



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YUMUŞAK DOKU SARKOMU TANILI HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr.Serkan BUDANCAMANAK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN – 2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YUMUŞAK DOKU SARKOMU TANILI HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr.Serkan BUDANCAMANAK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah SAKİN

VAN – 2020

KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde kendisi ile çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatıma çok şey katan, çalışkanlığı, bilimselliği ve özverili çalışması ile kendime örnek aldığım değerli hocam Doç.Dr.Abdullah SAKİN'e ve diğer tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve özveri ile çalışan iş arkadaşlarıma

Herzaman ve her koşulda maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan çok sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Asistanlığım boyunca benimle birlikte türlü sıkıntı ve zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, destek ve moral-motivasyon kaynağı olan, sevgili eşim Gülşah'a, hayatımıza renk, güzellik, neşe ve gurur katan biricik oğullarım Resul Taha ve Asin Duha'ya teşekkür ve minnet duygularıyla...

ÖZET

Giriş: Yumuşak doku sarkomları (YDS) son derece nadir görülmektedir. Çalışmamızda YDS tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların klinikopatolojik ve demografik verilerinin incelenmesi ve evrelere göre sağkalımlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

Materyal: Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında onkoloji kliniğinde YDS tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya 18 yaş üzerinde, YDS dışında malignitesi olmayan ve verilerine eksiksiz ulaşılabilen tüm hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya 32 (%52,5) kadın 29 (%47,5) erkek olmak üzere toplam 61 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 61 yıl (22-81) idi. Hastaların 43 (%70,5) ü non-metastatik evrede iken, 18 (%29,5) hasta tanısında metastatik evrede idi. 36 (%59) ekstremit dışı yerleşimli, 25 (%41) hasta ekstremit yerleşimli idi. 58 (%95,1) hastaya primer tümörüne cerrahi uygulanmıştı. Metastatik evrede olan hastalarda en sık metastaz lokalizasyonu Akciğer olup 8 (%13,1) hastada vardı. Non- metastatik olan 18 (%41,9) hastada nüks gelişmişti. En sık nüks lokalizasyonu olarak lokal nüks 11(%57,9) hastada gelişmişti. Histolojik alt tip olarak en sık Leiomyosarkom 15 (%24,6) hastada gözlenmişti. Non metastatik olan 5 (%11,6) hastaya neoadjuvan tedavi, 19 (%44,2) hastaya adjuvan kemoterapi, 11 (%30,6) hastaya adjuvan radyoterapi verilmişti. Metastatik olan ve nüks gelişen hastalardan 25 (%69,4) üne ilk seri kemoterapi verilmişti. Non metastatik olan hastalarda evreler arasında (evre I,II ve III) hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak fark yoktu($p=0.508$, $p=0.331$ sırasıyla). Metastatik hastalarda genel sağkalım 21 ay saptanırken, non-metastatik olan hastalarda genel sağkalım süresine ulaşılammıştı ($p<0.001$)

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda bölgemizdeki YDS incelenmiş olup, hastaların 1/3 metastatik evrede başvurduğu, yarısından fazlasının ekstremit dışı olduğu, histolojik olarak en sık leiomyosarkom görüldüğü gözlemlendi. Ayrıca metastatik olanların en sık akciğer metastazı ile başvurduğu, Non-metastatik olanlarda ise en sık lokal nüks ile nüks ettiği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Yumuşak Doku Sarkomu; Sağkalım; Adjuvan; Leiomyosarkom

ABSTRACT

Introduction: Soft tissue sarcomas (STS) are extremely rare. In our study, it was aimed to examine the clinicopathological and demographic data of the patients who were followed-up and treated with the diagnosis of STS and to examine their survival retrospectively according to stages.

Materials and methods: Patients who were followed-up and treated with the diagnosis of STS in oncology clinic between 2010-2019 were included in the study. All patients over the age of 18, with no malignancy other than STS and whose data were fully available were included in the study.

Results: A total of 61 patients, 32 (52.5%) female and 29 (47.5%) male, were included in the study. The median age of the patients was 61 years (22-81). While 43 (70.5%) patients were in the non-metastatic stage, 18 (29.5%) patients were in the metastatic stage at the time of diagnosis. 36 (59%) were located outside the extremity and 25 (41%) patients were located in the extremity. Surgery was applied to the primary tumor in 58 (95.1%) patients. The most common metastasis localization in patients with metastatic stage is Lung and it was present in 8 (13.1%) patients. Recurrence occurred in 18 (41.9%) patients who were non-metastatic. The most common recurrence was local recurrence in 11 (57.9%) patients. Leiomyosarcoma was the most common histological subtype in 15 (24.6%) patients. Neoadjuvant therapy was given to 5 (11.6%) patients who were non-metastatic, adjuvant chemotherapy was given to 19 (44.2%) patients, and adjuvant radiotherapy to 11 (30.6%) patients. The first series of chemotherapy was given to 25 (69.4%) of the patients who developed metastatic and relapse. In patients with non-metastatic, there was no statistical difference between stages (stages I, II and III) in terms of disease-free survival and overall survival ($p = 0.508$, $p = 0.331$ respectively). While overall survival was 21 months in metastatic patients, overall survival was not achieved in non-metastatic patients ($p < 0.001$).

Discussion and Conclusion: In our study, STS in our region was examined, and it was observed that the patients applied at 1/3 metastatic stage, more than half of them were out of limbs, and the most frequent leiomyosarcoma was observed histologically. In addition, it was observed that those with metastatic most frequently applied with lung metastasis, while those with non-metastatic recurred with local recurrence most frequently.

Keywords: Soft Tissue Sarcoma; Survival; Adjuvant; Leiomyosarcoma

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
FİĞÜR LİSTESİ	VIII
TABLO LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	3
2.1.1. Travma ve Kronik İrritasyon	4
2.1.2. Kimyasal Maddeler	4
2.1.3. Radyasyon	5
2.1.4. Kronik Lenfödem.....	6
2.1.5. Virüsler.....	6
2.1.6. Genetik Faktörler	6
2.2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Anatomik Yerleşim Yeri.....	8
2.3. Yumuşak Doku Tümörlerinin Patolojik Sınıflandırılması	9
2.4. Yumuşak Doku Sarkomlarında Evreleme	13
2.4.1. Grade Sistemleri.....	13
2.4.2. Evreleme Sistemleri	18
2.4.2.1. AJCC Evreleme Sistemi.....	18
2.4.2.2. Musculoskeletal Tumour Society (MSTS) Evreleme Sistemi.....	20
2.4.2.3. SIN Sistemi.....	20
2.5. Yumuşak Doku Sarkomlarında Klinik ve Ayırıcı Tanı.....	21
2.6. Yumuşak Doku Sarkomlarında Patolojik Değerlendirme	22
2.7. Yumuşak Doku Sarkomlarında Radyolojik Görüntüleme	22
2.7.1. Direkt Grafiler.....	23
2.7.2. Ultrasonografi (USG).....	23

2.7.3.	Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri	24
2.7.3.1.	Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	24
2.7.3.2.	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	24
2.7.4.	PET/BT.....	25
2.8.	Yumuşak Doku Sarkomlarında Prognostik Faktörler	26
2.9.	Klinik Pratikte Sık Karşılaşılan Yumuşak Doku Sarkomları	29
2.9.1.	Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler	29
2.9.2.	Liposarkom (LPS).....	30
2.9.3.	Leiyomyosarkom (LMS)	31
2.9.4.	Sinovyal Sarkom.....	32
2.9.5.	Rabdomyosarkom (RMS).....	33
2.9.6.	Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümör (MPSKT).....	34
2.9.7.	Farklılaşma Göstermeyen/Sınıflandırılmayan Tümörler	34
2.10.	Yerleşim Yeri Nedeniyle Özellik Gösteren Yumuşak Doku Sarkomları.....	35
2.10.1.	Retroperitoneal Sarkomlar (RPS)	35
2.10.2.	Baş-Boyun Sarkomları	37
2.11.	Yumuşak Doku Sarkomlarında Tedavi Yaklaşımları	39
2.11.1.	Cerrahi Yaklaşım	39
2.11.2.	Radyoterapi.....	41
2.11.3.	Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi	43
2.11.4.	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi.....	45
2.11.5.	İzole pulmoner metastazların cerrahi tedavisi	46
3.	MATERYAL-METOD.....	48
4.	BULGULAR	49
5.	TARTIŞMA	60
6.	SONUÇ	63
	KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Ark	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ECOG PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru
FDG PET	: Floro deoksi glikoz pozitron emisyon tomografisi
FNCLCC	: French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group
Gy	: Gray
GSK	: Genel sağkalım
HSK	: Hastalıksız sağkalım
KİT	: CD117 nin uluslararası sembolü
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
MDACC	: M.D. Anderson Cancer Center
MDAH	: M.D. Anderson Hospital
MFH	: Malign fibroz histiositoma
MGH	: Massachusetts General Hospital
MPSKT	: Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörü
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCI	: National Cancer Institute
NCIC	: National Cancer Institute of Canada
NF-1	: Nörofibromatozis tip 1
PDGFRA	: Patelet-derived growth factor receptor alpha polypeptide
RT	: Radyoterapi
Rb-1	: Retinoblastom tip 1 geni
SBRS	: Stereotaktik vücut radyocerrahisi
STS	: Soft Tissue Sarcoma
TCDD	: 2, 3, 7, 8- tetraklorodibenzo–para–dioxin
TNM	: Tümör-nod-metastaz evreleme sistemi
YDS	: Yumuşak Doku Sarkomu

