ölçüde farklı olduğu görüldü.

Primer tümöre ait kantitatif parametreler ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı izlenirken; akciğer ve kemik metastazı izlenen hastalarda primer tümöre ait MTV, TLG değerleri ve anatomik tümör hacmi metastaz izlenmeyen gruptan daha yüksekti. Bu parametrelerden anatomik tümör hacmi akciğer metastazı izlenen grup ile izlenmeyen grup arasında, MTV değeri ise akciğer ve/veya kemik metastazı izlenen grup ile izlenmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı ölçüde farklıydı ($p<0,05$).

Şekil 4.1. Ewing sarkom akciğer (A) ve kemik/kemik iliği (B) metastazı olan hastalar ile metastatik olmayan hastaların ortalama MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler



4.2.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT

Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi

Rabdomyosarkom tanılı hastalarda genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile kantitatif parametreler arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)

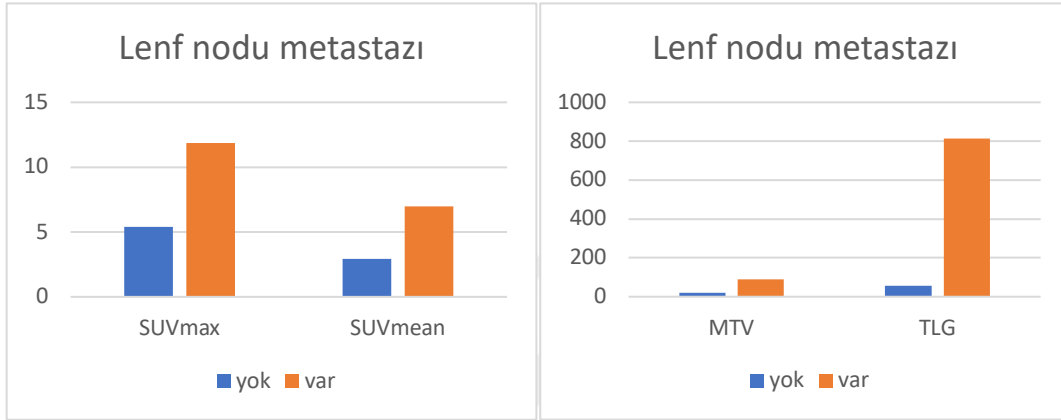
Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Hazard Ratio (%95 CI)	p	Hazard Ratio (%95 CI)	p
Yaş	0,833 (0,660-1,052)	0,12	0,805 (0,597-1,087)	0,15
Cinsiyet	0,549 (0,109-2,753)	0,46	0,351 (0,057-2,161)	0,25
Anatomik tümör hacmi	0,990 (0,996-1,015)	0,44	0,963 (0,912-1,017)	0,17
SUVmax	0,936 (0,715-1,226)	0,63	1,038 (0,795-1,357)	0,78
SUVmean	0,841 (0,511-1,384)	0,49	1,042 (0,659-1,647)	0,86
MTV	0,996 (0,971-1,022)	0,77	0,994 (0,962-1,028)	0,74
TLG	0,998 (0,992-1,004)	0,60	0,999 (0,994-1,004)	0,73
Lenf nodu metastazı	0,374 (0,043-3,211)	0,37	0,799 (0,080-7,994)	0,84
Akciğer metastazı	0,038(0,00-596,417)	0,50	0,041 (0,00-241655,965)	0,68
Kemik/Kemik iliği metastazı	0,042 (0,00-14059,36)	0,62	0,041 (0,00-46884,577)	0,73

Takip süresince ölüm gerçekleşen hastalarda yaşayan hastalara göre primer tümöre ait MTV ve TLG değerleri yüksek izlenmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

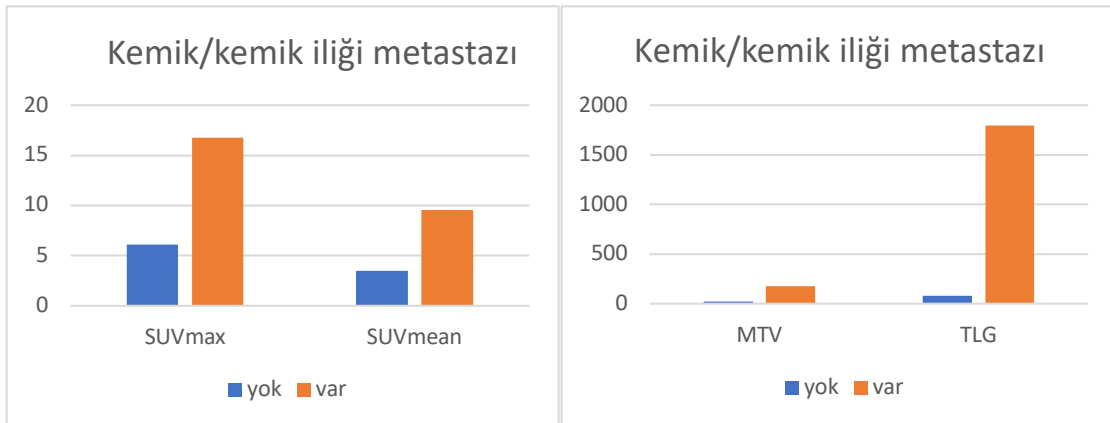
Lenf nodu metastazı izlenen hastalarda, primer tümöre ait parametrelerden anatomik tümör hacmi, SUVmax, SUVmean ve TLG değerlerinin, izlenmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ($p<0,05$); MTV değerinin ise yüksek olmakla birlikte bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Akciğer metastazı izlenen hastalarda primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri metastaz izlenmeyen gruptan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kemik/kemik iliği metastazı saptanan hastalarda ise primer tümöre ait tüm kantitatif parametrelerin (anatomik

tümör hacmi, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG) kemik/kemik iliği metastazı izlenmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.2 ve 4.3).

Şekil 4.2. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda lenf nodu metastazı tespit edilen ve lenf nodu metastazı olmayan hastaların ortalama SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler



Şekil 4.3. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda kemik/kemik iliği metastazı tespit edilen ve kemik/kemik iliği metastazı olmayan hastaların ortalama SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerini gösteren grafikler



4.2.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Parametreleri ve Sağkalım İlişkisi

NRSTS grubunda primer tümöre ait kantitatif parametrelerden MTV değerinin genel sağkalım süresiyle anlamlı ilişkisi olduğu izlenirken diğer parametreler ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili faktörler (Univariate Analiz)

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Hazard Ratio (%95 CI)	p	Hazard Ratio (%95 CI)	p
Yaş	0,840 (0,677-1,043)	0,11	0,858 (0,683-1,078)	0,18
Cinsiyet	0,935 (0,232-3,765)	0,92	0,756 (0,169-3,390)	0,71
Anatomik tümör hacmi	1,002 (0,999-1,004)	0,17	1,002 (1,000-1,005)	0,07
SUVmax	0,932 (0,644-1,348)	0,70	1,244 (0,915-1,690)	0,16
SUVmean	0,827 (0,391-1,752)	0,62	1,436 (0,815-2,499)	0,2
MTV	1,004 (0,999-1,009)	0,08	1,005 (1,000-1,011)	0,04
TLG	1,000(1,000-1,001)	0,11	1,00 (1,000-1,001)	0,07
Lenf nodu metastazı	2,066 (0,550-7,762)	0,28	2,263 (0,538-9,523)	0,26
Akciğer metastazı	11,770 (1,373-100,929)	0,025	11,850 (1,422-98,726)	0,02
Kemik/Kemik iliği metastazı	1,142 (0,139-9,381)	0,90	3,543 (0,367-34,173)	0,27

Takip süresince progresyon gelişen hastalarda primer tümöre ait anatomik tümör hacmi, MTV ve TLG değerlerinin progresyon göstermeyen gruba göre; ölüm gerçekleşen hastalarda ise primer tümöre ait anatomik tümör hacmi, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri yaşayan hastalara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Akciğer metastazı izlenen grupta primer tümöre ait anatomik tümör hacmi, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin, akciğer metastazı izlenmeyen gruptan daha yüksek olduğu görüldü; ancak bunlardan sadece anatomik tümör hacminin istatistiksel anlamlı ölçüde farklı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Kemik/kemik iliği metastazı izlenen grupta primer tümöre ait anatomik tümör hacmi, SUVmax ve MTV değerleri izlenmeyen gruptan daha yüksekti; ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü.

4.3. F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi

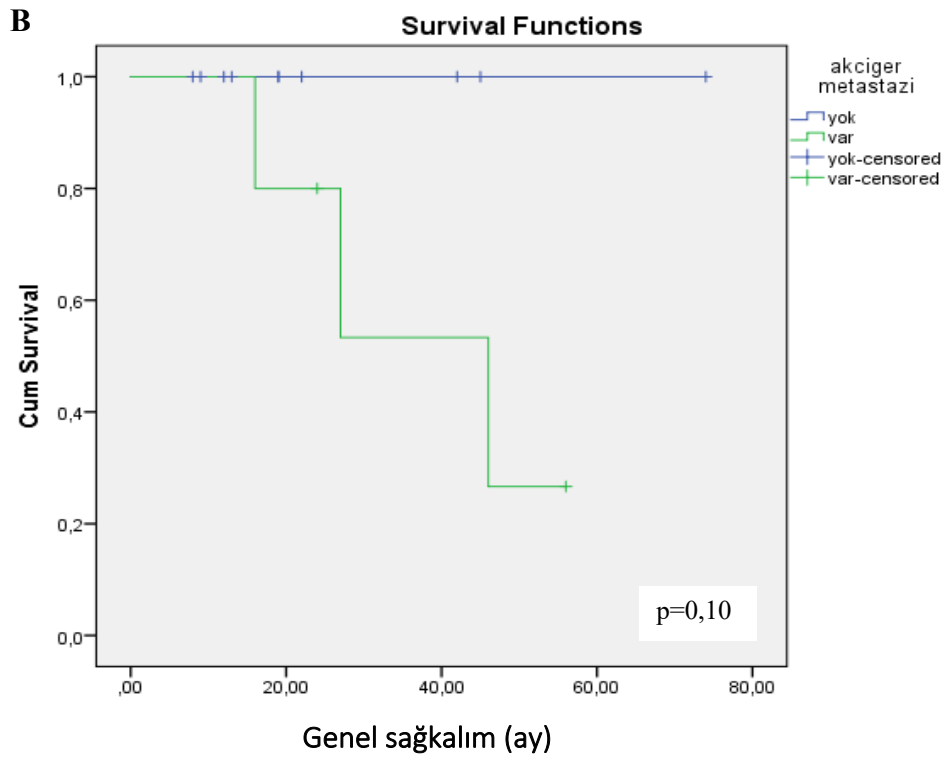
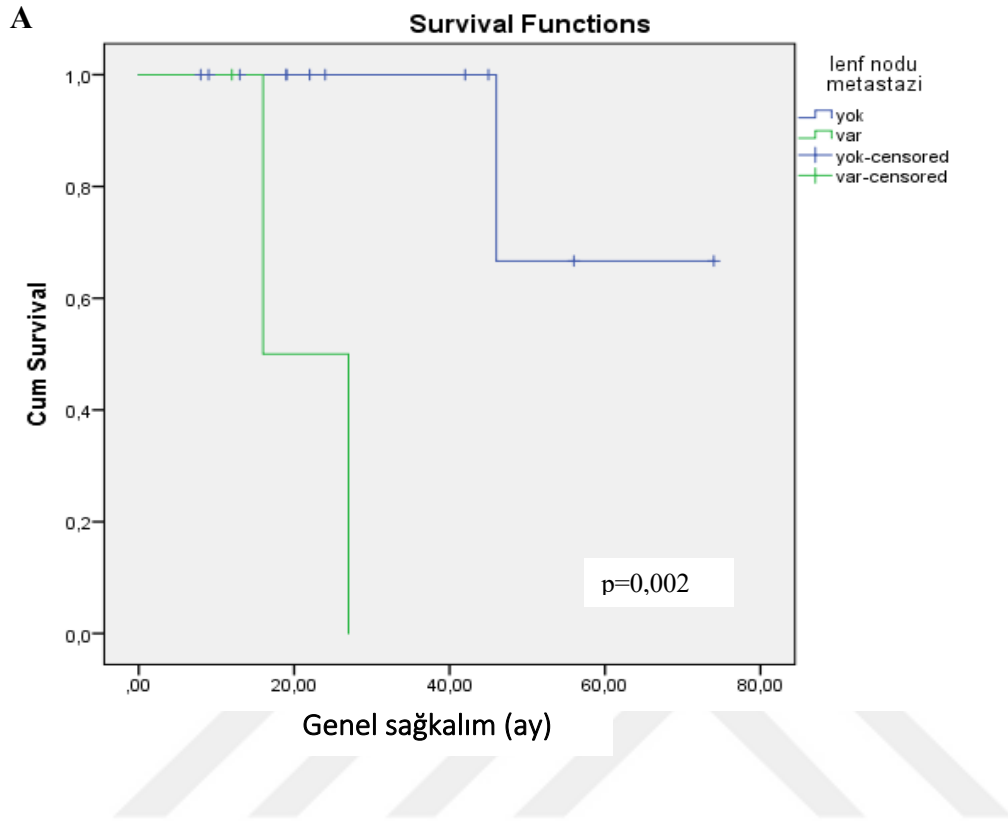
4.3.1. Osteosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi

Osteosarkom tanılı hastalarda progresyonsuz sağkalım süreleri; lenf nodu metastazı varlığında $6,6\pm 2,2$ ay, yokluğunda $29\pm 5,1$ ay ($p>0,05$); akciğer metastazı varlığında $19,6\pm 5,9$ ay, yokluğunda $32,6\pm 5,9$ ay ($p>0,05$); kemik/kemik iliği metastazı varlığında $14,5\pm 6,7$ ay, yokluğunda ise $27\pm 5,1$ ay ($p>0,05$) olarak bulundu. Metastaz varlığının, bu grupta progresyonsuz sağkalım sürelerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Genel sağkalım süresi lenf nodu metastazı varlığında $21,5\pm 5,5$ ay, yokluğunda $64,6\pm 7,6$ ay ($p<0,01$) olarak bulundu (Şekil 4.4). Akciğer metastazı olmayan hasta grubunda takip süresince ölüm gerçekleşmezken; akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı varlığının genel sağkalım süresi üzerindeki etkisi istatistiksel anlamlı değildi (Çizelge 4.2).