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1. Non metastatik hastalıkta evrelere göre hastalıksız sağkalım	57
Figür 2. Non metastatik hastalıkta evrelere göre genel sağkalım	58
Figür 3. Tüm hastalarda evrelere göre genel sağkalım.....	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yumuşak doku sarkomları için genetik predispozan bazı sendromlar ve gelişen sarkom tipleri	7
Tablo 2. Yumuşak doku sarkomlarında yerleşim yeri.....	8
Tablo 3. DSÖ 2013 yumuşak doku tümörlerinde histolojik sınıflandırma.....	11
Tablo 4. NCI'n histolojik tiplere göre grade sınıflaması.....	15
Tablo 5. FNCLCC Grade tanımlama parametreleri	16
Tablo 6. FNCLCC sistemine göre histolojik grupların grade değerleri	17
Tablo 7. AJCC 2010 Evreleme Sistemi	19
Tablo 8. Musculoskeletal Tumor Society Evreleme Sistemi	20
Tablo 9. Yumuşak doku sarkomlarında prognostik parametreler ve rölatif risk.....	27
Tablo 10. DUTCH/MSKCC klasifikasyon sistemi	37
Tablo 11. Hastaların klinik ve demografik verileri	50
Tablo 12. Histopatolojik özellikler.....	52
Tablo 13. Tüm hastaların Primer Tümör Lokalizasyonları	54
Tablo 14. Hastaların tedavi verileri	56

1. GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Doğal gidişleri, biyolojik davranışları ve tedavi cevapları çok farklı olabilen pek çok alt gruptan oluşan heterojen bir tümör grubudur. Histopatolojik alt tiplerin tanımlamasını yapmak immünohistokimya belirteçlere rağmen bazen yapılamayabilir. Kesin alt tip belirlenebilmesi için genetik ve biyokimyasal yeni belirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir (1,2).

YDS en sık yerleşim yeri olarak sırasıyla, ekstremiteler, gövde, retroperiton ve baş-boyun bölgeleridir. Tümörün histolojik gradı sağkalım açısından en önemli faktörlerden birisi olup, tümör boyutu ve tümör derinliği önemlidir. Ancak uygulanan tüm tedavilere rağmen bazı yüksek riskli hastalar erken dönemde kaybedilmektedir(3,4).

Cerrahi rezeksiyon, metastatik olmayan YDS'lerinin küratif tek tedavi seçeneğidir. Yeni tedavi modaliteleri sayesinde daha önce uygulanan amputasyon işlemlerinin yerini ekstremita koruyucu cerrahi teknikleri almıştır. Ekstremita koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin (RT) lokal nüksü anlamlı azalttığı yapılan prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (2,4-6). Ayrıca, 6960 vaka ile yapılan bir çalışmada, tümör çapı büyük, gradı yüksek tümörlerde ekstremita koruyucu cerrahi sonrası RT uygulanmasının sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiştir (7).

Ekstremita dışı YDS'inde geniş cerrahi bazen güç olabilmekte ve cerrahisi daha zor olabilmektedir. Retroperitoneal YDS ise diğer lokalizasyonlardakilerden farklı olarak çok büyük olabilmelerinden dolayı ayrı bir gözle değerlendirilmesi gereken tümörlerdendir. YDS'inde izole metastazı olanlarda metastazektomi sağkalımı uzatabilmektedir (8).

Son yıllarda gündeme gelen hedefe yönelik tedaviler YDS'lerinde da kullanılmaya başlanmıştır. Heterojen bir gruptan oluşan YDS değerlendirilmesi ve ideal tedavi yönetimi için onkoloji cerrahı, ortopedik cerrah, plastik cerrah ve medikal onkologtan oluşan ekibin olduğu YDS tedavisinde uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.

Çalışmamızda YDS tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların klinikopatolojik ve demografik verilerinin incelenmesi ve evrelere göre sağkalımların geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Yumuşak Doku Sarkomlarının histopatolojik spektrumu geniştir, çünkü ortaya çıktıkları embriyonik mezenkimal hücreler diğer dokuların yanı sıra çizgili iskelet ve düz kas, yağ ve lifli doku, kemik ve kıkırdağa da olgunlaşma kapasitesine sahiptir. Ektodermal kökenli olmasına rağmen, periferik sinirleri etkileyen malign tümörler klinik davranışları, yönetimi ve sonuçlarındaki benzerlikler nedeniyle yumuşak doku sarkomlarına dahil edilir. Embriyonel olarak yumuşak doku komponentleri temel olarak mezoderm kökenliyen, bir kısmı nöroektoderm kökenlidir. Yumuşak doku sarkomları oldukça heterojen bir gruptur. Bu nedenle histogenetik özellikleri baz alınarak sınıflandırılırlar.

Yumuşak doku sarkomları; tüm malignitelerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Ortalama 40-60 yaş arasında görülmekle beraber pik yaş 55 yaş civarındır (9). Her yıl 100.000 nüfus için 1,8-2 yeni olgu görülür (10). Gerçek insidans muhtemelen daha fazladır. Yumuşak doku sarkomları erkeklerde daha sık görülmekle birlikte cinsiyet ve yaş ile ilişkili insidans histopatolojik tipe göre farklılık gösterebilmektedir. Yaş, belirli bir tanıya işaret etmese de çocuk ve erişkinlerde farklı tip tümörlere yönlendireceğinden, kritik bir bilgidir ve tanı yelpazesini daraltabilir. Erişkinlerde görülen indifferansiye yüksek grade'li pleomorfik sarkom (eskinin malign fibröz histiyositomu) çocuklarda son derecede nadir olduğundan böyle bir durumda çocuklara özgü diğer olasılıklar akla getirilmelidir. Öte yandan nöroblastom ve angiomatoid fibröz histiyositom nadiren erişkinlerde görülür. Rabdomyosarkom da öncelikle 15 yaş altı grubun bir sarkomudur. Irk değişkeninin YDS'de kanıtlanmış bir fark ilişkisi yoktur.

Neredeyse tüm durumlarda, sarkomların önceden var olan iyi huylu bir lezyondan değil de de-novo geliştiği düşünülmektedir. Çoğu vakada açıkça tanımlanmış bir etiyoloji yoktur, ancak bir takım ilişkili veya predispozan faktörler tanımlanmıştır. Bunlar genetik yatkınlığı (örn. Li Fraumeni sendromu, nörofibromatoz tip I), retinoblastom, radyoterapi, kemoterapi maruziyeti, kimyasal karsinojenler, virüsler, travma, kronik irritasyon ve lenfödemi içerir.

Olası nedeni bulmak oldukça güçtür; bunun nedeni uzun bir latent dönem sonrasında ortaya çıkması ve bu dönemde multipl çevresel ve herediter faktörlerin etkili olmasıdır.

2.1.1. Travma ve Kronik İrritasyon

Travma yumuşak doku sarkomunun gelişiminde suçlanan tartışmalı bir faktördür. Travma daha çok daha önceden varolan kitlenin fark edilmesine neden olabilmektedir. YDS’de nadiren lokal tümör semptomlarının ortaya çıkmasından aylar önce etkilenen bölgeye büyük bir travma öyküsü vardır. Ancak, yaralanmanın hayvan modellerinde sarkom gelişimini desteklediği de gösterilmiştir (11,12).

Yabancı cisimlere sekonder kronik irritasyon da sarkomların indüksiyonunda bir faktör olabilir. Literatürde Hidrosefali kontrolü için kafa derisinden plastik tüpün yerleştirildiği yerde 15 yıl içinde fibrosarkomun geliştiği olgu bildirilmiştir.

Bununla birlikte Desmoid tümörlerin sıklıkla gebeliği takiben karın ön duvarında gelişmesi ile ilgili olarak yeterli biyolojik ve travmatik kanıt bulunamamıştır(13).

Cerrahi sonrası, ısı veya asit yanığı sonucu gelişen skarlarda, fraktür alanlarında, metalik veya vinil implant uygulanması sonrasında uzun bir latent dönem sonrası yumuşak doku sarkomu gelişimi ile ilgili bazı raporlar mevcuttur (14,15).

2.1.2. Kimyasal Maddeler

Yumuşak Doku Sarkomlarının etyolojisinde birçok kimyasal karsinojen suçlanmaktadır.

Vinil klorid ve arsenik maruziyetinin hepatik anjiosarkom ile açık bir ilişkisi mevcuttur ve uzun yıllardan beri etiyolojik bir faktör olarak bilinmektedir (16,17); ayrıca insidansı daha düşük olmakla birlikte ekstrahepatik anjiosarkom gelişiminde de suçlanmaktadır (18).

Klorofenoller (ahşap koruyucu olarak kullanılır), Fenoksi asetik asit içeren herbisidler, yüksek klorlu dioksinlerin (2,3,7,8-tetraklorodibenzo–para–dioksin veya TCDD) sarkomagenezle ilişkileri gösterilmiştir. (19,20)

1930-1960 yılları arasında radyokontrast olarak kullanılan thorotrastın (thorium dioksit) uzun yıllar sonra bile yumuşak doku sarkomu; özellikle hepatik anjiosarkom gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (21).

İsveç’de 1979-1990 yılları arasında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında fenoksi asetik asit veya klorofenol kullanımı ile yumuşak doku sarkomu gelişimi riskinin 6 kat arttığı gösterilmiş. 1976 yılında İtalya Seveso’da kaza sonucu dioksin salınmış ve bu bölgede daha sonra yumuşak doku sarkomu riskinde 3 kat artış saptanmıştır (22-24).

2.1.3. Radyasyon

Terapötik radyasyon uzun süredir malign neoplazmların gelişiminde indükleyici bir ajan olarak bilinmektedir (25-28).

Radyasyona bağlı sarkom gelişimi 1922 yılından beri bilinmektedir (29). Neyse ki radyoterapi yoğunluğuna oranla YDS gelişme riski rölatif olarak düşüktür. Radyoterapi ile ilişkili sarkom insidansının maruz kalan yetişkin popülasyonda yüzde 1’in altında olduğu tahmin edilmektedir (30).