Metastatik durum ile progresyon ve ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde; lenf nodu ve kemik/kemik iliği metastazı varlığı ile progresyon ve ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmazken, akciğer metastazı ile ölüm arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu izlendi.

Şekil 4.4. Osteosarkom tanılı hastalarda lenf nodu (A) ve akciğer (B) metastazı varlığına göre genel sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri



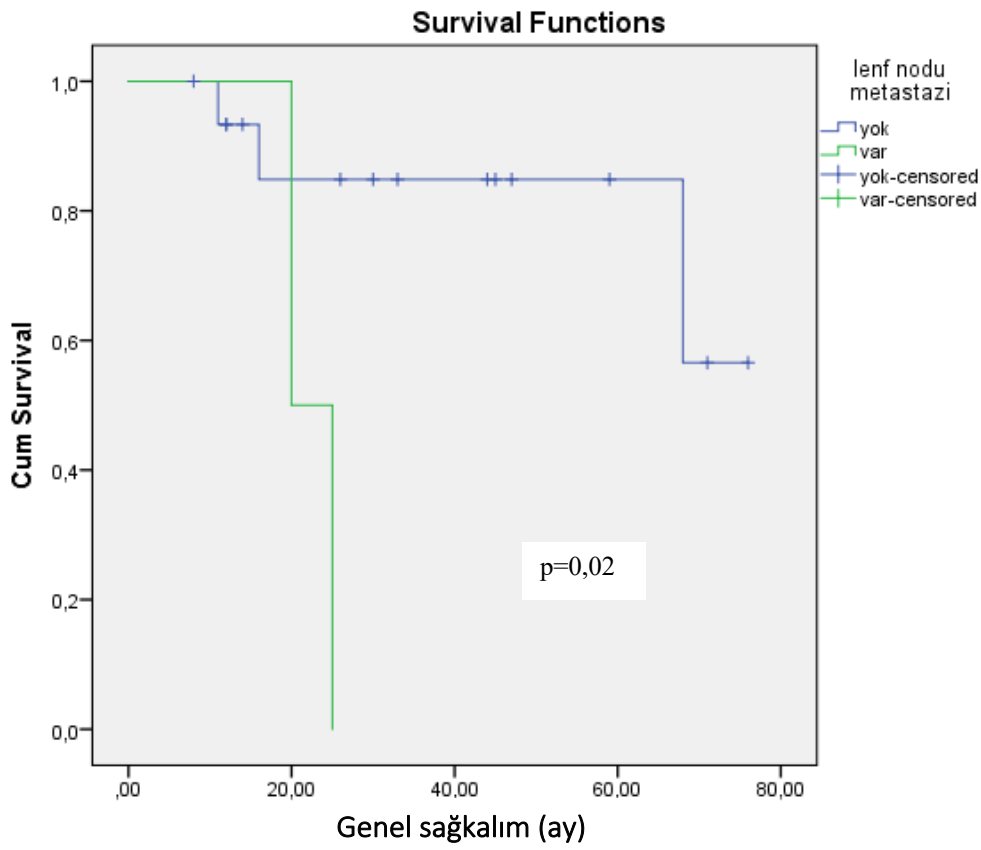
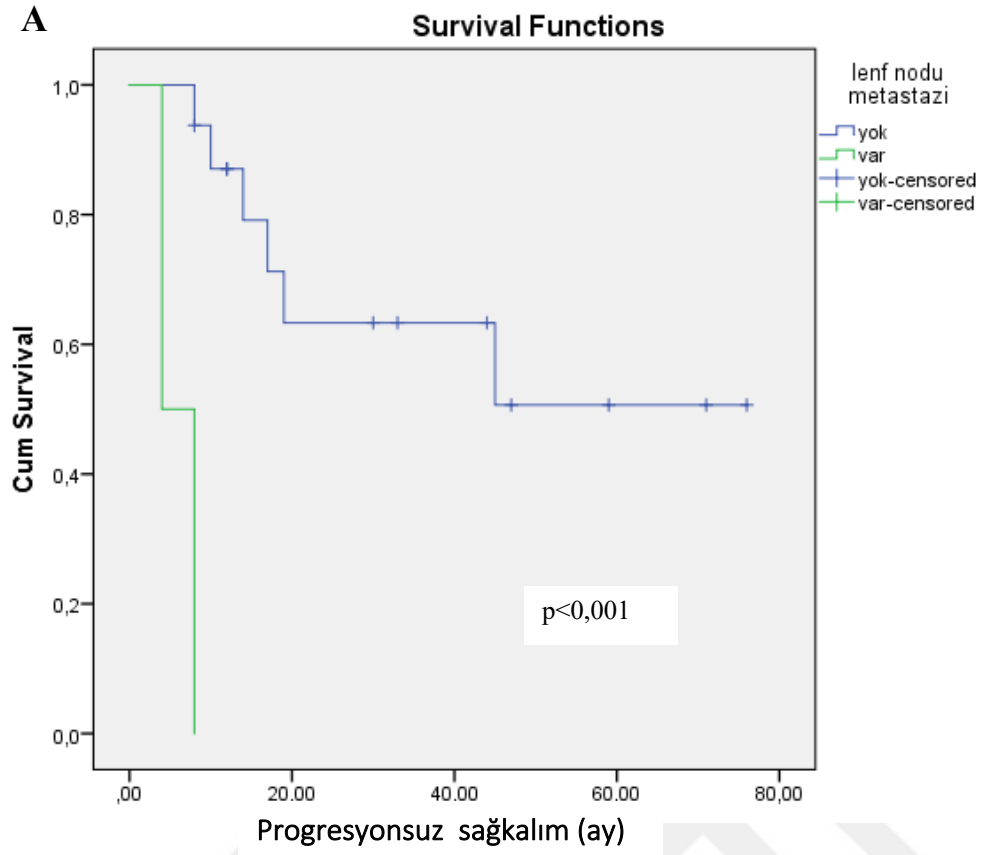
4.3.2. Ewing Sarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi

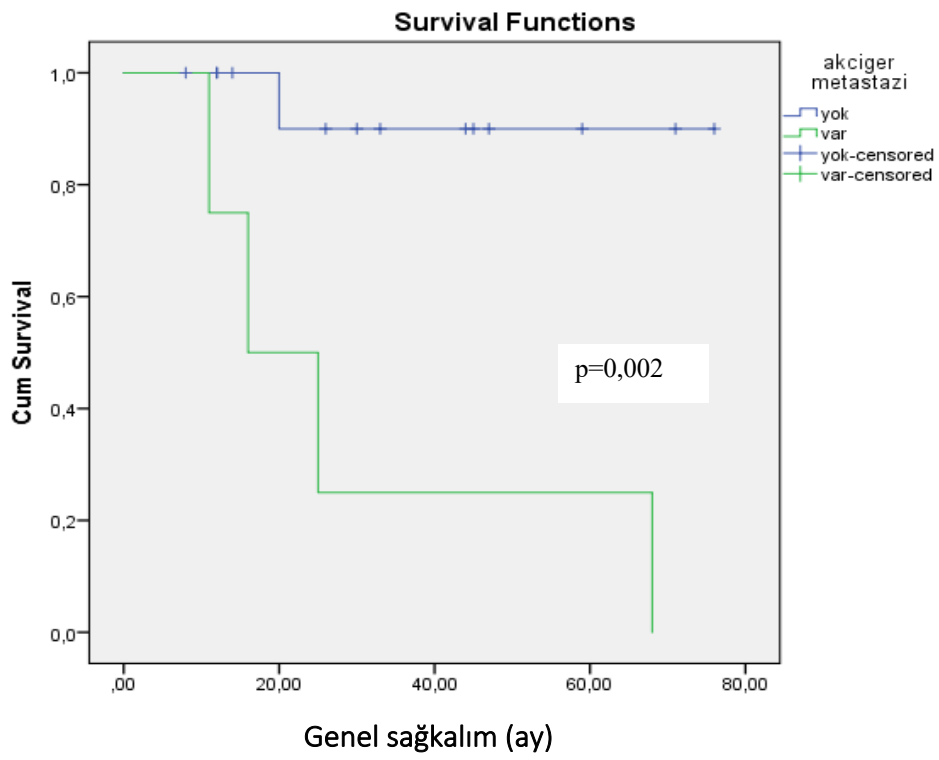
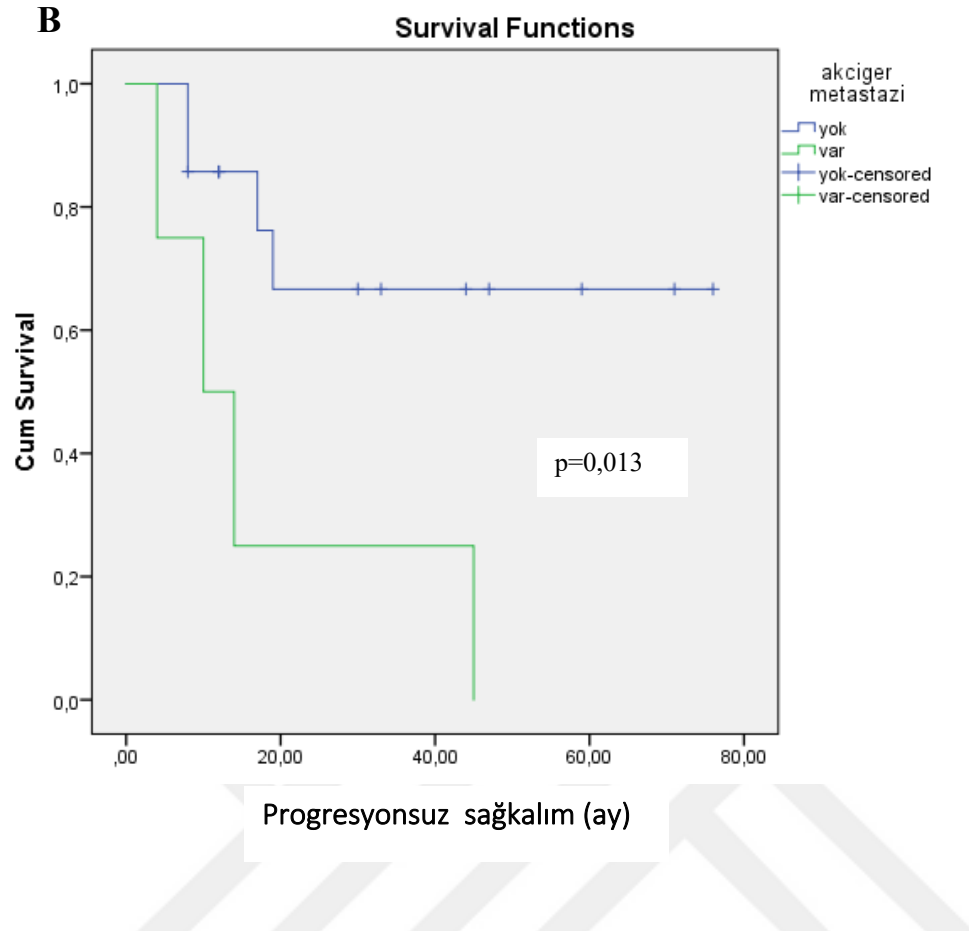
Ewing sarkom tanılı hasta grubunda progresyonsuz sağkalım süresi lenf nodu metastazı varlığında 6 ± 2 ay, yokluğunda $49,3 \pm 8,1$ ay ($p<0,01$); akciğer metastazı varlığında $18,2\pm 9,1$ ay, yokluğunda $55,2\pm 8,6$ ay ($p<0,05$); kemik/kemik iliği metastazı varlığında $7,3\pm 1,7$ ay, yokluğunda $52,1\pm 8,2$ ay ($p<0,01$) olarak bulundu.

Genel sağkalım süreleri ile metastatik durum arasındaki ilişki araştırıldığında; lenf nodu, akciğer veya kemik/kemik iliği metastazı izlenen hastaların genel sağkalım sürelerinin metastaz izlenmeyen hastalardan daha kısa olduğu bulundu (Çizelge 4.3). Lenf nodu metastazı varlığında genel sağkalım süresi $22,5\pm 2,5$ ay, yokluğunda $64,3\pm 6,2$ ay ($p<0,05$); akciğer metastazı varlığında genel sağkalım süresi $30\pm 12,9$ ay, yokluğunda $70,4\pm 5,3$ ay ($p<0,05$); kemik/kemik iliği metastazı varlığında genel sağkalım süresi $20,3\pm 5,3$ ay, yokluğunda $64,1\pm 6,2$ ay ($p<0,05$) olarak bulundu (Şekil 4.5).

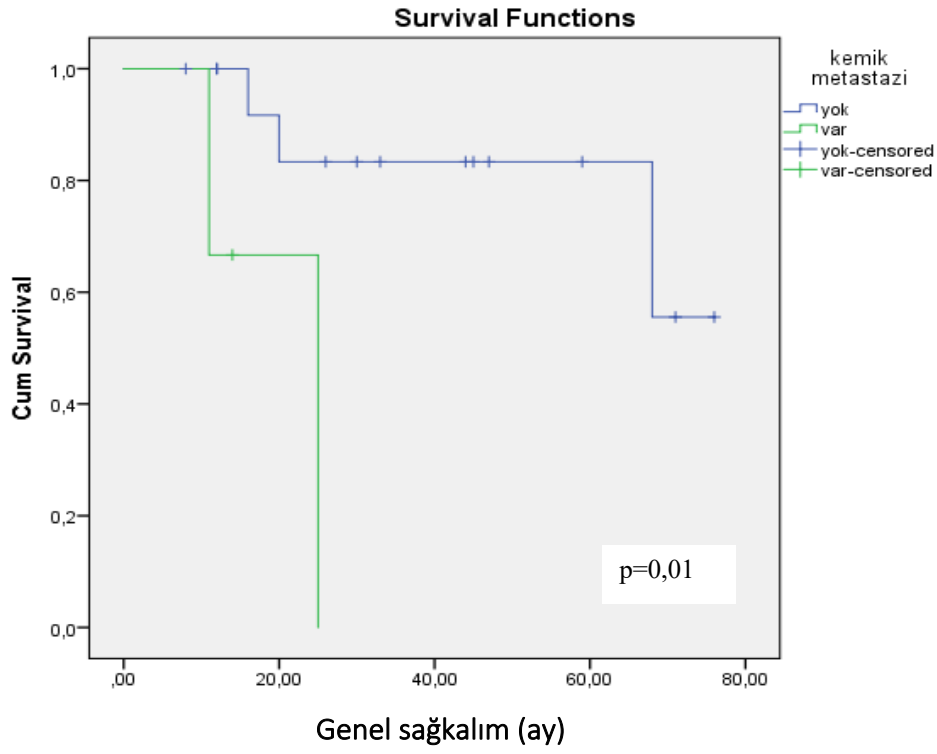
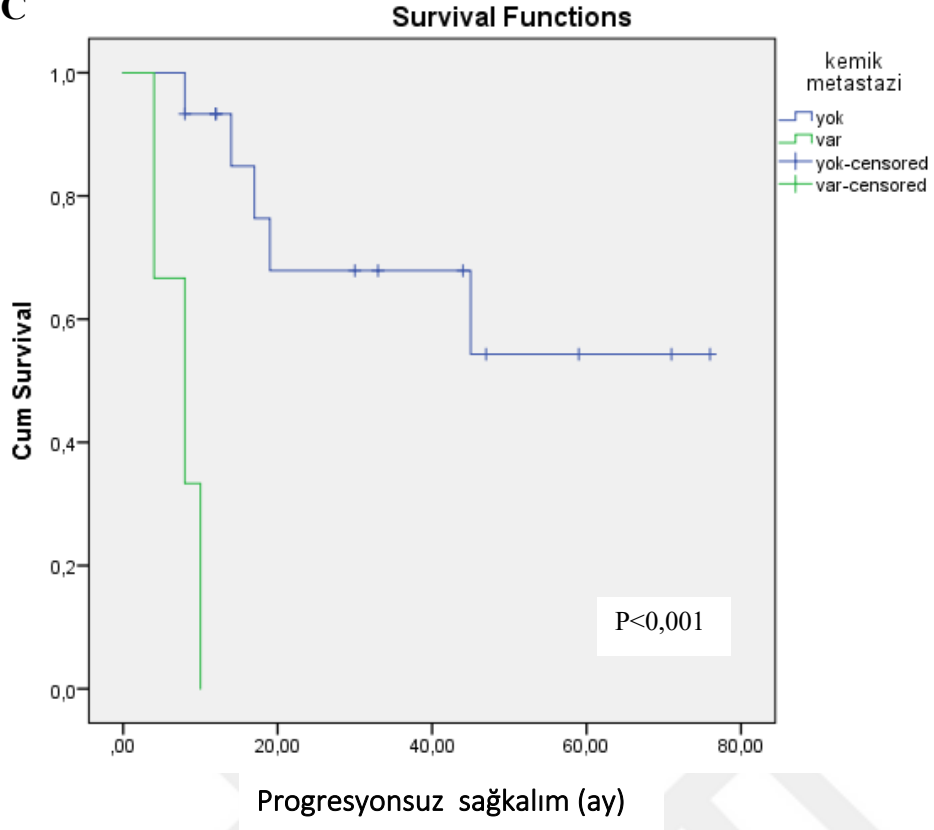
Metastatik durum ile progresyon ve ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde; lenf nodu metastazı varlığı ile progresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmezken; ölüm ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Akciğer metastazı varlığının hem progresyon hem de ölüm ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu izlendi. Kemik/kemik iliği metastazı varlığı progresyon ile ilişkili iken ölüm ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Şekil 4.5. Ewing sarkom tanılı hastalarda lenf nodu (A), akciğer (B) ve kemik/kemik iliği (C) metastazı varlığına göre progresyonsuz ve genel sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri





C



4.3.3. Rabdomyosarkom Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi

Rabdomyosarkom tanılı hasta grubunda lenf nodu metastazı varlığının progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini etkilemediği görüldü. Progresyonsuz sağkalım lenf nodu metastazı varlığında $35,2 \pm 5,9$ ay, yokluğunda $36,7 \pm 8,5$ ay ($p > 0,05$); genel sağkalım lenf nodu metastazı varlığında $34,6 \pm 5,9$ ay, yokluğunda $45,9 \pm 7,0$ aydı ($p > 0,05$). Akciğer ve kemik metastazı varlığının da benzer şekilde progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü (Çizelge 4.4).

Bu gruptaki hastalarda metastaz varlığı ve lokalizasyonun progresyon ve ölümlerle istatistiksel anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.

4.3.4. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomu Tanılı Hastalarda F-18 FDG PET/BT Diğer Bulgular ve Sağkalım İlişkisi

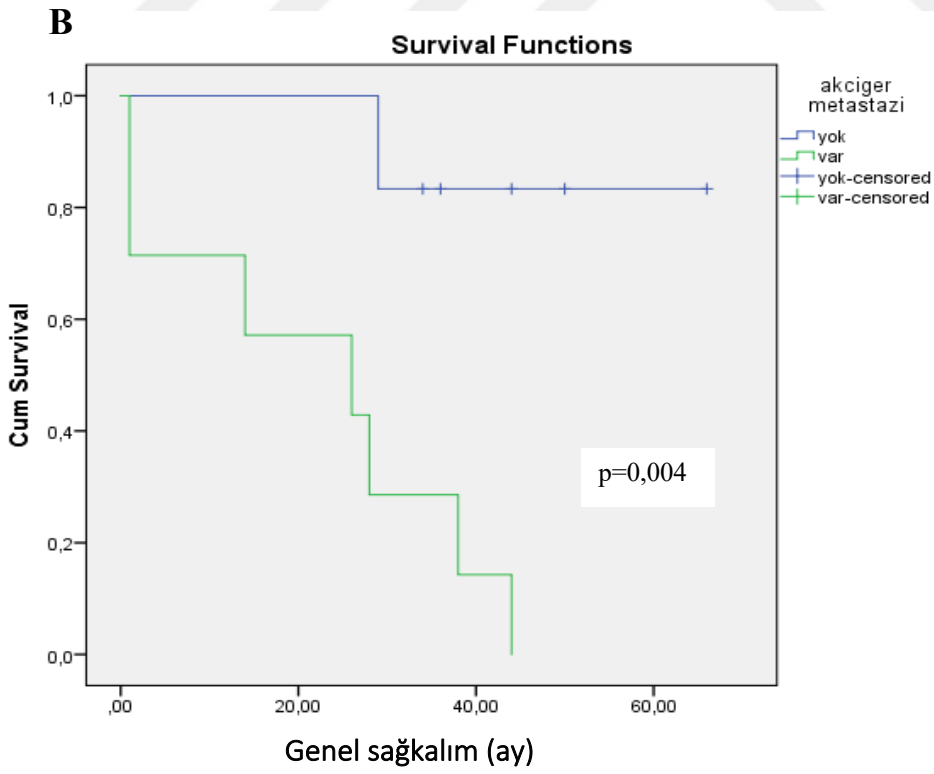
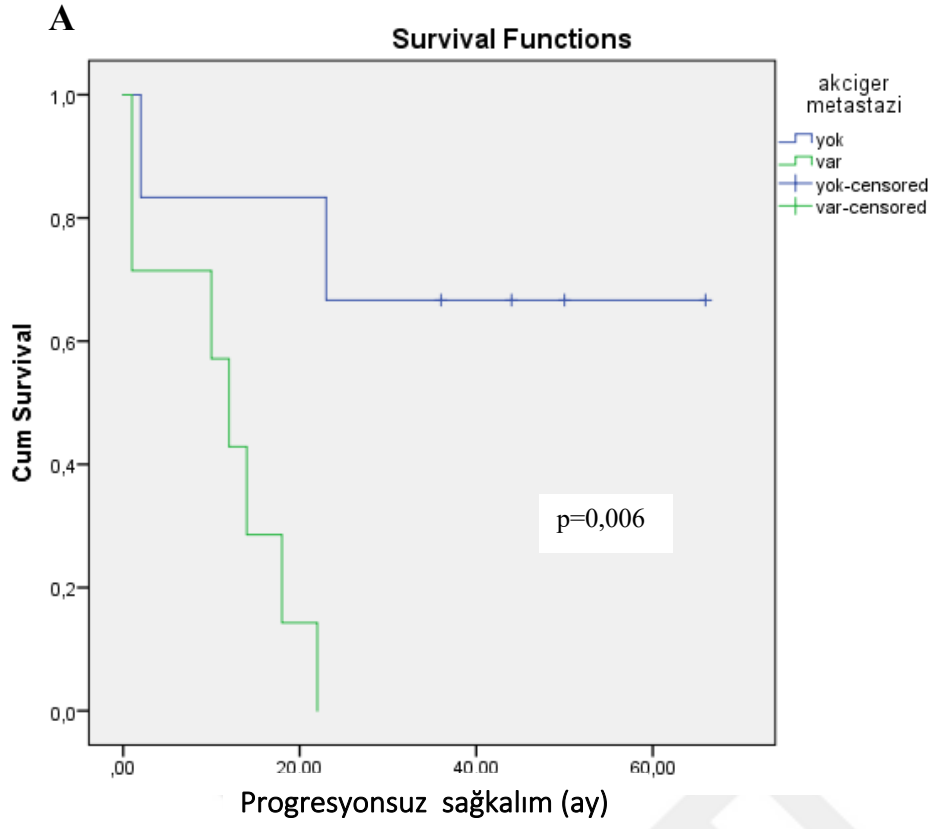
Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda lenf nodu metastazının progresyonsuz ve genel sağkalım süresine etkisi istatistiksel anlamlı bulunmadı (progresyonsuz sağkalım $19,2 \pm 9,1$ ay vs. $29,1 \pm 7,2$ ay $p > 0,05$; genel sağkalım $28,2 \pm 9,4$ ay vs $38,6 \pm 5,2$ ay $p > 0,05$).

Akciğer metastazı varlığının; progresyonsuz ve genel sağkalım süresini kısalttığı izlendi. (progresyonsuz sağkalım $11,1 \pm 3$ ay vs. $48,2 \pm 10,6$ ay ($p < 0,05$); genel sağkalım $21,7 \pm 6,4$ ay vs $59,8 \pm 5,6$ ay ($p < 0,05$)) (Şekil 4.6).

Kemik/kemik iliği metastazı ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Metastatik durum ile progresyon ve ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde; akciğer metastazı varlığının progresyon ve ölümlerle anlamlı ilişkisi olduğu; lenf nodu ve kemik/kemik iliği metastazı varlığının ise progresyon ve ölümlerle istatistiksel anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü.