Radyoterapi sonrası sarkom (post radyasyon sarkom olarak da isimlendirilir) tanısı alması için sarkomun mutlaka radyoterapi alanı içerisinde gelişmesi, radyoterapi öncesinde bu alanın normal olduğunun gösterilmesi (fizik muayene, radyolojik vb.) ve en az 3 yıllık bir sürecin sonunda gelişmesi gereklidir (31).

Yumuşak dokularda radyasyona bağlı ortaya çıkan en sık yumuşak doku sarkomu, daha önce malign fibröz histiyositoma (MFH) olarak adlandırılan farklılaşmamış pleomorfik sarkomdur (32). Radyoterapi sonrası gelişen sarkomlar sporadik sarkomlara göre daha yüksek grade’li lezyonlardır ve tanı anında sporadik vakalara göre daha ileri evrelerdedirler.

Radyoterapiye bağlı sarkom gelişiminde toplam dozun da etkili olduğu ve 5000 cGy ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (33,34). Radyoterapi sonrası gelişen sarkomların patogenezinde p53 gen mutasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (35)

2.1.4. Kronik Lenfödem

Masif ve uzun süreli ödemden sonra yumuşak doku sarkomları (öncelikle lenfanjiyosarkomlar) görülebilir. Klasik örnek olarak, Stewart ve Treves tarafından tanımlanan post mastektomi; lenfödem kolunda gösterilmiştir (36). Ayrıca filariyal enfeksiyona bağlı kronik lenfödem ile de lenfanjiyosarkom tanımlanmıştır (37).

Burada olası mekanizma olarak; bölgesel edinsel immun yetmezlik veya bölgesel immünite kaybı suçlanmaktadır.

2.1.5. Virüsler

Viral enfeksiyonlar nadiren sarkom gelişimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte Human Herpes Virus Tip 8'in (HHV-8) Kaposi Sarkomu etyolojisinde rol aldığına dair önemli kanıtlar mevcuttur (38-40).

Epstein-Barr virüsünün (EBV); HIV/AIDS, Solid organ nakli ve NK hücre eksikliği gibi immün süpresif olgularda düz kas tümörleri ve leiomyosarkomlar ile ilişkisini gösteren birçok yayın mevcuttur.(41,42).

2.1.6. Genetik Faktörler

YDS vakalarının çoğu vaka sporadiktir, ancak genetik faktörlerin de hastalığın gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler kabaca iki grupta incelenebilir.

Birinci tip sarkom; onkojenik mutasyonlara (KİT ve platelet derivesi büyüme faktörü - PDGFRA),resiprokal translokasyonlar ve özel nokta mutasyonu benzeri füzyon genleri içeren genetik değişikliklerle sahiptir.

İkinci tip sarkom; nonspesifik genetik değişiklikler, birçok genetik kayıp veya kazanımların olduğu tipik dengesiz kompleks karyotipler içerir (43-45).

Yumuşak Doku Sarkomlarında spesifik genetik değişikliklerle anlamlı bir ilişki vardır. Yumuşak doku sarkomlarına neden olan onkojenik genler (MDM2,c-erbB2,ras ve N-myc) tanımlanmıştır. Bu genlerin amplifikasyonunun yumuşak doku sarkomlarının bazı alt türlerinde olumsuz sonuçlar doğurduğu bildirilmiştir (45).

Sarkomlara yatkınlık oluşturan birçok genetik sendrom tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri p53 tümör supresyon geninde mutasyon ile karakterize olan ve osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarında artış ile seyreden Li Fraumeni Sendromu, özellikle periferik sinir kılıfı tümörleri ile seyreden Nörofibromatozis Tip I, fibrosarkom ve desmoid tümör gelişimi ile seyreden Gardner Sendromu örnek verilebilir (46).

Tablo 2.1.'de yumuşak doku sarkomları için predispozan bazı sendromlar gösterilmektedir.

Tablo 1. Yumuşak doku sarkomları için genetik predispozan bazı sendromlar ve gelişen sarkom tipleri

Genetik Sendrom	Gelişen Sarkom Tipi	Etkilenen Gen
Nörofibromatozis tip I (von Recklinghausen Sendromu)	Malign periferik sinir kılıfı tümörü	NF-1
Retinoblastoma	Yumuşak doku, osteosarkom	Rb-1
Li-Fraumeni sendromu	Yumuşak doku, osteosarkom	p 53
Gardner sendromu	Fibrosarkom, desmoid tümör	APC
Werner sendromu (erişkin progeria)	Yumuşak doku sarkomları	WRN
Gorlin sendromu (nevroid basal cell karsinoma sendromu)	Fibrosarkom, rabdomyosarkom	PTC
Carney Triadı	Gastrointestinal stromal tümör	Bilinmiyor
Tuberoskleroz	Rabdomyoma, rabdomyosarkom	TSC 1 TSC 2

2.2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Anatomik Yerleşim Yeri

Yumuşak doku sarkomları tüm anatomik vücut bölgelerinde görülebilir, ancak çoğunlukla ekstremitelerde bulunur. Birçok çalışmada yerleşim yerleri ile ilgili küçük farklılıklar olsa da genelde benzer oranlar görülmüştür.

Tablo 2. Yumuşak doku sarkomlarında yerleşim yeri

	Yıl	Hasta sayısı	Baş-boyun	gövde	tümör yerleşim yeri			
					Retroperiton	Üst ekstremité	Alt ekstremité	Diğer
Russel Potter	1977 1985	1215 307	177 12	227 42	157 36	166 59	484 152	4 6
Lawrence	1987 4550		406	814	568	594	2110	58
Suit ve Spiro	1993	788	94	79	47	166	347	55
Toplam		6860	689	1162	808	985	3093	123
% değeri		%100	%10	% 17	%12	%14	%45	% 2

Amerikan Cerrahlar Koleji tarafından gözden geçirilen 4550 yetişkin yumuşak doku sarkomlarının anatomik dağılımı aşağıdaki gibidir (47):

- Uyluk, kalça ve kasık : %46
- Üst ekstremité : % 13
- Gövde : %18
- Retroperiton : %13
- Baş ve boyun: % 9

2.3. Yumuşak Doku Tümörlerinin Patolojik Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırıldığı gibi, yumuşak doku neoplazmları grubu 100'den fazla farklı histolojik alt tip içerir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yumuşak doku tümörlerini biyolojik davranışlarına göre 4 alt gruba ayırmıştır (48). Bunlar; 1)Benign 2)İntermediate(lokal agresif) 3)İntermediate(nadir metastaz yapan) ve 4)Malign olarak sınıflandırılır

Benign yumuşak doku tümörleri genellikle nüksetmezler ve nüksetseler bile iyi sınırlı büyüme gösterdiklerinden hemen daima eksizyon ile kür sağlanır

İntermediate (lokal agresif) tümörler sıklıkla lokal nüks gösterir ve infiltratif ve lokal destrüktif büyüme paternine sahiptirler. Bu lezyonların tipik örneği Desmoid fibromatozistir ve belirgin metastaz potansiyeli olmasada kontrol altına alınmaları için normal çevre dokuyu içeren intakt cerrahi sınır içeren geniş cerrahi eksizyon yapılması gerekmektedir (48).

İntermediate (nadir metastaz yapan) tümörler lokal agresif seyrederler ve nadiren de olsa metastaz yapabilirler. Genellikle lenf nodu yada akciğer metastazı yapabilirler,bununla birlikte metastaz riski %2 nin altındadır ve morfolojik özellikler metastazı öngörmek için yeterli değildir (48). Dermatofibrosarkoma tüberans, inflamatuvar myofibroblastik tümör ve Kaposi sarkomu bu grupta yer alan başlıca tümörlerdir (48).

Malign yumuşak doku tümörleri ise yüksek grade'li tümörlerde daha sık olmak üzere uzak metastaz riski %20 ile %100 arasında değişen kötü huylu tümörlerdir (48).

Son üç dekatta yumuşak doku tümörleri için kapsamlı ve yararlı olan çeşitli sınıflama girişimleri olmuştur (49).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2013 yılında yumuşak doku tümörleri için yeni bir histolojik sınıflama yaptı. Öncelikle her histolojik kategori benign ve malign olarak ikiye ayrıldı. Buna ek olarak birçok tümör kategorisine İntermediate (lokal agresif) ve İntermediate (nadir metastaz yapan) tümörler grubunu ekledi. 2013 yılında yapılan

sınıflandırmada 2002'ye göre önemli yenilikler yapılmış olup bu yeniliklerin önemli bir bölümünde moleküler patolojideki gelişmelerin katkısı olmuştur.

Başlıca yenilikler şunlardır (50) ;

1)'Yuvarlak hücreli liposarkom' kaldırılarak yüksek derece miksoid liposarkom ile eş kabul edilmiştir.

2) Mikst-tip liposarkom kaldırılmıştır.

3) Daha önce deri tümörlerinde sınıflandırılan dermatofibrosarkoma protuberans yumuşak doku tümörlerine eklenmiştir.

4) Hemanjioperisitom kaldırılarak soliter fibröz tümör ile eş kabul edilmiştir. Soliter fibröz tümörlerde NAB2-STAT6 gen füzyonu tanımlanmıştır.

5) Malign fibröz histiositom WHO sınıflandırmasından kaldırılmıştır.

6) SERPINE1-FOSB gen füzyonuna yol açan rekürren translokasyona t(7;19) sahip psödomyojenik/epiteloid sarkom benzeri hemanjiendoendotelyoma sınıflandırmaya eklenmiştir. Epiteloid hemanjiendoendotelyomalarda WWTR1-CAMTA1 ve YAP1-TFE3 rekürren gen füzyonları saptanmıştır.

7) Radyasyon sonrası anjiyosarkomda MYC amplifikasyonu yüksek oranda saptanmıştır.