Şekil 4.6. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda akciğer metastazı varlığına göre progresyonsuz (A) ve genel sağkalımı (B) gösteren Kaplan Meier eğrileri



4.4. Sağkalımı Etkileyen Diğer Klinik ve Demografik Özellikler

Tüm gruplar için cinsiyet ve yaşın progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

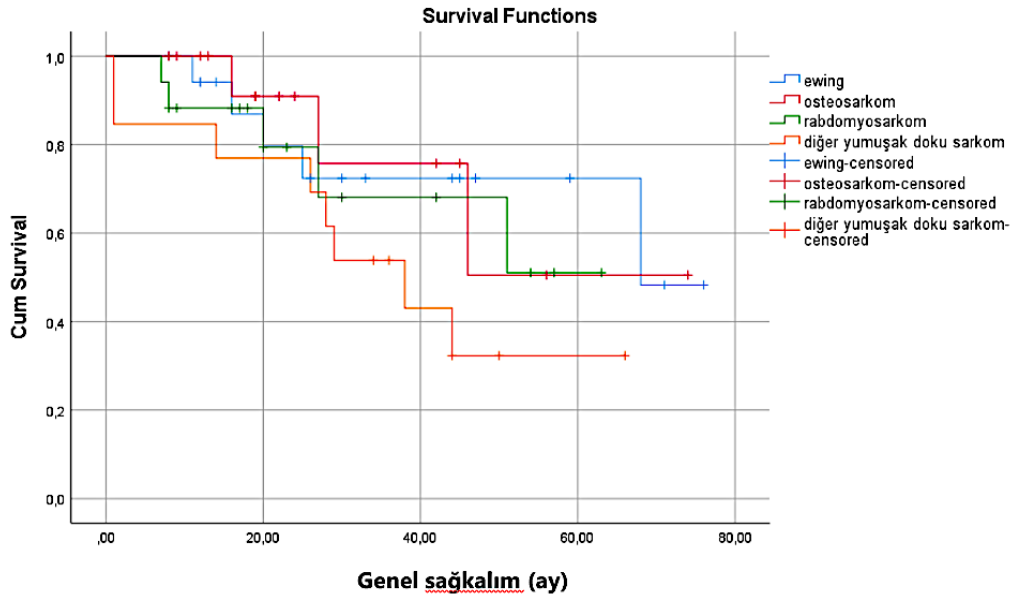
Ewing sarkom tanılı EWSR1 gen mutasyon analizi yapılan hastalarda mutasyon durumunun progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi gösterilmedi. Progresyonsuz sağkalım süreleri mutasyon varlığında $30,7 \pm 8,3$ ay yokluğunda $43,5 \pm 16,3$ ay ve genel sağkalım süreleri ise mutasyon varlığında $38 \pm 7,9$ ay, yokluğunda ise $47 \pm 14,5$ ay olarak bulundu. Yine EWSR1 gen mutasyonu varlığı ile progresyon veya ölüm durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Rabdomyosarkom tanılı hastalarda primer tümör yerleşim bölgesi risk gruplarına göre baş-boyun, genitoüriner, ekstremiteler ve diğer olacak şekilde 4 kategoride incelendiğinde progresyonsuz sağkalım süreleri sırasıyla $31,7 \pm 9,7$ ay; $53,7 \pm 8,5$ ay; $31,3 \pm 8,7$ ay; $16 \pm 4,9$ ay; genel sağkalım süreleri ise sırasıyla $40,9 \pm 9,1$ ay; $53,8 \pm 8,4$ ay; $34,5 \pm 5,3$ ay ve $37 \pm 9,9$ ay olarak saptandı ($p > 0,05$). Primer tümör yerleşim yerinin progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

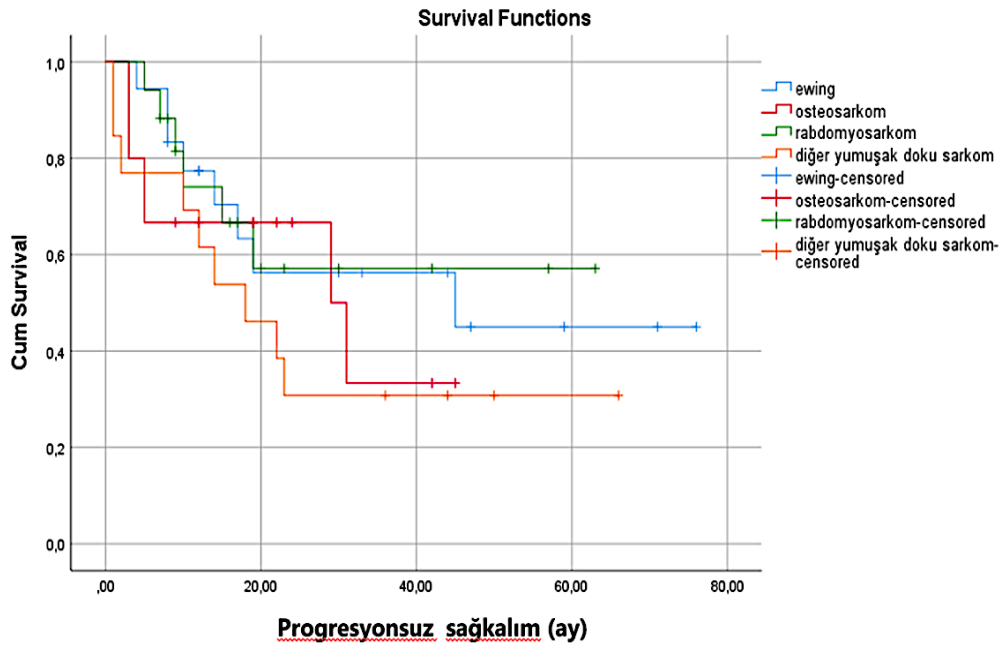
Osteosarkom tanılı hasta grubunda takip süresi içerisinde progresyon gösteren hastaların %42,9'u Ewing sarkom tanılı hasta grubunda %62,5'i; rabdomyosarkom tanılı hasta grubunda %83,3'ü, NRSTS tanılı hasta grubunda ise %89,9'u kaybedilirken; tüm gruplarda progresyon izlenmeyen tüm hastalar takip süresi sonunda halen yaşamaktaydı.

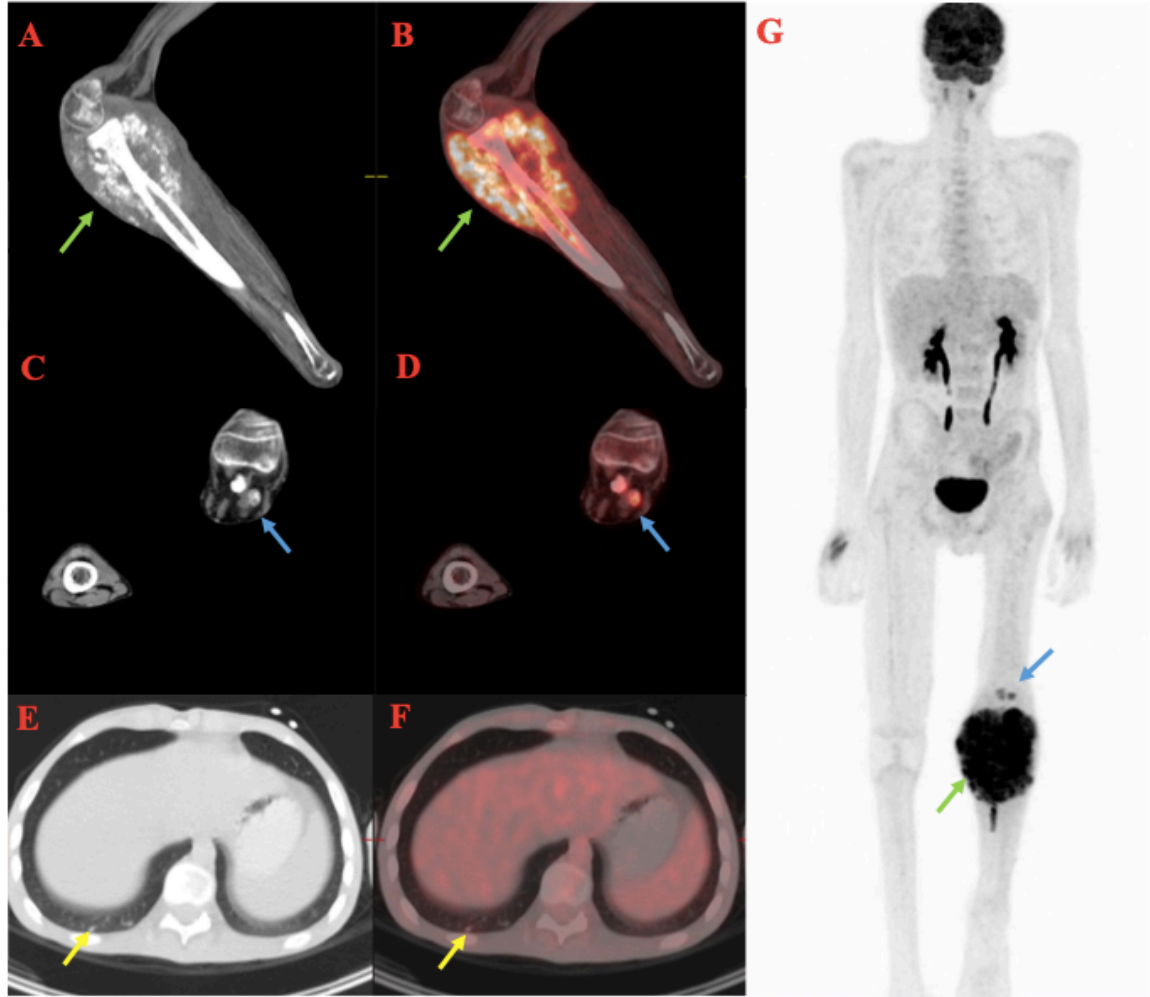
Tüm gruplar için genel ve progresyonsuz sağkalımı gösteren Kaplan Meier eğrileri Şekil 4.7 ve Şekil 4.8 de; tüm gruplar için örnek olgular Şekil 4.9-4.14'te gösterilmiştir.

Şekil 4.7. Tüm gruplar için Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi

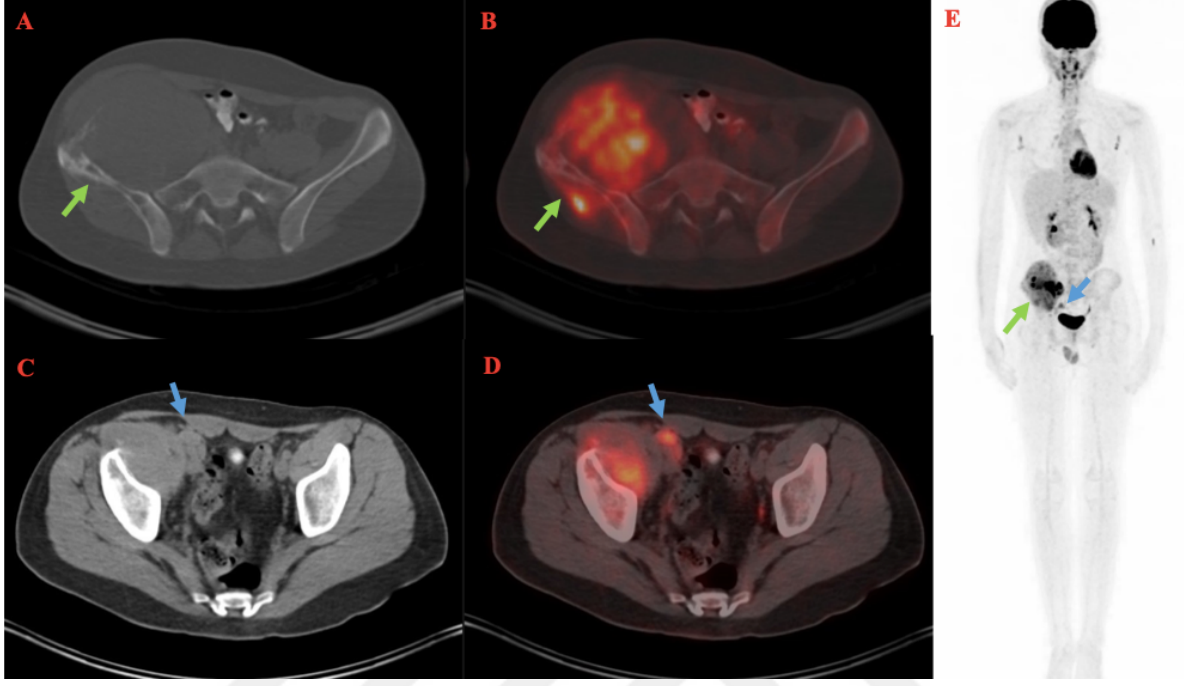


Şekil 4.8. Tüm gruplar için Kaplan Meier progresyonsuz sağkalım eğrisi

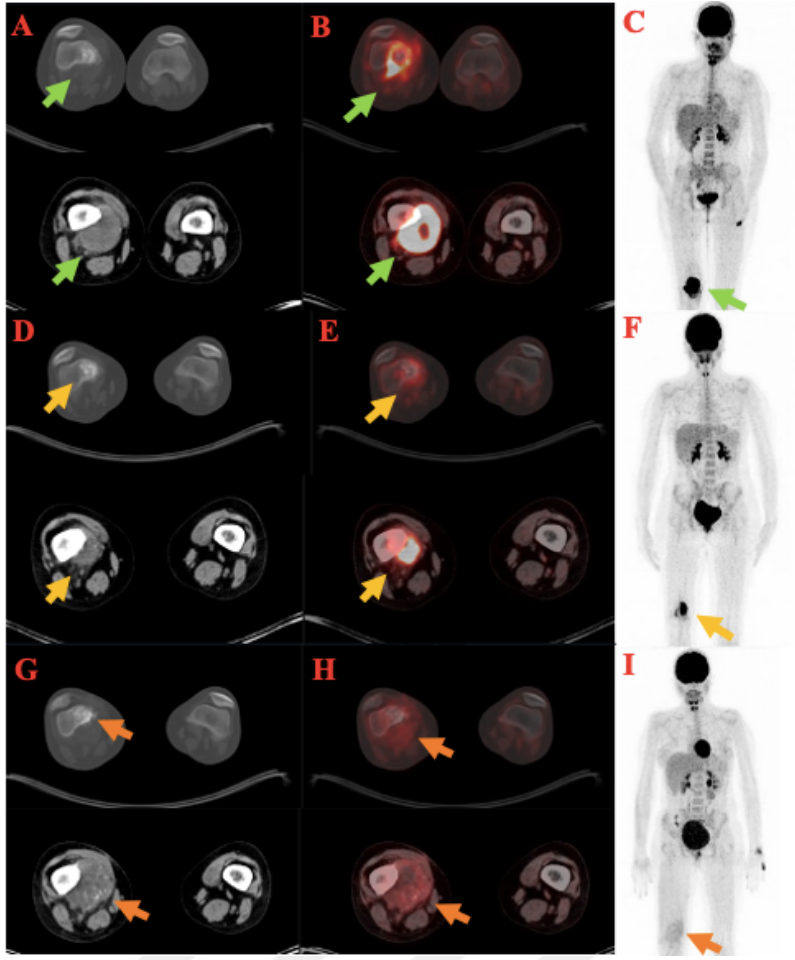




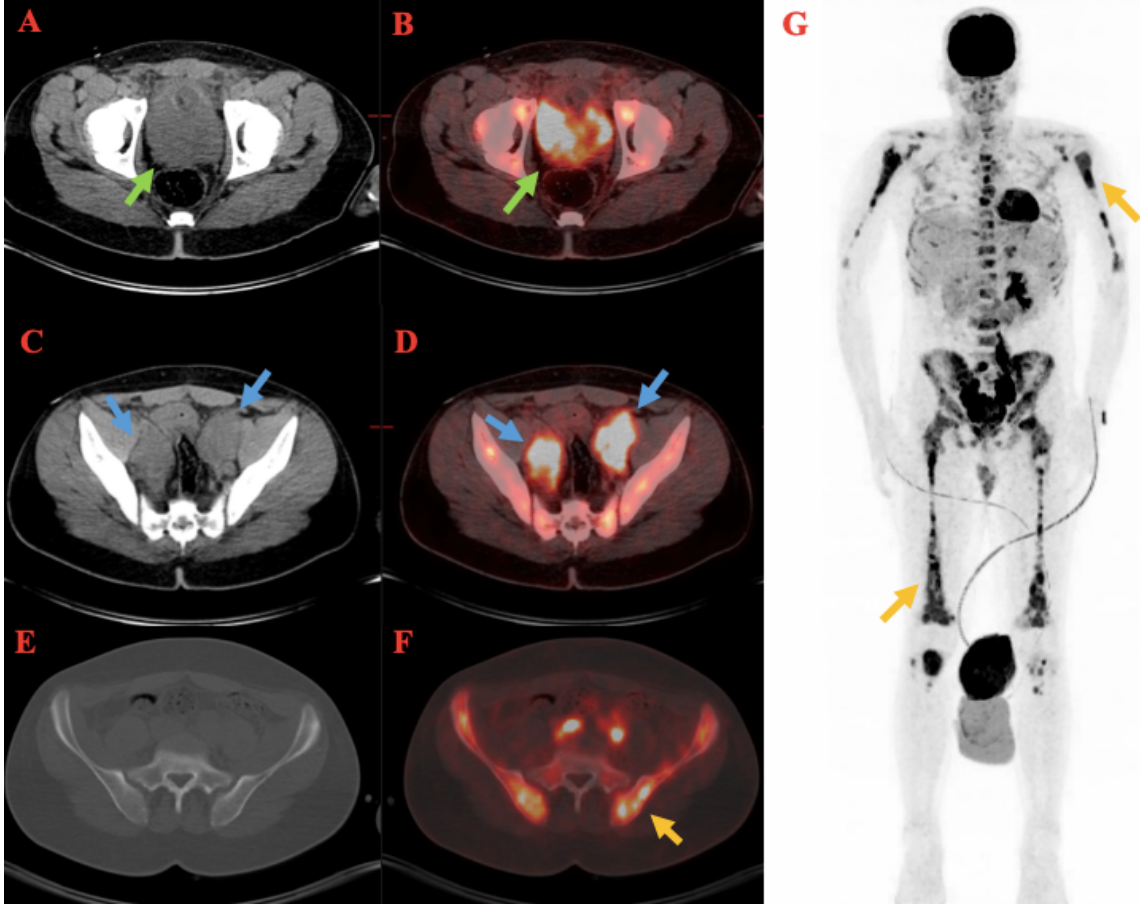
Şekil 4.9. Osteosarkom tanılı 15 yaşında erkek hastaya ait evreleme F-18 FDG PET/BT'de sol tibia proksimalinde yerleşimli geniş yumuşak doku komponenti bulunan primer tümör sagittal düzlemde BT (A) ve PET/BT füzyon (B) görüntülerinde yeşil ok ile gösterilmiştir (SUVmax:10,7; SUVmean:5,8; MTV:1044,18 ml; TLG:6108,57 gr). Tanı anında sol popliteal hipermetabolik metastatik lenf nodları (aksiyal düzlemde BT (C) ve PET/BT füzyon (D) görüntülerinde mavi ok ile gösterilmiştir) ve akciğer parankiminde dağınık yerleşimli birkaç adet milimetrik boyutlarda minimal hipermetabolik metastatik nodülleri (aksiyal düzlemde BT (E) ve PET/BT füzyon (F) görüntülerinde sarı ok ile gösterilmiştir) bulunan hasta, sistemik kemoterapi ve amputasyon cerrahisi sonrası tanıdan 3 ay sonra akciğer metastazlarında progresyon; 16 ay sonra ise akciğer metastazlarına bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedildi. F-18 FDG PET/BT MIP (maximum intensity projection) görüntülerinde (G) primer tümör (yeşil ok) ve metastatik lenf nodları (mavi ok) gösterilmiştir.



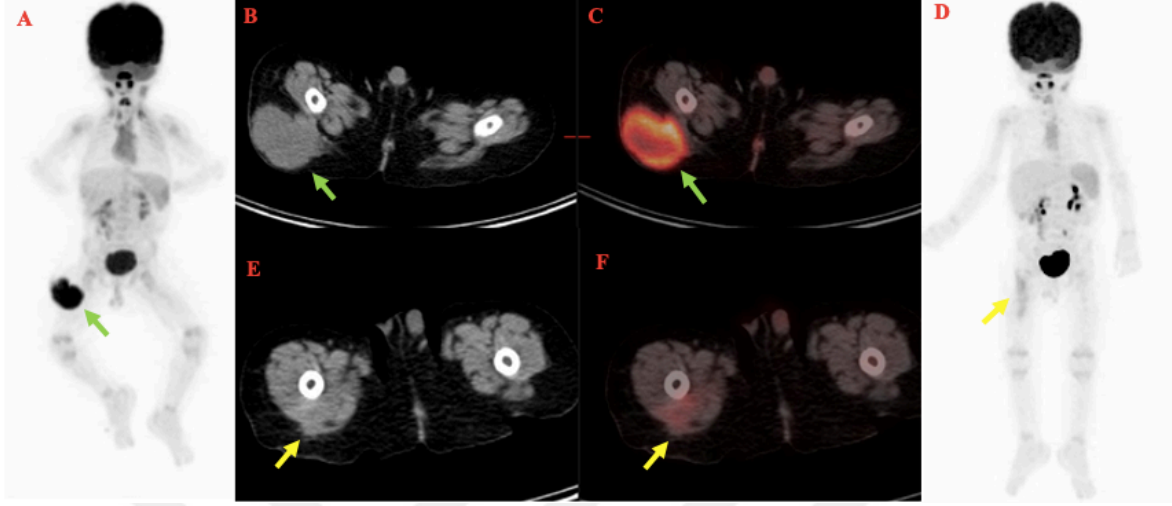
Şekil 4.10. Ewing sarkom tanılı 16 yaşındaki erkek hastaya ait evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sağ iliak kemik kaynaklı geniş yumuşak doku komponenti bulunan primer tümör (aksiyal düzlemde BT (A), PET/BT füzyon (B) ve MIP görüntülerinde (E) yeşil ok ile gösterilmiştir: SUVmax:11,6; SUVmean:6,01; MTV:58,52 ml; TLG:351,70 gr) ve sağ eksternal iliak hipermetabolik metastatik lenf nodları (aksiyal düzlemde BT (C), PET/BT füzyon (D) ve MIP görüntülerinde (E) mavi ok ile gösterilmiştir) saptandı. Tanıdan 9 ay sonra sistemik kemoterapi tedavisi alırken primer tümörde progresyon ve yeni kemik/kemik iliği metastazları ile progrese olan hasta tanıdan 20 ay sonra kaybedildi.



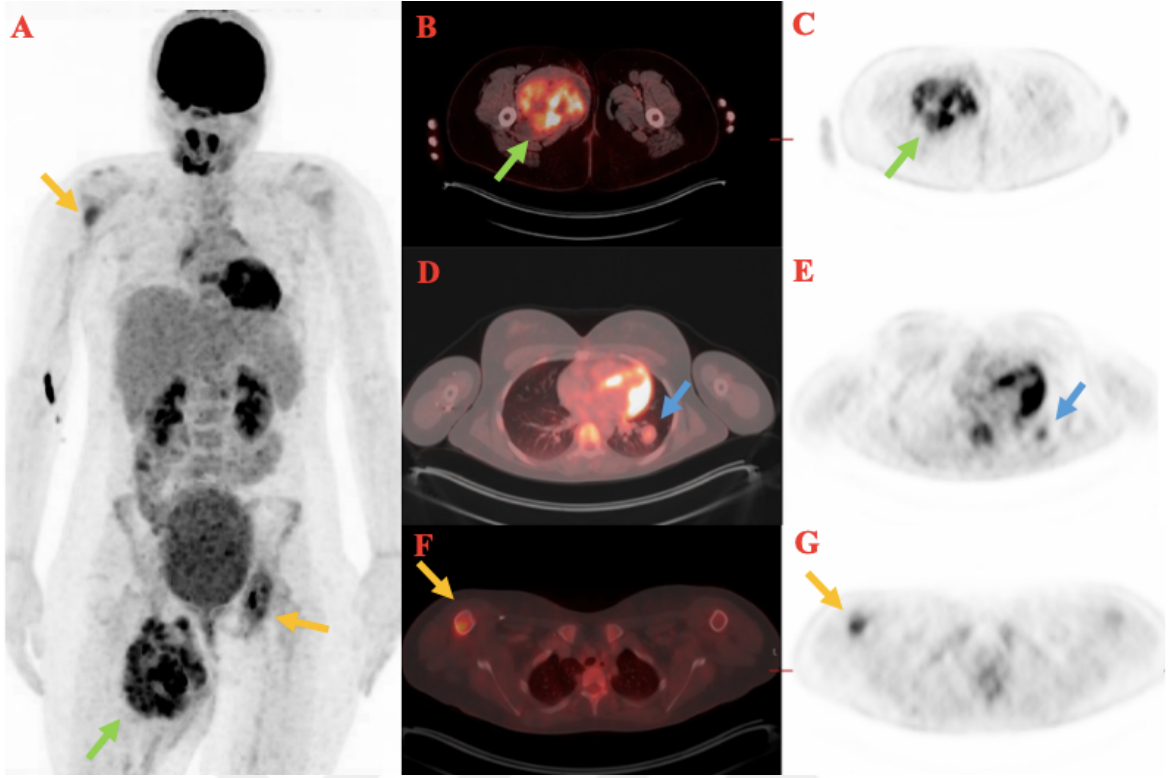
Şekil 4.11. Ewing Sarkom tanılı 18 yaşında kız hastaya ait evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sağ femur distalinde yerleşimli primer tümör (SUV_{max}:27,63; SUV_{mean}:16,82; MTV:61,26 ml; TLG:1030,39 gr) aksiyal düzlemde kemik (ilk sıra) ve yumuşak doku penceresinde (ikinci sıra) BT (A), PET/BT füzyon görüntüleri (B) ve MIP imajında (C) yeşil ok ile gösterilmiştir. Kemoterapi sonrası alınan F-18 FDG PET/BT görüntülerinde primer tümörde tedaviye parsiyel yanıt izlenmiştir (aksiyal düzlemde kemik (ilk sıra) ve yumuşak doku penceresinde (ikinci sıra) BT (D), PET/BT füzyon görüntülerinde (E) ve MIP imajında (F) sarı ok ile gösterilmiştir). Primer tümör alanına radyoterapi ve sistemik kemoterapi sonrası alınan F-18 FDG PET/BT 'de primer tümör alanında tedaviye tam yanıt izlenirken, çevre yumuşak dokularda radyoterapi sonrası inflamatuvar değişiklikleri düşündürülen düşük düzeyli heterojen hipermetabolizma saptanmıştır (aksiyal düzlemde kemik (ilk sıra) ve yumuşak doku penceresinde (ikinci sıra) BT (G), PET/BT füzyon görüntülerinde (H) ve MIP imajında (I) turuncu ok ile gösterilmiştir). Sağ distal femur eksizyonu yapılan hastada patolojide canlı tümör hücresi saptanmamış olup, tanı sonrası 12. ayda kemoterapi altında progresyonsuz izlenmektedir.