8) GIST yumuşak doku tümörlerine eklenmiştir. Süksinat dehidrogenaz (SDH) eksikliği bulunan GIST tanımlanmış olup bu tip tümörler imatinibe rezistandır.

9) PNET kaldırılarak Ewing sarkom ile eş kabul edildi

Yumuşak doku sarkomları, diferansiye oldukları dokuya göre sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, histolojik diferansiyasyon azalırken, orijin alınan dokuyu belirlemek zorlaşmaktadır.

Tablo 2.3.'de DSÖ 2013 yumuşak doku tümörlerinde histolojik sınıflandırma tablosu verilmektedir.

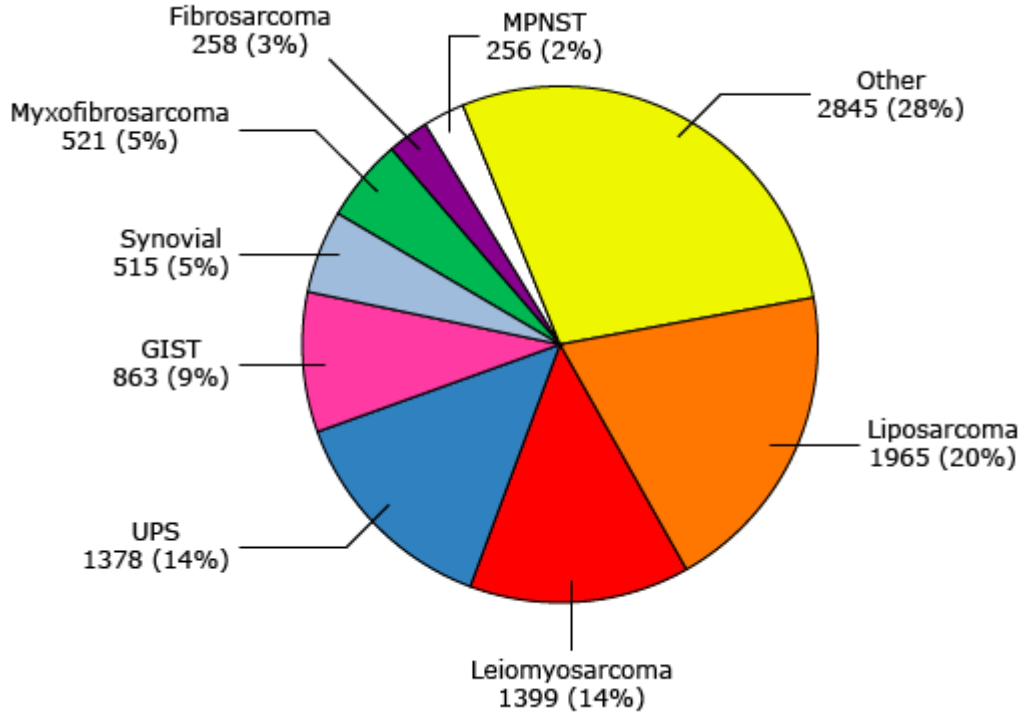
Tablo 3. DSÖ 2013 yumuşak doku tümörlerinde histolojik sınıflandırma

Histologic Classification of Soft Tissue Tumors	
Fibroblastic/Myofibroblastic Tumors	
Benign Tumors	Intermediate (Locally Aggressive) Tumors
■ Angiomyofibroblastoma	■ Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma (including lipoma-like, sclerosing and inflammatory types)
■ Calcifying aponeurotic fibroma	
■ Calcifying fibrous tumor	Malignant Tumors
■ Cellular angiofibroma	■ Liposarcoma, not otherwise specified
■ Desmoplastic fibroblastoma	■ Dedifferentiated liposarcoma
■ Elastofibroma	■ Myxoid liposarcoma (including round cell type)
■ Fibroma (tendon sheath, nuchal-type)	■ Pleomorphic liposarcoma
■ Fibromatosis coli	Smooth Muscle Tumors
■ Fibro-osseous pseudotumor of digits	Benign Tumors
■ Fibrous hamartoma of infancy	■ Deep leiomyoma
■ Gardner fibroma	
■ Inclusion body fibromatosis (Infantile digital fibromatosis)	Malignant Tumors
■ Ischemic fasciitis (atypical decubital fibroplasia)	■ Leiomyosarcoma (excluding skin)
■ Juvenile hyaline fibromatosis	Skeletal Muscle Tumors
■ Mammary-type myofibroblastoma	Benign Tumors
■ Myositis ossificans and fibro-osseous pseudotumor of digits	■ Rhabdomyoma (including adult, fetal, and genital types)
■ Nodular fasciitis	
■ Proliferative fasciitis and myositis	Malignant Tumors
	■ Rhabdomyosarcoma
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	■ Alveolar rhabdomyosarcoma (including solid, anaplastic)
■ Desmoid-type fibromatosis	■ Embryonal rhabdomyosarcoma (including botryoid, anaplastic)
■ Giant cell angiofibroma	■ Pleomorphic rhabdomyosarcoma
■ Lipofibromatosis	■ Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma
■ Superficial fibromatosis (palmar and plantar)	Vascular Tumors
	Benign Tumors
Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors	■ Angiomatosis
■ Dermatofibrosarcoma protuberans (including fibrosarcomatous and pigmented types)	■ Hemangioma (including intramuscular, synovial, arteriovenous, and venous types)
■ Infantile fibrosarcoma	■ Epithelioid hemangioma
■ Inflammatory myofibroblastic tumor	■ Lymphangioma
■ Low-grade myofibroblastic sarcoma	
■ Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma (atypical myxoinflammatory fibroblastic tumor)	Intermediate (Locally Aggressive) Tumors
■ Solitary fibrous tumor (hemangiopericytoma)	■ Kaposiform hemangioendothelioma
	Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors
Malignant Tumors	■ Composite hemangioendothelioma
■ Adult fibrosarcoma	■ Kaposi sarcoma
■ Low-grade fibromyxoid sarcoma (hyalinizing spindle cell tumor)	■ Papillary intralymphatic angioendothelioma
■ Myxofibrosarcoma	■ Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) hemangioendothelioma
■ Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	■ Retiform hemangioendothelioma
So-Called Fibrohistiocytic Tumors	Malignant Tumors
Benign Tumors	■ Angiosarcoma of soft tissue
■ Deep benign fibrous histiocytoma	■ Epithelioid hemangioendothelioma
■ Tenosynovial giant cell tumor (including localized, diffuse types)	Perivascular Tumors
■ Xanthoma	Benign Tumors
	■ Angioleiomyoma
Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors	■ Glomus tumor
■ Giant cell tumor of soft tissue	■ Myopericytoma (including myofibroma and myofibromatosis)
■ Plexiform fibrohistiocytic tumor	
Malignant Tumors	Malignant Tumors
■ Tenosynovial giant cell tumor (malignant type)	■ Malignant glomus tumor (glomangiosarcoma)
Adipocytic Tumors	Neural Tumors
Benign Tumors	Benign Tumors
■ Lipoma	■ Benign triton tumor (neuromuscular hamartoma)
■ Angiolipoma	■ Dermal nerve sheath myxoma
■ Angiomyolipoma	■ Ectopic meningioma
■ Chondroid lipoma	■ Granular cell tumor
■ Hibernoma	■ Hybrid nerve sheath tumor
■ Lipoblastoma or lipoblastomatosis	■ Melanotic schwannoma
■ Lipomatosis	■ Nasal glial heterotopia
■ Lipomatosis of nerve	■ Neurofibroma (diffuse, plexiform, paucicellular, epithelioid)
■ Myelolipoma	■ Perineurioma
■ Myolipoma	■ Schwannoma (cellular, plexiform, degenerated)
■ Spindle cell or pleomorphic lipoma	Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors
Neural Tumors (continued)	■ Atypical fibroxanthoma
Malignant Tumors	■ Angiomatoid fibrous histiocytoma
■ Malignant granular cell tumor	■ Mixed tumor, not otherwise specified (including malignant type)
■ MPNST (neurofibrosarcoma)	■ Myoepithelioma
■ Epithelioid MPNST	■ Myoepithelial carcinoma
■ Malignant triton tumor (MPNST with rhabdomyosarcoma)	■ Ossifying fibromyxoid tumors (including malignant type)
Extraskeletal Chondro-Osseous Tumors	■ Phosphaturic mesenchymal tumor (including benign and malignant types)
Benign Tumors	Malignant Tumors
■ Soft tissue chondroma	■ Alveolar soft part sarcoma
	■ Clear cell sarcoma of soft tissue
Malignant Tumors	■ Desmoplastic small round cell tumor
■ Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma	■ Epithelioid sarcoma
■ Extraskeletal osteosarcoma	■ Extrarenal rhabdoid tumor
Gastrointestinal Stromal Tumors	■ Extraskeletal Ewing sarcoma
■ Benign gastrointestinal stromal tumor	■ Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
■ Gastrointestinal stromal tumor, uncertain malignant potential	■ Intimal sarcoma
■ Gastrointestinal stromal tumors, malignant	■ Malignant extrarenal rhabdoid tumor
Tumors of Uncertain Differentiation	■ Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas, including benign and malignant types)
Benign Tumors	■ Synovial sarcoma (biphasic and spindle cell)
■ Acral fibromyxoma	Undifferentiated/Unclassified Tumors
■ Deep angiomyxoma	Malignant Tumors
■ Ectopic hamartomatous thymoma	■ Undifferentiated spindle cell sarcoma
■ Intramuscular myxoma	■ Undifferentiated pleomorphic sarcoma
■ Juxta-articular myxoma	■ Undifferentiated round cell sarcoma
■ Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts	■ Undifferentiated epithelioid sarcoma
	■ Undifferentiated sarcoma, not otherwise specified
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	
■ Hemosiderotic fibrolipomatous tumor	

MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor.

Adapted from Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendorn P et al., eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.