Şekil 4.12. Prostat kaynaklı alveolar tip rabdomyosarkom tanılı 16 yaşında erkek hastaya ait evreleme F-18 FDG PET/BT’de primer tümör (aksiyal düzlemde BT (A) ve PET/BT füzyon (B) görüntülerinde yeşil ok ile gösterilmiştir: SUVmax:15,09; SUVmean:8,01; MTV:90,57 ml; TLG: 725,46 gr), pelvik ve abdominal metastatik lenf nodları (aksiyal düzlemde BT (C) ve PET/BT füzyon (D) görüntülerinde pelvik konglomere lenf nodları mavi ok ile gösterilmiştir) ve yaygın kemik iliği metastazı (aksiyal düzlemde BT (E) ve PET/BT füzyon (F) görüntülerinde pelvik, MIP (G) görüntülerde sol humerus ve sağ femurda izlenen intramedüller metastatik alanlar sarı ok ile gösterilmiştir) tespit edildi. Evreleme sonrası sistemik kemoterapi ve primer tümör bölgesine radyoterapi öyküsü olan hasta 17.ayda progresyonsuz takip edilmektedir.



Şekil 4.13. Rabdomyosarkom tanılı 2 yaşında erkek hastaya ait evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sağ uyluk posterolateralinde yerleşimli hipermetabolik primer tümör (SUVmax:6,87; SUVmean:4,22; MTV:52,62 ml; TLG:222,05 gr), MIP imajında (A), aksiyal düzlemde BT (B) ve PET/BT füzyon görüntülerinde (C) yeşil ok ile gösterilmiştir. Evreleme görüntülerinde metastatik odak izlenmeyen hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası kitle eksizyonu, sistemik kemoterapi ve lezyon alanına radyoterapinin ardından tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı çekilen F-18 FDG PET/BT’de tedaviye tam yanıt tespit edildi (MIP imajında (D), aksiyal düzlemde BT (E) ve PET/BT (F) füzyon görüntülerinde sarı ok). Takipte nüks/progresyon bulgusu saptanmayan hasta 49. ayda tedavisiz takip edilmektedir.



Şekil 4.14. Sinovyal sarkom tanılı 15 yaşında kız hastada, evreleme amaçlı çekilen F-18 FDG PET/BT’de sağ uyluk medialinde kas grupları arasında yerleşimli primer tümör (MIP (A), aksiyal düzlemde PET/BT füzyon (B) ve PET (C) görüntülerinde yeşil ok ile gösterilmiştir: SUVmax:12,55; SUVmean:6,08; MTV:173,43 ml; TLG:1054,45 gr.), akciğer (aksiyal düzlemde PET/BT füzyon (D), PET (E) görüntülerinde mavi ok ile gösterilmiştir.) ve multipl kemik/kemik iliği metastazı (MIP (A), aksiyal düzlemde PET/BT füzyon (F) ve PET (G) görüntülerinde sarı ok ile gösterilmiştir) saptandı. Tanıdan 22 ay sonra yeni gelişen akciğer metastazları ile progrese olan hasta 26. ayda kaybedildi.

5. TARTIŞMA

Çocuk ve genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkan maligniteler içerisinde sarkomlar bir bütün olarak, tüm vakaların yaklaşık %13'ünü temsil etmektedir (4). Köken aldıkları dokuya ve histopatolojik özelliklerine göre gruplandırıldıklarında en sık görülen osteosarkom, Ewing sarkomu ve rabdomyosarkomdur. Birbirinden farklı histopatolojik ve klinik özellikler gösteren rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları ise daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm pediatrik malignitelerde olduğu gibi sarkomlarda da güncel tanı ve tedavi yaklaşımları ile son yıllarda sağkalım sürelerinde bir miktar artış görülmekle birlikte, bu artış arzu edilen düzeye ulaşamamıştır. Bu bağlamda, klinik yaklaşım ve tedavi protokolü değişikliklerinden sağlanabilecek faydanın araştırılabilmesi için prognozu öngörebilecek faktörlerin tanı sonrası erken dönemde ortaya konması gerekmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile yaş, cinsiyet, histolojik grade, tümör boyutu, yerleşim yeri, histolojik alt tipler, mutasyon varlığı, metastatik durum, metastaz sayısı, cerrahi sınır negatifliği, farklı tedavi protokolleri gibi pek çok parametrenin prognozu etkilediği öne sürülmüştür (33, 92-95, 107, 110, 114).

Güncel NCCN kılavuzlarında hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarının evrelemesinde F-18 FDG PET/BT incelemesi önerilmektedir. FDG PET/BT metabolik ve volumetrik parametrelerinin sarkom tanılı hastalarda prognostik değeri daha önceleri araştırılmış olmakla birlikte pediatrik yaş grubunda elde edilen sonuçlar nispeten daha az sayıdaki güncel araştırmalara dayanmaktadır.

Pediatrik Ewing ve osteosarkomlarının evrelemesinde kullanılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde elde edilen kantitatif verilerin prognozla ilişkisi ilk olarak 2017 yılında Bailly ve ark. (144) tarafından araştırılmış ve 31 osteosarkom tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada herhangi bir parametre ile progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmazken (144); aynı çalışmada akciğer metastazı varlığının progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini kısalttığı saptanmıştır. Daha güncel prospektif dizayn edilen bir çalışmada ise 34 hastaya ait evreleme FDG PET/BT görüntülerinde primer tümöre ait metabolik parametrelerden MTV ve TLG değerinin progresyonsuz ve genel sağkalımla ilişkisi olduğu bulunmakla birlikte; bu çalışmada MTV ve TLG değerleri hesaplanırken birden fazla eşik değer dikkate alınarak hesaplama yapılmış ve yalnızca SUV2.5 eşik değeri dikkate alınarak hesaplanan MTV ve TLG parametrelerinin

sağkalımla ilişkisi gösterilmiş, bizim çalışmamızda kullandığımız SUVmaxın %40'ı eşik değeri kullanıldığında ise sağkalımla ilişki olmadığı görülmüştür (145). Biz de literatüre benzer şekilde, çalışmamızda 15 hastanın dahil olduğu bu grup için PET metabolik ve volumetrik parametreleri ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak literatürden farklı olarak lenf nodu metastazı varlığının genel sağkalım süresini negatif yönde etkilediğini gördük.

Osteosarkom tanılı pediatrik hastalarda metabolik parametreler ile metastatik durum arasındaki ilişkiyi araştıran güncel bir çalışmada (146) akciğer ve lenf nodu metastazı ile SUVmax, MTV ve TLG değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş ancak kemik ve kemik iliği metastazının, kantitatif parametreler ile ilişkisi istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise herhangi bir parametre ile lenf nodu, akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durumun çalışmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlılığı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Ewing sarkom tanılı pediatrik hastalarda primer tümöre ait tedavi öncesi görüntüleme elde edilen kantitatif verilerin prognozla ilişkisinin araştırıldığı 31 hastanın dahil edildiği 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada kemik ve akciğer metastazı varlığının progresyonsuz sağkalım sürelerini kısalttığı ortaya konmuştur (144). Aynı yıl Salem ve ark.(147) tarafından yapılan 28 pediatrik Ewing sarkom tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise primer tümöre ait SUVmax değeri ile genel sağkalım süresi arasında ilişki olduğu bulunmuş ve SUVmax değeri 11,6'nın üzerinde olduğu durumlarda genel ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin azaldığı gösterilmiştir (Genel sağkalım için HR = 5.71, 95% CI: 1.85 – 17.61, P = 0.003 , Progresyonsuz sağkalım için HR = 3.16, 95% CI: 1.13 – 8.79, P = 0.03). Albano ve arkadaşlarının (148), 2019 yılında yayınladıkları 17 hastanın dahil edildiği çalışmada PET parametreleri ile genel ve progresyonsuz sağkalım süresi arasındaki ilişki araştırılmış ve evreleme görüntülemesinden elde edilen primer tümöre ait metabolik ve volumetrik parametrelerin herhangi biri ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı ifade edilmiştir. El-Hennawy ve arkadaşlarının (149), 2020 yılında yayınladıkları 38 Ewing sarkom tanılı pediatrik hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada ise evreleme F-18 FDG PET/BT'den elde edilen primer tümöre ait metabolik ve volumetrik parametrelerin herhangi biri ile progresyonsuz sağkalım süresi

arasında ilişki olmadığını öne sürülmüştür. Biz de çalışmamızda 18 hastanın dahil olduğu bu grupta primer tümöre ait metabolik ve volümetrik parametreler ile progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulmadık ancak; primer tümöre ait MTV değerinin genel sağkalımla istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğunu gördük. Lenf nodu, akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı varlığında ise hem progresyonsuz hem de genel sağkalım sürelerinin istatistiksel anlamlı ölçüde kısa olduğunu izledik ve metastatik durumun sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğunu gördük. Bunun yanı sıra akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı olan hastalarda daha yüksek primer tümör MTV değerlerinin izlendiğini saptadık. Mevcut literatürde bu hasta grubunda metastatik durum ve PET parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamıştır.

Rabdomiyosarkom tanılı pediatrik hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin prognostik değerini araştıran çalışmalardan ilki 2011 yılında Baum ve ark.(150) tarafından gerçekleştirilmiş olup primer tümör SUVmax değeri, primer tümör SUVmax değerinin karaciğer SUVmean değerine oranı (SUVmax/SUVkaraciğer) ve metastatik durumun sağkalıma etkisini araştırılmış ve SUVmax/SUVkaraciğer değeri için 4.6 eşik değeri baz alındığında genel sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Primer tümör SUVmax değeri yüksekliği, lenf nodu ve uzak organ metastazı varlığının ise hem progresyonsuz hem de genel sağkalım sürelerini negatif yönde etkilediği görülmüştür. Benzer bir çalışma 2019 yılında El-Kholy ve ark.(151) tarafından daha çok sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş; ancak bu çalışmada farklı eşik değerler kullanılmıştır. Primer tümör SUVmax değeri için 3,6; SUVmax/SUVkaraciğer değeri için 2,1 eşik kabul edildiğinde, bu değerlerin altında olan hastalarda genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri daha uzun izlenmekle birlikte istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek SUVmax değerinin bölgesel ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 17 hastanın dahil olduğu bu grupta, literatürden farklı olarak belirli bir eşik değer kullanmadık ve primer tümör SUVmax değeri ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. Aynı zamanda diğer kantitatif PET parametrelerinin de sağkalım süreleriyle anlamlı ilişkisinin olmadığını saptadık. Yine literatürden farklı olarak lenf nodu ve uzak organ metastazı ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. Bu bulgulara ek olarak kemik/kemik iliği metastazı saptanan hastalarda primer tümöre ait tüm kantitatif parametrelerin (SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG) kemik/kemik iliği metastazı izlenmeyenlere göre; lenf nodu metastazı izlenen hastalarda ise primer tümöre ait SUVmax,

SUVmean ve TLG değerlerinin lenf nodu metastazı izlenmeyenlere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Mevcut literatürde rabdomyosarkom tanılı pediatrik hastalarda primer tümör metabolik ve volumetrik parametreleri ile metastatik durum arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları nadir görülen ve farklı histolojik tanılardan oluşan heterojen bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Buna bağlı olarak bu hastalık grubunda FDG PET/BT'nin rolünü ve prognostik değerini ortaya koyan pediatrik ve erişkin yaş grubunun bir arada değerlendirildiği, kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sinovyal sarkom pediatrik yaş grubunda en sık görülen rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hybrid PET/BT cihazlarının yaygınlaşmasından önce kullanılan F-18 FDG PET görüntülemesi ile yapılan 44 erişkin ve pediatrik sinovyal sarkom tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada primer tümör SUVmax değeri ve metastatik durumun genel ve progresyonsuz sağkalımın belirleyicileri olduğu bulunmuştur (152). F-18 FDG PET/BT görüntülemesi ile 20 pediatrik ve erişkin hastanın dahil edildiği daha güncel bir çalışmada ise primer tümöre ait diğer kantitatif parametrelerin prognozla ilişkisi incelenmiş ve SUV2.5 eşik değeri kullanılarak hesaplanan MTV ve TLG değerleri ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada primer tümör SUVmax değeri yüksekliği ve metastaz varlığının da genel sağkalım süresini kısalttığı saptanmıştır (142). Biz de 13 hastanın dahil edildiği bu hasta grubunda primer tümöre ait kantitatif parametrelerden MTV değerinin genel sağkalım süresiyle, akciğer metastazı varlığının ise hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresiyle anlamlı ilişkisi olduğu gördük.