10.000 yetişkin yumuşak doku sarkomunun modern bir veri tabanı serisinde histolojik alt tiplerin dağılımı, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC)



Yumuşak doku sarkomu olan yetişkin hastalar için histolojik alt tip dağılımı, tüm bölgeler.

MPNST: malign periferik sinir kılıfı tümörü;

GIST: gastrointestinal stromal tümör;

UPS: farklılaşmamış pleomorfik sarkom.

Reprinted by permission from Springer: Management of Soft Tissue Sarcoma, 2nd ed, by Brennan M, Antonescu C, Alektiar K, Maki R (Eds). Copyright © 2013.

2.4. Yumuşak Doku Sarkomlarında Evreleme

Yumuşak doku sarkomlarında birçok evreleme sistemi kullanılmaktadır. En sık kullanılan evreleme sistemi 4 temel bilgiye (TNM ve Grade) dayanan American Joint Committee on Cancer (AJCC), Musculoskeletal Tumour Society Sistemi (MSTS) ve son zamanlarda kullanılmaya başlanan SIN sistemidir.

2.4.1. Grade Sistemleri

Broders ve ark. 1939 yılında yumuşak doku sarkomlarında grade ile ilgili ilk çalışmayı yapmıştır (51). Bu çalışmayı takiben yıllarca başka çalışmalarda yapılmış ve nekroz, diferansiyasyon ve mitotik aktivite gibi birçok parametre gradeleme için kullanılabileceği belirtilmiştir (52,53).

Grade sistemi için spesifik ve ya standardize bir yöntem yoktur. Grade için farklı skalalar mevcut olup bunlar (54) ;

- a) 4'lü grade sistemi (Broders)
- b) 3'lü grade sistemi (National Cancer Institute (NCI) Grading System)
- c) 3'lü grade sistemi (The Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) Grading System)
- d) 2'li grade sistemi (Memorial Sloan Kettering Cancer Center/MSKCC)

Histopatolojik olarak grade tanımlanırken; selülarite, histolojik tip-alt tip ve hücrel farklılaşma, pleomorfizm, nekroz, mitoz sayısını içeren parametreler kullanılır. Fakat günümüzde bile hala standardizasyon sağlanamamıştır.

Diğer malignitelerde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da lokal nüks ve uzak metastaz prognozu belirlemektedir. Lokal nükste en önemli faktör cerrahi sınır pozitifliği iken uzak metastaz ve genel sağkalım için en önemli belirleyici tümörün histolojik derecesidir (55-58). Russel ve ark. 1977'de TNM evreleme sistemine tümör derecesini de ekleyerek YDS'ler için yeni bir evreleme sistemi önermişlerdir (59). Daha sonra YDS'ler için farklı derecelendirme sistemleri önerilmiştir.

Günümüzde en yaygın kullanılan derecelendirme sistemleri French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) ve Unite States National Cancer Institute (NCI) Grade sistemleridir.

FNCLCC sisteminde (Tablo 2.5) tümörün diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz parametreleri temel alınmaktadır, NCI sisteminde (Tablo 2.4) ise histolojik tip, mitoz sayısı, pleomorfizm ve sellülarite gibi kriterlere göre belirlenmiş Grade 1-3 tümörler bulunmakta; bunun dışında yer alan yüksek gradeli tümörlerde Grade 2 ve 3 arasındaki farkı ise % 15 tümör nekrozu eşiği belirlemektedir (60). Bu iki sistemin karşılaştırıldığı bir çalışmada, uzak metastaz gelişimi ve mortalite riskini öngörmede FNCLCC sisteminin görece daha üstün olduğu bulunmuştur (56).

Grade ile hastalığın seyri arasında korelasyon gösteren yayınlar mevcuttur. Yüksek dereceli YDS'ler daha kötü seyir gösterebildiğinden bu hastalarda cerrahi tedaviye ek olarak kemoradyoterapi verilebilmektedir (61). Yine grade ve sağkalım üzerine yapılan birçok çalışmada bu korelasyon açıkça ortaya konmuştur. Jehsen ve ark. 'Aarhus Musculoskeletal Tumour Center'da 200'den fazla hasta üzerinde üçlü grade sistemini kullanarak inceleme yapmışlar ve 5 yıllık sağkalımı grade I'de %97, grade II'de %67 ve grade III de %38 olarak ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %93, %57 ve %23 olarak belirlemişlerdir (62).

Öte yandan rabdomyosarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü gibi bazı YDS'lerde histolojik derecelemenin prognostik öneminin olmadığı da gösterilmiştir (63).

Grade değerlendirilmesinin yapılamadığı veya sınırlandığı yumuşak doku sarkomu türleri de mevcuttur. Ayrıca berrak hücreli sarkom, epiteloid sarkom, dediferansiye liposarkom gibi bazı YDS'lerde histolojik tipin tümör derecesinden daha önemli olduğu unutulmamalı ve intermediate davranış gösteren tümörlerde derecelendirme yapılmamalıdır (64).

Aşağıda NCI'nın histolojik tiplere göre grade sınıflaması tablo 2.4'te, French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) grade tanımlama parametreleri tablo 2.5'de ve FNCLCC sistemine göre histolojik grupların grade değerleri tablo 2.6' da verilmiştir.

Tablo 4. NCI'nin histolojik tiplere göre grade sınıflaması

Histolojik tip	Grade 1	Grade 2	Grade 3
İyi diferansiye liposarkom	+		
Myxoid liposarkom	+		
Yuvarlak hücreli liposarkom		+	+
Pleomorfik liposarkom			+
Fibrosarkom		+	+
MFH, pleomorfik tip		+	+
MFH, inflamatuvar tip		+	+
MFH, miksoid tip		+	
MFH, pleomorfik tip		+	
DFSP	+		
Malign granüler hücreli tümör		+	+
Leiomyosarkom	+	+	+
Malign hemanjioperisitom	+	+	+
Rabdomyosarkom (tümü)			+
Kondrosarkom	+	+	+
Miksoid kondrosarkom	+	+	
Mezenşimal kondrosarkom			+
Osteosarkom			+
İskelet dışı Ewing sarkomu			+
Sinovyal sarkom			+
Epiteloid sarkom		+	+
Clear cell sarkom		+	+
Yüzeyel MPNST		+	
Epiteloid MPNST		+	+
Malign Triton tümörü			+
Anjiosarkom		+	+
Alveolar soft part sarkom			+
Kaposi sarkomu		+	+

Tablo 5. FNCLCC Grade tanımlama parametreleri

Parametre	Kriter
Tümör diferansiyasyonu	
Skor 1	Normal erişkin mezenşimal dokuya benzeyen sarkomlar (örneğin iyi diferansiye liposarkomlar)
Skor 2	Histolojik tipi ile belirgin olanlar (miksoid liposarkomlar)
Skor 3	Embriyonal veya indiferansiye tip (sinovyal sarkomlar, tiplendirilemeyen sarkomlar)
Mitoz sayısı	
Skor 1	0–9 mitoz/10 BBA
Skor 2	10–19 mitoz/10 BBA
Skor 3	≥ 20 mitoz/10 BBA
Tümör nekrozu	
Skor 0	Nekroz yok.
Skor 1	≤ 50% tümör nekrozu
Skor 2	> 50% tümör nekrozu
Histolojik grade	
Grade 1	Toplam skor 2, 3
Grade 2	Toplam skor 4, 5
Grade 3	Toplam skor 6, 7, 8
BBA:Büyük büyütme alanı. 1 BBA=0,1734 mm ²	

Tablo 6. FNCLCC sistemine göre histolojik grupların grade değerleri

Histolojik tip	Tümör diferansiyasyon skoru
İyi diferansiye liposarkom	1
Miksoïd liposarkom	2
Yuvarlak hücreli,pleomofik ve andiferansiye liposarkom	3
İyi diferansiye fibrosarkom	1
Klasik fibrosarkom	2
Az diferansiye fibrosarkom	3
İyi diferansiye MPNST	1
Klasik MPNST	2
Az diferansiye ve epiteloid MPNST	3
Malign triton tümörü	3
İyi diferansiye malign hemanjioperisitoma	2
Klasik malign hemanjioperisitoma	3
Miksoïd MFH	2
Tipik storiform/pleomorfik MFH	2
Giant-cell ve inflamatuvar MFH	3
İyi diferansiye leiomyosarkom	1
Klasik leiomyosarkom	2
Az diferansiye /pleomorfik /epiteloid leiomyosarkom	3
Bifazik /monofazik sinovyal sarkom	3
Embriyonel/alveolar/pleomorfik rabdomyosarkom	3
İyi diferansiye kondrosarkom	1
Miksoïd kondrosarkom	2
Mezenşimal kondrosarkom	3
Klasik anjiosarkom	2
Az diferansiye /epiteloid anjiosarkom	3
İskelet dışı osteosarkom	3
Ewing sarkomu /PNET	3
Alveolar yumuşak komponentli sarkom	3
Epitelioid sarkom	3
Malign rabdoid tümör ve clear cell sarkom	3

2.4.2. Evreleme Sistemleri

Evreleme sistemlerinin amacı, hastaları metastaz, hastalığa özgü sağkalım veya genel sağkalım olasılıklarına göre gruplandırmaktır. Benzer prognostik faktörler; örneğin histolojik grade, tümör boyutu ve tümör yerleşim yeri ve metastaz durumu gibi parametreler göz önüne alınarak bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır (65). Yumuşak doku sarkomu için kullanılan başlıca evreleme sistemleri, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen AJCC evreleme sistemi, Musculoskeletal Tumour Society evreleme sistemi ve yeni tanımlanan ve kısaca 3 faktörün baş harfleri kullanılarak S (boyut), I (vasküler invazyon) ve N (nekroz) oluşturulan SIN evreleme sistemidir.

2.4.2.1. AJCC Evreleme Sistemi

Yumuşak doku sarkomları için en yaygın kullanılan evreleme sistemi, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (*Union Internationale Contre le Cancer/UICC*) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (*American Joint Committee for Cancer/AJCC*) ortak çalışması olarak geliştirilen tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemidir. AJCC TNM sistemi yumuşak doku sarkomlarında evre gruplamasını belirlemek için tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N), uzak metastaz (M) varlığı veya yokluğu ve histolojik derece (G) kullanılır.

İlk olarak 1992'de geniş tabanlı olarak yayınlanan AJCC sisteminde 1997 yılında önemli modifikasyonlar yapılmıştır. Tümör derinliğinin prognostik değerinin gösterildiği Weiss ve Enzinger'in çalışmaları baz alınarak, tümör derinliği de evrelemeye dahil edilmiştir (66-68).

Bu evrelemede yüzeysel tümör tanımı; fasya invazyonu olmadan tümörün yüzeysel fasya üzerinde yer almasını, derin yerleşimli tümör tanımı ise; yüzeysel fasyanın altında olan ya da yüzeysel fasyaya invazyon gösteren, fasya altında olan tümörleri tanımlar. Retroperitoneal, mediastinal ve pelvik sarkomlar derin yerleşimli tümörlerdir. 2002 yılında yayınlanan AJCC evrelemesinde lenf nodu tutulumu olan hastaları evre IV olarak sınıflarken, 2010 yılı AJCC evrelemesinde lenf nodu tutulumu hastaları evre III olarak sınıflandırmıştır.

AJCC evreleme sistemi retroperitoneal sarkomlar için yaygın olarak kullanılmamıştır. İki majör prognostik gösterge olan hastalık bölgesi veya histolojisini açıklamaz. Ek olarak, sonucu sadece tümör büyüklüğüne göre ayırt etme yeteneği sınırlıdır (69,70). Bu nedenle, AJCC özellikle postoperatif sağkalım olasılığını tahmin etmek için prognostik bir nomogram kullanılmasını önermektedir (71).

Tablo 7. AJCC 2010 Evreleme Sistemi

Primer tümör (T)		Uzak metastaz (M)		
TX primer tümör değerlendirilemiyor.		M uzak metastaz değerlendirilemiyor.		
T0 Primer tümöre ait kanıt yok.		M0 uzak metastaz yok		
T1 tümör 5 cm veya daha az çapa sahip.		M1 uzak metastaz var.		
T1a yüzeysel yerleşimli tümör		Histopatolojik grade		
T1b derin yerleşimli tümör		GX grade değerlendirilemiyor		
T2 tümör 5 cm ve üzeri çapa sahip		G1 iyi diferansiye		
T2A yüzeysel yerleşimli tümör		G2 orta diferansiye		
T2B derin yerleşimli tümör		G3 az diferansiye		
Bölgesel lenf nodları (N)				
NX bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.				
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok				
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var				
Stage	Grade	Primer tümör	Bölgesel lenf nodları	Uzak metastaz
IA	G1 veya GX	T1a veya T1b	N0	M0
IB	G1 veya G X	T2a veya T2b	N0	M0
IIA	G2 veya G 3	T1a veya T1b	N0	M0
IIB	G2	T2a veya T2b	N0	M0
III	Herhangi bir G	Herhangi bir T	N1	M0
	veya G3	T2a veya T2b	N0	M0
IV	Herhangi bir G	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.2.2. Musculoskeletal Tumour Society (MSTS) Evreleme Sistemi

Musculoskeletal Tumour Society (MSTS) 1980 yılında William Enneking'in Florida Üniversitesi verilerini temel alan bir evreleme sistemi önermiştir (72). Enneking evreleme sistemi olarak ta bilinen bu sistem görüntüleme imkanlarının yetersiz olduğu bir dönemde ekstremiteler yerleşimli lezyonların bir kompartman ile sınırlanmasına göre, geniş veya radikal eksizyon cerrahisi için yol gösterici olduğundan dolayı kabul görmüştür (73). Düşük dereceli tümörler (G1) evre I, yüksek dereceli tümörler ise (G2) Evre II olarak değerlendirilir ve lezyonun anatomik kompartmandan taşmasına göre alt tiplendirme yapılır (T1, intrakompartmantal veya T2 ekstrakompartmantal). Bölgesel lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığında ise tümör Evre III'tür (72).

Tablo 8. Musculoskeletal Tumor Society Evreleme Sistemi

Intrakompartmanal (T1)		Ekstrakompartmanal (T2)	
Intra-artikuler		→ Yumuşak doku ekstansiyonu	
Yüzeyel – derin fascia		→ Derin fascia ekstansiyonu	
Paraosseöz		→ Intraosseöz veya ekstrasfasyal ekstansiyon	
Intrafasial kompartman		→ Ekstrasfasyal kompartman	
Evre	Grade	Yerleşim	Metastaz
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	Herhangi G	Herhangi T	M1

2.4.2.3. SIN Sistemi

Yeni tanımlanan ve kısaca 3 faktörün baş harfleri kullanılarak S (boyut), I (vasküler invazyon) ve N (nekroz) oluşturulmuş; İsveç ve Fransa'da yapılan toplam 200 sarkom vakası içeren bir kohort çalışması sonucu geliştirilmiş bir sistemdir (74).

Tümör çapı 8 cm altı ise 0 puan; üzerinde ise 1 puan; vasküler invazyon yoksa 0; varsa 1 puan ve nekroz yoksa 0 puan ve mevcutsa 1 puan olarak değer verilir. Daha sonra bu değerler matematiksel olarak toplanır. 0– 1 puan düşük riski ifade ederken 2 ve üzeri değerler yüksek riski gösterir.

2.5. Yumuşak Doku Sarkomlarında Klinik ve Ayırıcı Tanı

Yumuşak doku sarkomları genellikle ağrısız kitle şeklinde semptom verir, ancak vakaların 1/3'ünde ağrı da kliniğe eşlik eder. Kitlenin yavaş büyümesi ve ağrısız olması nedeniyl tanı sıklıkla gecikir, hastalar genelde öncelikle travmatik veya spontan hematom ve lipom gibi tanılar alırlar ve buda esas tanıda gecikmeye neden olur. Kitlelerin yaklaşık üçte biri 5 cm'den küçükken, üçte biri 5-10 cm, üçte biri 10 cm'den büyüktür (75). Yerleşim yerleri nedeniyle özellikle retroperitoneal sarkomlarda geç tanı daha belirgindir ve diğer organlara bası yapana dek semptom vermeyebilirler. Semptomlar çoğunlukla bası uygulanan organa bağlı olarak değişir. Baş-boyun sarkomları da yerleşim yerleri nedeniyle özellik arz ederler ve semptomlar retroperitoneal sarkomlara göre daha erken görülürler.

Yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısı lipom gibi iyi huylu yumuşak doku tümörlerinin yanı sıra, metastatik karsinom, melanom veya lenfoma gibi malign tümörleri içerir. İyi huylu yumuşak doku kitlelerinin malign yumuşak doku sarkomlarından en az 100 kat daha yaygın olduğu düşünüldüğünde, hangi yumuşak doku kitlelerinin daha fazla değerlendirme gerektirdiğini belirlemek zor olabilir (76).

Yumuşak doku sarkomlarında yayılım genelde hematojen yolla olur. Çoğunlukla akciğer metastazı görülür. Tanı esnasında uzak metastaz çok sık görülmemekle birlikte genellikle büyük, derin yerleşimli, yüksek grade'li tümörlerde görülür. Tanı anında metastaz oranı % 10 iken, bunun da % 83'ü akciğer metastazı olarak kendini gösterir. Ewing sarkom, MPSKT ve iskelet dışı kondrosarkomda akciğer metastazı daha sık görülür (77).

2.6. Yumuşak Doku Sarkomlarında Patolojik Değerlendirme

Maligniteyi kesinleştirmek, histolojik alt tipi ve grade'i belirlemek; doğru tanı üzerinden prognoz ve tedavi yaklaşımını planlayabilmek için biyopsi yapılması gereklidir. Amaç biyopsi materyalinin histopatolojik, immunohistokimyasal ve eğer gerekirse sitogenetik değerlendirme için yeterli olmasıdır. Pek çok ekstremité kitlesinde dokulara daha az hasar veren insizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Bununla birlikte 3 cm'den büyük kitlelerde eksizyonel biyopsiden kaçınılmalıdır. İdeal olarak biyopsi öncesi MR görüntülemesi yapılması önerilir, çünkü işlem sonrası oluşabilecek ödem MR görüntülemenin yorumlanmasını zorlaştırabilir.

Biyopsi alınırken olası tümör permeasyonu riski nedeniyle mümkün olduğunca daha sonra yapılacak cerrahi alanı veya RT alanı içerisinde kalan bir bölgeden uygulanmalıdır. Hem cerrahi uygulama hem de RT uygulamaları biyopsi alanlarını içermek zorunda olduğundan, biyopsi işlemi dikkatle yapılmalıdır (78,79).

Tru cut biyopsi (Kalın iğne biyopsisi (core needle biopsy (CNB)): Tümörden uzun silindirik bir doku parçası alır ve genellikle bu YDS'ler için yeterli inceleme materyalini sağlar (80). Bazen bu tür biyopside sorun; yeterli doku örneği alınamamasıdır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi: Şüpheli yumuşak doku kitlesinin ilk tanısal değerlendirmesinde çekirdek iğne biyopsisinden daha düşük tanı doğruluğuna sahip olduğu için ince iğne aspirasyonu önerilmez (81,82). Ayrıca ince iğne aspirasyonu, her ikisi de tedavi planlaması için önemli veriler olan histolojik alt tip ve sarkomun derecesini sağlayamayabilir. Bununla birlikte, ince iğne aspirasyon biyopsisi hastalık nüksünün doğrulanmasında yararlı olabilir (83).