Çalışmamızda primer tümör MTV değeri ölçümü Türkiye Nükleer Tıp Derneğinin önerdiği SUVmax yüzdesi eşik değeri kullanılarak yapılmıştır. Literatürde farklı eşik değerleri ve hesaplama yöntemleri ile farklı sonuçların ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (153). SUVmax yüzdesi eşik değeri kullanılarak yapılan MTV ölçümü ile nekroz içeren heterojen tümörlerde metabolik aktif tümör hacmini olduğundan daha az, sinyal/gürültü oranı düşük olan küçük boyutlu tümörlerde ise olduğundan daha fazla hesaplanabileceği, bu sebeple farklı boyutlardaki tümörler için tek bir yüzde eşiğinin kullanılmasının yanıltıcı sonuçlar doğurabileceği bir gerçektir. Sarkom tanılı pediatrik yaş grubundaki hastalar için histopatolojik tanılarına göre ayrı ayrı değerlendirme yapılmış olması örneklem büyüklüğünün yetersizliğine neden olmuş ve yalnızca iki grupta PET kantitatif

parametrelerinden MTV değerinin sağkalım sürelerine istatiksl anlamlı etkisi ortaya konabilmiştir. Sağkalıma etki eden faktörler hasta sayılarındaki kısıtlılık ve çok değişkenli analizlere dahil edilme kriterine uygun yeterli sayıda değişken olmaması nedeniyle çok değişkenli analizler ile değerlendirilememiştir. Prospektif alışma dizaynı, her bir alt grup için daha büyük örnekleme sahip hasta grupları, volumetrik parametrelerin farklı ölçüm modelleri ile ortaya konması ve sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizler ile değerlendirilmesi literatüre ek katkı sağlayabilir.



6. SONUÇLAR

F-18 FDG PET/BT, günümüzde birçok farklı tümör grubunda tanı/metabolik karakterizasyon, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıt değerlendirme amacıyla sıklıkla kullanılan, etkinliği kanıtlanmış bir nükleer tıp görüntüleme modalitesidir. PET/BT incelemesinde SUVmax sıklıkla ve kolaylıkla kullanılabilen bir parametre olsa da son zamanlarda bu modalite ile elde edilebilen farklı metabolik ve volumetrik kantitatif değerlerin klinik anlamı birçok araştırmaya konu olmaktadır. Bu bağlamda en çok araştırılan MTV ve TLG değerlerinin Ewing sarkom, osteosarkom ve rabdomyosarkomda prognostik faktörler olarak kullanılabilmesi ve hastaların tedavi, takip ve yönetimine katkı sağladığı ifade edilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre; pediatrik grupta kemik ve yumuşak doku sarkomu tanımlı hastalarda evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden elde edilen primer tümöre ait kantitatif parametreler olan SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin yüksek izlendiği durumlarda metastaz sıklığında artış gözlenmiştir. Primer tümöre ait MTV ve TLG değerlerinin yüksek izlendiği durumlarda yumuşak doku sarkomu tanımlı hastalarda ölüm sıklığında, kemik sarkomu tanımlı hastalarda ise hem progresyon hem de ölüm sıklığında artış olduğu görülmüştür. Ewing sarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarında primer tümöre ait evreleme MTV değerinin sağkalım süresini etkilediği saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda evreleme esnasında F-18 FDG PET/BT incelemesinde primer tümöre ait MTV veya TLG düzeyleri yüksek saptanan hastalarda uygulanan standart tedavilerde gerçekleşmesi olası protokol değişiklikleri ile progresyonsuz ve genel sağkalıma katkı sağlanabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Pediatrik kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda evreleme PET/BT incelemesinde primer tümöre ait MTV ve TLG değerlerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi, hastalığın tedavi ve takip süreçlerine katkı sağlayabileceği sonucuna varılmış olup, bulguların daha geniş serilerde prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

PEDİATRİK KEMİK VE YUMUŞAK DOKU SARKOMLU HASTALARDA F-18 FDG PET/BT'NİN KLİNİK KATKISI

Pediyatrik yaş grubunda görülen kemik ve yumuşak doku sarkomları birbirine benzeyebilen semptomlarla ancak farklı etiyolojik faktörlerle karşımıza çıkmakta, her bir tanının tedavisi benzer modaliteleri içermekle birlikte ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Bu heterojen hastalık grubunda F-18 FDG PET/BT görüntülemenin klinik uygulamadaki yeri ve hastalık yönetimine katkısı da birbirinden farklı olabilmektedir. PET/BT incelemesinde elde edilen primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG parametrelerinin prognostik belirteç olarak kullanılabilmesini belirten çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Bu doğrultuda; çalışmamızda, evreleme F-18 FDG PET/BT bulguları ve primer tümöre ait metabolik parametrelerin prognostik öneminin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza 0-18 yaş aralığında kemik veya yumuşak doku sarkomu tanısı almış ve evreleme F-18 FDG PET/BT incelemesi yapılmış ve en az 9 aylık takip verisi bulunan 63 hasta dahil edilmiş olup, hastalar histopatolojik tanılarına göre Ewing sarkom, osteosarkom, rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu grupları altında ayrı ayrı değerlendirildi. Primer tümöre ait evreleme görüntülerinden elde edilen kantitatif parametreler ve metastatik durumun progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerine etkisi araştırıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve univariate Cox regresyon analizi kullanıldı. Kantitatif parametreler ile metastatik durum, progresyon ve ölüm arasındaki ilişki non-parametrik Mann Whitney U testi ile; metastatik durum ile progresyon ve ölüm arasındaki ilişki ise Pearson Ki-Kare ve Fisher exact test ile araştırıldı.

Çalışmamızda, pediatrik grupta kemik ve yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden elde edilen primer tümöre ait yüksek SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin uzak metastaz sıklığında artış ile ilişkili olduğu, yüksek MTV ve TLG değerlerinin yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda ölüm sıklığında, kemik sarkomu tanılı hastalarda ise hem progresyon hem de ölüm sıklığında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak Ewing sarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarında MTV değerinin sağkalım süresini etkilediği

saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda; evreleme FDG PET/BT incelemesinde primer tümöre ait MTV ve TLG düzeylerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi ve hastalığın tedavi ve takip süreçlerinin yönetimine katkı sağlayabileceği sonucuna varılmış olup bulguların daha geniş serilerde prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET/BT, MTV, TLG, pediatrik sarkom, sağkalım



8. SUMMARY

CLINICAL CONTRIBUTION OF 18F-FDG PET/CT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH BONE AND SOFT TISSUE SARCOMA

Bone and soft tissue sarcomas seen in the pediatric age group present with similar symptoms but different etiological factors, and the treatment of each diagnosis can be seriously different although it includes similar modalities. In this heterogeneous disease group, the role of F-18 FDG PET/CT imaging in clinical practice and its contribution to disease management may differ from each other. The number of studies indicating that SUVmax, SUVmean, MTV and TLG parameters of the primary tumor obtained in PET/CT examination can be used as prognostic markers are rapidly increasing. In this direction; in our study, we aimed to retrospectively investigate the prognostic significance of staging F-18 FDG PET/CT findings and metabolic parameters of the primary tumor.

Sixty three patients aged between 0-18 who were diagnosed with bone or soft tissue sarcoma had staging F-18 FDG PET/CT examination and had at least 9 months of follow-up data were included in our study and they were evaluated separately under 4 groups according to histopathological diagnosis as osteosarcoma, Ewing sarcoma, rhabdomyosarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. The effects of quantitative parameters and metastatic status obtained from staging images on progression-free and overall survival were investigated. Kaplan Meier survival analysis and univariate Cox regression analysis were used for survival analysis. The relationship between quantitative parameters and metastatic status, progression and death by non-parametric Mann Whitney U test; The relationship between metastatic status, progression and death was investigated with Pearson Chi-Square and Fisher exact test.

In our study, in the pediatric group we found that high SUVmax, SUVmean, MTV and TLG values of the primary tumor obtained from staging F-18 FDG PET/CT imaging in patients diagnosed with bone and soft tissue sarcoma were associated with an increase in the frequency of distant metastases. It was found that high MTV and TLG values were associated with an increase in the frequency of death in patients with soft tissue sarcoma, and an increase in both progression and mortality in patients with bone sarcoma. In

addition, MTV value was found to affect survival time in Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. According to these data; it has been concluded that the MTV and TLG values of the primary tumor can be used as a prognostic marker in the staging F-18 FDG PET/CT examination and may contribute to the treatment/follow-up management of the disease. Prospective studies including larger numbers of patients are needed to confirm these results.

Keywords: 18F-FDG PET/CT, MTV, TLG, pediatric sarcoma, survival



9. KAYNAK DiZiNi

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Sanli Y, Yilmaz E, Subramaniam RM. Precision Medicine and PET-Computed Tomography in Pediatric Malignancies. *PET Clin.* 2017;12(4):423-35.
3. Padma S, Sundaram PS, Tewari A. PET/CT in paediatric malignancies - An update. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2016;37(3):131-40.
4. Harrison DJ, Parisi MT, Shulkin BL. The Role of (18)F-FDG-PET/CT in Pediatric Sarcoma. *Semin Nucl Med.* 2017;47(3):229-41.
5. Federman N, Dyne EAV, Bernthal N. Malignant Bone Tumors. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology* . 6th ed. California,USA: Elsevier Inc.; 2016. p. 524-42.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018;68(1):7-30.
7. Levy CF, Wexler LH. Rhabdomyosarcoma and Other Soft-Tissue Sarcomas. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology*. 6th ed. California, USA: Elsevier Inc.; 2016. p. 505-22.
8. Ferrari A, Patel SR, Jay Wunder, Albritton KH. Soft Tissue Sarcoma. In: Bleyer A, LynnRies R, JeremyWhelan, Ferrari A, editors. *Cancer in Adolescents and Young Adults* . 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. p. 383-411.
9. Taran S, Taran R, Malipatil N. Pediatric osteosarcoma: An updated review. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 2017;38(1):33-43.
10. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer.* 2009;115(7):1531-43.
11. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer.* 2009;115(15):3526-36.
12. Grünwald TG, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4(1):1-22.
13. Lupo PJ, Spector LG, O'Brien S, Schiffman JD, Hettmer S. Epidemiology of Bone and Soft Tissue Sarcomas. In: Arndt CAS, editor. *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents*. 1st ed. Cham: Springer; 2021. p. 2-5.
14. Bosma S, Ayu O, Fiocco M, Gelderblom H, Dijkstra P. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: a systematic review. *Surgical oncology.* 2018;27(4):603-10.
15. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):276-83.
16. Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2008;32(1):7-34.
17. Hayes-Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(3):373-8.
18. Amer KM, Thomson JE, Congiusta D, Dobitsch A, Chaudhry A, Li M, et al. Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis. *J Orthop Res.* 2019;37(10):2226-30.

19. Waxweiler TV, Rusthoven CG, Proper MS, Cost CR, Cost NG, Donaldson N, et al. Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis Validating COG Risk Stratifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):339-48.
20. Spunt SL, Skapek SX, Coffin CM. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Oncologist*. 2008;13(6).
21. Ottaviani G, Jaffe N., The Etiology of Osteosarcoma, Pediatric and Adolescent Osteosarcoma. 1st ed. Londra: Springer; 2009.
22. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13.
23. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer*. 1998;77(3):370-7.
24. Rockwell MA, Enneking WF. Osteosarcoma developing in solitary enchondroma of the tibia. *J Bone Joint Surg Am*. 1971;53(2):341-4.
25. de Alava E, Lessnick, S. L. & Sorensen, P. H. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC; 2013.
26. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovsky MA, Giatzakis C, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):1116-21.
27. Gebhardt MC. Molecular Biology of Sarcomas. *Orthopedic Clinics of North America*. 1996;27(3):421-9.
28. Levesque AA, Eastman A. p53-based cancer therapies: Is defective p53 the Achilles heel of the tumor? *Carcinogenesis*. 2007;28(1):13-20.
29. Kaseta MK, Khaldi L, Gomatos IP, Tzagarakis GP, Alevizos L, Leandros E, et al. Prognostic value of bax, bcl-2, and p53 staining in primary osteosarcoma. *J Surg Oncol*. 2008;97(3):259-66.
30. Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(2):168-79.
31. McKeen EA, Hanson MR, Mulvihill JJ, Glaubiger DL. Birth defects with Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 1983;309(24):1522.
32. Bridge JA, Neff JR, Borek DA, Hackbarth DA. Primary skeletal Ewing's sarcoma in Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 1990;47(1):61-8.
33. Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. In: M.D. PAP, M.D DGP, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
34. Shern JF, Chen L, Chmielecki J, Wei JS, Patidar R, Rosenberg M, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*. 2014;4(2):216-31.
35. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):555-81.
36. Marina RGSBLTJMRLRN. Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment, and Remaining Challenges. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1015-37.