2.7. Yumuşak Doku Sarkomlarında Radyolojik Görüntüleme

Yumuşak doku sarkomlarının etiyolojisinin tanımlanmasında, cerrahi planlama için primer tümörün boyutunun belirlenmesinde ve metastaz varlığının veya yokluğunun belirlenmesine yardımcı olmak için çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılır. Ayrıca yapılacak olan radyolojik çalışmalar tedavi sonrası tümör boyutlarındaki değişimlerinin

görüntülenmesinde (özellikle neoadjuvan RT veya KT sonrasında), ve rezeksiyon ameliyatları sonrasında tümörün nüks edip etmediğinin belirlenmesinde de önemlidir.

Yumuşak doku sarkomlarının diagnostik görüntülemesinde temel amaç ve hedefler kısaca 5 maddede özetlenebilir:

- 1 -Lezyonun tanımlanması ve karakteristiği
- 2 -Non neoplastik oluşumların neoplastik oluşumlardan ayrımı
- 3 -Belirli bir tanıya yönelmek ve olası diğer tanıları ayırt etmek
- 4 -Lezyondan doku biyopsisi alınırken kılavuz olarak kullanmak
- 5 -Evreleme amaçlı olarak kullanmak (metastaz?)

2.7.1. Direkt Grafiler

Yumuşak doku tümörleri kas ile benzer dansitede olması nedeniyle direkt radyolojik incelemede kontrast rezolüsyonu çok zayıftır. Primer bölgenin düz grafileri, kemik kaynaklı yumuşak doku kitlelerini dışlamak ve yumuşak doku (iskelet dışı) osteosarkomları ve sinovyal sarkomlar gibi görünen intratümöral kalsifikasyonları ayırt etmede yararlı olabilir. Ayrıca ucuz bir yöntem olan direkt grafilerin, yumuşak doku sarkomlarında ilk tercih edilmesi gereken yöntem olduğu akılda tutulmalıdır.

2.7.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, kolay hızlı ulaşılabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olup daha çok yüzeysel yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin ilk değerlendirilmesinde kullanılır. Ultrasonografi, derin ve büyük lezyonlarda sınırlı bilgi veren bir yöntemdir. Ultrasononografi lezyonun iç yapısının kistik/ solid ayrımında en hızlı bilgi veren yöntemdir. Bu özelliği ile USG rehberliğinde lezyonun solid kısmından biyopsi yapmak amacıyla da kullanılmaktadır.

2.7.3. Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri

Ekstremiteler, gövde ve baş ve boyundaki yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilirken, bilgisayarlı tomografi (BT) retroperitoneal ve visseral için en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir.

2.7.3.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı Tomografi YDS'nin tanısında ve evrelendirilmesinde önemli bir yer tutan tetkiktir. Ancak MR'deki gelişmeler BT'nin YDS'lerdeki kullanım alanını kısıtlamıştır.

BT, kemik doku ile yumuşak doku sarkomlarının ilişkisini, varsa kemik invazyonunu, kitlenin kalsifikasyonunu en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle pelvis ve retroperitoneal yerleşimli YDS'lerde BT öncelikle tercih edilir. Başka bir nedenden dolayı MR çekilemeyen hastalarda hem tanı hem de takipte kontrastlı BT'den yararlanılabilir (84). Ayrıca cerrahi uygulanacak hastalarda kitlenin damar yapıları ile ilişkisini değerlendirmede BT anjiyografi kullanılabilir. Yine 5 cm'den büyük tümörlerde veya yüksek grade'li tümörlerde toraks BT ile akciğer metastazı ve retroperitoneal sarkomlarda karaciğer metastazını dışlamak için abdomen BT oldukça faydalı olabilir.

2.7.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme, multiplanar görüntüleme yeteneği, üstün yumuşak doku rezolüsyonu ile tanı, evreleme ve tedavi takibinde önemli bilgiler verebilmektedir (85,86).

MRG, yumuşak doku kitlelerinde optimal radyolojik görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kitlesinin aksiyal planda değerlendirilmesi için en uygun yöntemdir. Konvansiyonel T1 ağırlıklı (lezyonların optimal anatomik özellikleri ve evreleme için en uygun kesitlerdir) ve T2 ağırlıklı (anormal dokuların tespitinde en uygun kesitlerdir) görüntülerin her ikisinin de kombine edilerek kitlenin potansiyel doku tipi hakkında bilgi elde etmek en uygun yöntemdir. Bu nedenle tümörün sınırları, karakteri, iç yapısı (solid-kistik), çevre önemli anatomik yapılara invazyon, skip metastaz varlığı ve kemik iliği

uzanımı ile ilgili önemli bilgiler verir. MRG’de tümör ve komşu yapılar arasında kontrast farkı vardır ve fasyal planların üç boyutlu tanımlanmasını olarak sağlar.

Ayrıca ekstremitte koruyucu bir cerrahi planlanıyorsa düzgün bir MR görüntülemenin ve evrelemenin önemi artmaktadır. Burada görüntüleme her zaman biyopsiden önce yapılmaz, çünkü biyopsi sonrası oluşan hematoma ve ödem, MR kontrastlı olsun ya da olmasın, lokal evrelemeyi bozabilir (87).

Yumuşak doku sarkomlarının değerlendirilmesinde MRG’nin BT’ye göre üstünlüklerinin başlıcaları eklem, ligament, damar ve sinir yapısının görüntülenmesinde daha başarılı olması, sensitivitesinin daha yüksek olması ve görüntüleme kontrastının daha yüksek olması sayılabilir. Ayrıca BT’deki gibi radyasyon riski taşıması önemli bir avantajdır.

2.7.4. PET/BT

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasotiklerden yayılan özel nitelikli gama ışınlarını saptayarak, vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu 3 farklı uzaysal düzlemde kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. PET yönteminin en önemli özelliği ve radyolojik tomografi tekniklerinden temel farkı, yapısal (anatomik) detaydan çok, fonksiyonel/metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olmasıdır.

PET/BT yumuşak doku sarkomlarının görüntülenmesinde primer tercih edilen yöntem değildir. PET/BT lezyonun benign / malign ayrımında (malign ve yüksek grade’li lezyonlarda SUV maks. değeri artar), RT veya KT’ye yanıt değerlendirmesi, cerrahi sonrası rekürrenslerin takibinde kullanılabilir. Ayrıca lenf nodu metastazı tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu ileri sürülmüştür (88). Retrospektif bir çalışmada PET/BT ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarının preoperatif değerlendirilmesi ve evrelemesinde en doğru bilgiyi verdiği ileri sürülmüştür (89).

PET/BT ’nin şu anki rolü, daha çok yüksek metastatik hastalık oranı göz önüne alındığında, tekrarlayan yüksek dereceli tümörleri olan hastalarda şüphelenilmemiş metastaz bölgelerinin belirlenmesinde görünmektedir.

2.8. Yumuşak Doku Sarkomlarında Prognostik Faktörler

Yumuşak doku sarkomlu hastalarda en önemli, prognostik faktörler; tanı anındaki patolojik evre, histolojik derece (grade) ve tümör boyutudur (90,91).

Bu 3 faktör ayrıca AJCC evreleme sisteminin de parametreleridir. Yine bu faktörlere ek olarak anatomik yerleşim, histolojik alt grup ve cerrahi sınırların durumu da önemlidir; ancak bu bilgiler günümüz evreleme sisteminde yer almazlar. Diğer solid tümörlerin aksine yumuşak doku sarkomlarında bu faktörler lokal rekürrens, uzak metastaz ve tümöre bağlı sağkalım için önemli prediktif değerlerdir. Histolojik grade malignite derecesini, uzak metastaz olasılığını ve hastalık ilişkili ölümü gösteren bağımsız bir prognostik faktör iken lokal rekürrens için zayıf bir göstergedir. Lokal rekürrens öncelikle cerrahi sınır ile ilişkilidir (92).

Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) kökenli ve tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme grubunu kullanan bir seride, evre I, II ve III hastalık için beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla yüzde 86, 72 ve 52 ve genel sağkalım için oranlar ise yine sırasıyla yüzde 90, 81 ve 56 bulunmuştur (93).

MSKCC’de yapılan ve 1996 yılında yayınlanan ve aşağıda özet bir şekilde bahsedilen çalışmada ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında rölatif riske etki eden parametreler ortaya konmuştur (90). (Tablo 2.9.).

Lokal rekürrensi arttıran etkenler: Yaşın 50’nin üzerinde olması, rekürren hastalık varlığı, pozitif cerrahi sınır varlığı, fibrosarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü olması;

Uzak rekürrensi arttıran etkenler: Tümör boyutunun 5-10 cm arasında olması, derin lokalizasyon, yüksek grade’li tümör olması, leiomyosarkom subgrubu ve nonliposarkomatöz histoloji ve lokal rekürrens varlığı;

Hastalığa spesifik sağkalımı etkileyenler: Yüksek grade, 10 cm’den büyük tümör, pozitif cerrahi sınır varlığı, leiomyosarkom subgrubu, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve alt ekstremitelerde yerleşimi.

Tablo 9. Yumuşak doku sarkomlarında prognostik parametreler ve rölatif risk (Pisters – MSKCC -1996 multivaryan analiz sonuçları) (90).