37. Limaïem F, Kuhn J, Khaddour K. Telangiectatic Osteosarcoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
38. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer*. 1997;79(11):2095-106.
39. Liu XW, Zi Y, Xiang LB, Han TY. Periosteal osteosarcoma: a review of clinical evidence. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):37-44.
40. Whelan DMTaJ. Bone Sarcomas in the Adolescent and Young Adult Population. In: ArchieBleyer, LynnRies R, JeremyWhelan, Ferrari A, editors. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing 2017. p. 417-25.
41. Kim SK, Park Y-K. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Human pathology*. 2016;55:91-100.
42. Mackintosh C, Madoz-Gúrpide J, Ordóñez JL, Osuna D, Herrero-Martín D. The molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(9):655-67.
43. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014;120(12):1763-74.
44. Lin PP, Herzog CE, Guadagnolo A, Patel S. Ewing Sarcoma. In: Lin PP, Patel S, editors. *Bone Sarcoma*. 1st ed. Boston,US: Springer; 2013. p. 99-116.
45. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(6):387-97.
46. Marielle Yohe JK, and Erin Rudzinski. Sarcoma Pathology and Biology. In: Arndt CAS, editor. *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents*. 1st ed. Cham: Springer; 2021. p. 17-37.
47. Tsuji K, Ishikawa Y, Imamura T. Technique for differentiating alveolar soft part sarcoma from other tumors in paraffin-embedded tissue: comparison of immunohistochemistry for TFE3 and CD147 and of reverse transcription polymerase chain reaction for ASPSCR1-TFE3 fusion transcript. *Hum Pathol*. 2012;43(3):356-63.
48. Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum JR, et al. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):240-6.
49. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol*. 2017;67:1-10.
50. Pekmezci M, Reuss DE, Hirbe AC, Dahiya S, Gutmann DH, von Deimling A, et al. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol*. 2015;28(2):187-200.
51. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012;123(3):295-319.
52. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, Rossi S, Viscardi E, Giangaspero F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(6):933-5.

53. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):937-46.
54. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(4):973-89.
55. Ferrari S, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Briccoli A, Pinto D, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8(8):765-71.
56. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest*. 2001;19(3):292-315.
57. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, Jones-Wallace DJ, Rao BN. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. *Cancer*. 1999;86(8):1602-8.
58. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1600-6.
59. Hameed M. Small round cell tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(2):192-204.
60. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *JBJS*. 2000;82(5):667.
61. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82(5):667-74.
62. Paulussen DSHTBISDPCWHHJrM, Lessnick RLRSL. Ewing Sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 987-1009.
63. Worch J, Ranft A, DuBois SG, Paulussen M, Juergens H, Dirksen U. Age dependency of primary tumor sites and metastases in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(9):e27251.
64. Healy GB, Upton J, Black PM, Ferraro N. The role of surgery in rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(10):1185-8.
65. Gasparini M, Lombardi F, Gianni MC, Massimino M, Gandola L, Fossati-Bellani F. Questionable role of CNS radioprophylaxis in the therapeutic management of childhood rhabdomyosarcoma with meningeal extension. *J Clin Oncol*. 1990;8(11):1854-7.
66. Shapiro E, Strother D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol*. 1992;148(6):1761-8.
67. Raney RB, Jr., Tefft M, Lawrence W, Jr., Ragab AH, Soule EH, Beltangady M, et al. Paratesticular sarcoma in childhood and adolescence. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II, 1973-1983. *Cancer*. 1987;60(9):2337-43.
68. Minard-Colin V, Walterhouse D, Bisogno G, Martelli H, Anderson J, Rodeberg DA, et al. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma-results of a pooled analysis from four international cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(9):e27096.
69. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, Bagwell CE, Anderson JR, Womer RB, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):317-21.

70. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3091-102.
71. Rikhof B, de Jong S, Suurmeijer AJ, Meijer C, van der Graaf WT. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J Pathol.* 2009;217(4):469-82.
72. Pappo AS, Rao BN, Jenkins JJ, Merchant T, Poquette CA, Cain A, et al. Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(2):76-82.
73. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer.* 1987;60(8):1800-8.
74. Ferrari A, Casanova M, Collini P, Meazza C, Luksch R, Massimino M, et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4021-30.
75. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980(153):106-20.
76. Steffner RJ, Jang ES. Staging of Bone and Soft-tissue Sarcomas. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(13):e269-e78.
77. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
78. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2018;49(2):103-7.
79. Lawrence W, Jr., Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. Cancer.* 1997;80(6):1165-70.
80. Ferrari A, Miceli R, Meazza C, Zaffignani E, Gronchi A, Piva L, et al. Soft Tissue Sarcomas of Childhood and Adolescence: The Prognostic Role of Tumor Size in Relation to Patient Body Size. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(3):371-6.
81. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(8):1285-301.
82. 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;53(3):530-41.
83. Parham DM, Webber BL, Jenkins JJ, 3rd, Cantor AB, Maurer HM. Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. *Mod Pathol.* 1995;8(7):705-10.
84. Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, Trani L, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1607-16.
85. Ding WZ, Liu K, Li Z, Chen SR. A meta-analysis of prognostic factors of osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4103-12.

86. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):776-90.
87. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011-8.
88. Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Berard P, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer.* 2005;104(5):1100-9.
89. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer.* 2006;106(2):403-12.
90. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):449-53.
91. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):5-15.
92. Terrier P, Llombart-Bosch A, Contesso G. Small round blue cell tumors in bone: prognostic factors correlated to Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(3):250-7.
93. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3108-14.
94. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110(2):375-84.
95. Barbieri E, Emiliani E, Zini G, Mancini A, Toni A, Frezza G, et al. Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone: analysis of results in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(5):1165-70.
96. Orr WS, Denbo JW, Billups CA, Wu J, Navid F, Rao BN, et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(12):3816-22.
97. Chow E, Merchant TE, Pappo A, Jenkins JJ, Shah AB, Kun LE. Cutaneous and subcutaneous Ewing's sarcoma: an indolent disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):433-8.
98. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1818-29.
99. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, Darbyshire A, Jeys LM, Sumathi V, et al. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J.* 2016;98-b(8):1138-44.
100. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3628-33.

101. Marina N, Granowetter L, Grier HE, Womer RB, Randall RL, Marcus KJ, et al. Age, Tumor Characteristics, and Treatment Regimen as Event Predictors in Ewing: A Children's Oncology Group Report. *Sarcoma*. 2015;2015:927123.
102. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep*. 2001;8(3):553-6.
103. Bacci G, Capanna R, Orlandi M, Mancini I, Bettelli G, Dallari D, et al. Prognostic significance of serum lactic acid dehydrogenase in Ewing's tumor of bone. *Ric Clin Lab*. 1985;15(1):89-96.
104. Goldstein G, Shemesh E, Frenkel T, Jacobson JM, Toren A. Abnormal body mass index at diagnosis in patients with Ewing sarcoma is associated with inferior tumor necrosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):1892-6.
105. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, Shimada H, Wing MR, Krailo MD, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):1989-94.
106. Sannino G, Marchetto A, Ranft A, Jabar S, Zacherl C, Alba-Rubio R, et al. Gene expression and immunohistochemical analyses identify SOX2 as major risk factor for overall survival and relapse in Ewing sarcoma patients. *EBioMedicine*. 2019;47:156-62.
107. Han D, Li C, Li X, Huang Q, Xu F, Zheng S, et al. Prognostic Factors in Patients with Rhabdomyosarcoma Using Competing-Risks Analysis: A Study of Cases in the SEER Database. *J Oncol*. 2020;2020:2635486.
108. Joshi D, Anderson JR, Paidas C, Breneman J, Parham DM, Crist W. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):64-73.
109. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2672-9.
110. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, Leuschner I, Schmidt BF, Herbst M, et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1446-55.
111. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):610-30.
112. Spunt SL, Poquette CA, Hurt YS, Cain AM, Rao BN, Merchant TE, et al. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: an analysis of 121 patients treated at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3697-705.
113. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-89.
114. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-43.

115. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):57-69.
116. Spunt MFOASPJHLMRJASL. The Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. In: M.D. PAP, M.D DGP, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 954-85.
117. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(5):854-62.
118. John E. Madewell CMC, Tamara Miner Haygood, Rajendra Kumar, and William A. Murphy, Jr. *Bone Sarcoma Imaging*. In: Patel PPLS, editor. *Bone Sarcoma*. 1st ed. Houston, Texas, USA: Springer; 2013. p. 8-27.
119. Nascimento D, Suchard G, Hatem M, de Abreu A. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging*. 2014;5(4):419-40.
120. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1997;202(1):237-46.
121. Voss LJSaSD. PET/CT in Pediatric Oncology. In: Voss SD, KieranMcHugh, editors. *Imaging in Pediatric Oncology*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 47-51.
122. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, Mao S, Wu J, Navid F, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1381-6.
123. Tal AL, Doshi H, Parkar F, Abraham T, Love C, Ye K, et al. The Utility of 18FDG PET/CT Versus Bone Scan for Identification of Bone Metastases in a Pediatric Sarcoma Population and a Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(2):52-8.
124. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5435-41.
125. London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol*. 2012;42(4):418-30.
126. Arush MW, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):901-5.
127. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, Sciuk J, Heindel WL, Jürgens H, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol*. 2002;13(1):157-60.
128. Aga P, Singh R, Parihar A, Parashari U. Imaging spectrum in soft tissue sarcomas. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(4):271-9.
129. Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, Billup CA, Wu J, Shulkin B, et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1128-34.
130. Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, Sulkowski JP, Bagatell R, Mattei P, et al. Sentinel lymph node biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients: utility and concordance with imaging. *J Pediatr Surg*. 2013;48(9):1903-6.

131. De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, Casara D, Rossi CR, Foletto M, et al. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):51-4.
132. Jacobs AJ, Morris CD, Levin AS. Synovial Sarcoma Is Not Associated With a Higher Risk of Lymph Node Metastasis Compared With Other Soft Tissue Sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(3):589-98.
133. Walter F, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, et al. 18F-FluoroDeoxyGlucose Uptake of Bone and Soft Tissue Sarcomas in Pediatric Patients. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2011;28(7):579-87.
134. Ergül N, Aydın M. FDG PET/CT findings in rare sarcomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(5):324-7.
135. Mettler FA GM. Radioactivity, radionuclides, and radiopharmaceuticals. *Essentials of nuclear medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1-18.
136. Jorge Daniel Oldan MI, and Amir H. Khandani. What Is Positron Emission Tomography? In: Khandani AH, editor. *PET/CT and PET/ MR in Melanoma and Sarcoma*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2021. p. 1-17.
137. Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5913.
138. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. 2020.
139. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2009;50(3):340-7.
140. Byun BH, Kong CB, Park J, Seo Y, Lim I, Choi CW, et al. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. *J Nucl Med*. 2013;54(10):1725-32.
141. Casey DL, Wexler LH, Fox JJ, Dharmarajan KV, Schoder H, Price AN, et al. Predicting Outcome in Patients with Rhabdomyosarcoma: Role of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014;90(5):1136-42.
142. Chang KJ, Lim I, Park JY, Jo AR, Kong CB, Song WS, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT as a Prognostic Factor in Patients with Synovial Sarcoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;49(1):33-41.
143. Kim HJ, Kim W. Method of tumor volume evaluation using magnetic resonance imaging for outcome prediction in cervical cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Radiat Oncol J*. 2012;30(2):70-7.
144. Bailly C, Leforestier R, Campion L, Thebaud E, Moreau A, Kraeber-Bodere F, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183841.
145. Im HJ, Zhang Y, Wu H, Wu J, Daw NC, Navid F, et al. Prognostic Value of Metabolic and Volumetric Parameters of FDG PET in Pediatric Osteosarcoma: A Hypothesis-generating Study. *Radiology*. 2018;287(1):303-12.
146. Fidan AK, Uçmak G, Demirel BB, Efetürk H, Öztürk İ, Demirtaş Şenlik S, et al. The relation between staging fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomog-

- raphy/computed tomography metabolic parameters and tumor necrosis rate in pediatric osteosarcoma patients. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):1115-22.
147. Salem U, Amini B, Chuang HH, Daw NC, Wei W, Haygood TM, et al. 18F-FDG PET/CT as an indicator of survival in Ewing sarcoma of bone. *Journal of Cancer.* 2017;8(15):2892.
148. Albano D, Dondi F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Giubbini R, et al. Clinical and Prognostic Role of 18F-FDG PET/CT in Pediatric Ewing Sarcoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2020;42(2):e79-e86.
149. El-Hennawy G, Moustafa H, Omar W, Elkinaai N, Kamel A, Zaki I, et al. Different (18) F-FDG PET parameters for the prediction of histological response to neoadjuvant chemotherapy in pediatric Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28605.
150. Baum SH, Frühwald M, Rahbar K, Wessling J, Schober O, Weckesser M. Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. *J Nucl Med.* 2011;52(10):1535-40.
151. El-Kholy E, El Nadi E, Hafez H, Ahmed S, Younes A, El-Kenanii N, et al. Added predictive value of 18F-FDG PET/CT for pediatric rhabdomyosarcoma. *Nucl Med Commun.* 2019;40(9):898-904.
152. Lisle JW, Eary JF, O'Sullivan J, Conrad EU. Risk assessment based on FDG-PET imaging in patients with synovial sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1605-11.
153. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52(1):5-15.