ETKİ	KÖTÜ PROGNOSTİK FAKTÖR	RÖLATİF RİSK
Lokal rekürrens için prognostik faktörler	Fibrosarkom	2.5
	Lokal rekürrens varlığı	2.0
	Mikroskopik pozitif cerrahi sınır	1.8
	Malign periferel sinir kılıfı tümörü	1.8
	Yaş >50	1.6
Uzak metastaz için prognostik faktörler	Yüksek grade	4.3
	Derin lokalizasyon	2.5
	Tümör boyutu: 5.0–9.9 cm	1.9
	Leyomyosarkom	1.7
	Non liposarkom histoloji	1.6
	Lokal rekürrens varlığı	1.5
	Tümör boyutu ≥10.0 cm	1.5
Hastalığa-spesifik Sağkalım için prognostik faktörler	Yüksek grade	4.0
	Derin lokalizasyon	2.8
	Tümör boyutu ≥10.0 cm	2.1
	Malign periferel sinir kılıfı tümörü	1.9
	Leyomyosarkom	1.9
	Mikroskopik pozitif cerrahi sınır	1.7
	Alt ekstremitte yerleşimi	1.6
	Lokal rekürrens varlığı	1.5

Tümör büyüklüğü arttıkça lokal nüks ve uzak metastaz gelişme riski önemli ölçüde artar (94,95). Massachusetts Genel Hastanesi'nden (MGH) yapılan bir derlemede, tümör boyutunun bir fonksiyonu olarak yüksek dereceli tümörlerde uzak metastaz sıklığı;

•Tümör $\leq 2,5$ cm	ise - yüzde 6	
•Tümör 2.6 ila 4.9 cm	ise - yüzde 23	
•Tümör 5 ila 10 cm	ise - yüzde 38	
•Tümör 10.1 ila 15 cm	ise - yüzde 49	
•Tümör 15.1 ila 20 cm	ise - yüzde 58	
•Tümör > 20 cm	ise - yüzde 83	olarak bildirilmiştir (96).

Yine cerrahi sınırların durumu da önemli bir prognostik faktördür. Birçok araştırma cerrahi sınırların pozitif veya negatif olmasının lokal kontrol üzerinde önemli etkisinin olduğunu göstermiştir. Tanebe bir çalışmada, 5 yıllık lokal hastalıksızlığı negatif cerrahi sınır için %91 ve pozitif cerrahi sınır için %61 olarak bildirmiştir (97); yine bir başka çalışmada Suit ve Spiro; 5 yıllık lokal hastalıksızlığı negatif cerrahi sınır için %97 ve pozitif cerrahi sınır için de %81 olarak bildirmişlerdir (98).

Cerrahi sınırların pozitifliğinin sağkalıma olan etkisi ise halen tartışmalıdır. Tanebe, 5 yıllık genel sağkalım sonuçlarını her iki cerrahi sınır durumunda da yakın olarak; negatif cerrahi sınırda %65 ve pozitif cerrahi sınır için %70 olarak bildirmiştir (97). Ancak Heslin, yüksek riskli hasta grubunda (yüksek grade, derin yerleşim ve 5 cm'den büyük tümör) cerrahi sınırlarda tümör varlığının daha düşük genel sağkalımla ilişkili olarak bildirmiştir (99). Birçok araştırmacı lokal rekürrenslerin sağkalıma negatif etkisi olduğu konusunda hemfikirdir (97,98,99).

Lokal kontrol ve sağkalım arasında bir ilişki tanımlamadaki zorluklara rağmen lokal rekürrensten kaçınmak amacıyla cerrahi sınırlarda tümör varlığı tespit edildiğinde, ilk olarak hasta recerrahi açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Yumuşak doku sarkomlarında moleküler patolojik prognostik faktörler son dönemde ilgi çekmiştir. Ki-67 veya MIB-1 in yumuşak doku sarkomlarında prognostik faktör olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (100-102). Ayrıca p53 ve MDM-2'nin de prognozla ilişkisi gösterilmiştir ve artmış ekspansiyonlarının kötü prognoz ile ilgili

olduğu öne sürülmüştür (103). Levine ve ark. yaptığı çalışmada Plazma metalloproteaz-9 düzeyi YDS'li hastalarda benign tümörü olanlar ve sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (104). Bu çalışmada komplet cerrahi rezeksiyon uygulanan 9 hastada Plazma metalloproteaz-9 seviyesinin düşmesi ve 3 hastada relaps esnasında yükselmesi; potansiyel bir tümör markeri olabileceğini göstermiştir (105).

Anatomik lokalizasyon, histolojik subgrup, hasta yaşı da prognoz üzerine etkilidir. Evrelemede yaş kullanılmamakla birlikte 50 ve üzeri yaş grubu hastalarda prognoz daha kötü olduğu öne sürülmüştür (96).

Yerleşim yeri de prognozda etkili gibi görünmektedir. Retroperitoneal ve viseral sarkomların prognozunun ekstremit sarkomlarından daha kötü olduğu görülmüştür. Kemik invazyonu ve nörovasküler invazyon da kötü prognostik faktördür. Histolojik tip prognozda önemlidir; liposarkoma kıyasla leiomyosarkomun, MPSKT 'nin daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (106).

2.9. Klinik Pratikte Sık Karşılaşılan Yumuşak Doku Sarkomları

2.9.1. Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler

WHO 2013 sınıflandırmasında Dermatofibrosarkoma protuberans, soliter fibröz tümör, miyofibroblastik sarkom ve infantil fibrosarkom nadiren metastaz yapan agresif tümörler olarak, erişkin tip fibrosarkom ve onun varyantları miksofibrosarkom, düşük dereceli fibromiksoid sarkom ve sklerozan epiteloid fibrosarkom ise malign formlar olarak değerlendirilmişlerdir (107).

Erişkin tip fibrosarkomu, fibroblastlar ve kolajenden oluşan bir tümördür. Eskiden en sık görülen YDS tipi olduğu sanılırken, gelişen immunohistokimyasal yöntemler sonucu gerçek bir fibrosarkomun oldukça nadir olduğu ortaya konmuştur (108). K:E oranı eşittir. 30-70 yaş gibi geniş bir aralıkta görülür (109). Ağrısız bir kitle şeklinde ortaya çıkar. Monofazik sinovial sarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) mikroskopisi, fibrosarkom ile sıklıkla karıştırılabilir de, artık immünohistokimyasal ve sitogenetik incelemeler ile ayırım yapılabilmektedir.

Miksofibrosarkom, miksoid matriks içeriği nedeniyle jelatinöz kıvamda görülen, pleomorfizm izlenen fibroblastik bir malignitedir. Yaşlılarda daha sık görülür (110).

Düşük dereceli fibromiksoid sarkom diğer tüm yüksek dereceli sarkomlardan farklı olarak düşük derecelidir, ancak agresif kliniği, yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle malign tümörler arasında sınıflandırılmıştır (107). 4. dekada pik yapabilmesine rağmen 3 yaşından 78 yaşına kadar bildirilen vakalar mevcuttur. Düşük dereceli olması nedeniyle KT'ye hassas değildir. Geniş rezeksiyon ile tümörün tamamın çıkarılması hedeflenmelidir.

Dermatofibrosarkoma protuberans; DSÖ tarafından yapılan 2013 sınıflandırmasında Fibroblastik/Miyofibroblastik grupta yer alıp nadiren metastaz yapan alt grupta yer almaktadır. Erken veya orta yaş erişkin yaş grubunun hastalığıdır. Erkekler hastalıktan kadınlara oranla daha fazla etkilenmektedir. En sık gövde ve proksimal ekstremitelerde gelişir. Parotis veya vulva ve gibi alışılmadık lokasyonlarda görülebilir. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde travma öyküsü olmakla birlikte rastlantısal olabileceği değerlendirilmiştir (111,112,113). En belirgin özelliği uzak metastaz riskinin düşük olması ve lokal agresif seyretmesidir. Basit eksizyon sonrası nüks riski %50'nin üzerideyken, geniş eksizyon ile bu oran %5'in altına inmektedir. Histolojik olarak fibröz histiositoma benzese de CD34 (+) pozitif olması ile bu hastalıktan ayrılır.

2.9.2. Liposarkom (LPS)

Liposarkomlar yağ hücrelerinden köken alır, tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 5-7. dekatlar olup erkeklerde daha sıktır (E=%60, K=%40). DSÖ LPS'leri dört ana grupta sınıflamıştır; 1) iyi diferansiye liposarkomlar 2) dediferansiye liposarkomlar 3) miksoid/yuvarlak hücreli liposarkomlar 4) undiferansiye yüksek gradeli pleomorfik liposarkomlar (107).

En sık karşılaşılan iyi diferansiye liposarkom %75 ekstremiteler yerleşimlidir; ikinci en sık yerleşim yeri retroperitondur. Lokal agresif ve non metastatik tiptir, bu klinik tipin en önemli özelliği derin yerleşimli olması, yıllarca büyüyen dev bir kitle olarak klinik belirti vermesidir (107).

Progresyon gösterdiğinde metastaz yeteneği kazanır ve pleomorfik sarkomdan ayrılamayan hücre grupları görülen ikinci grupta yer alan dediferansiye liposarkom olarak tiplendirilir (109). Yüksek lokal rekürrens ve metastaz ile karakterizedir

Üçüncü grupta yer alan miksoid/yuvarlak hücreli liposarkom liposarkomların %40'ını oluşturur. İmmunohistokimyasal ve moleküler çalışmalar sonucu yuvarlak hücreli liposarkom tipi WHO 2013 kılavuzundan çıkarılmış ve bu tip de miksoid liposarkom sınıfına dahil edilmiştir. İlk iki subgrubun aksine 25-45 yaş arası yaş aralığında görülür. %75 ekstremitte yerleşimlidir ve sıklıkla ekstremitelerin derin bölgelerine yerleşir (114). Metastaz ve prognostik faktör yuvarlak hücre içeriğidir. Yüksek grade, %5'den fazla yuvarlak hücre içeren vakalarda prognoz daha kötüdür. Diğer liposarkomların aksine alışık olmadık şekilde kemik ve yumuşak doku metastazı yapma eğilimindedirler (115). Bir diğer özelliği ise radyoterapiye diğer yumuşak doku sarkomlarından daha iyi yanıt vermesidir.

Dördüncü grupta yer alan Pleomorfik liposarkom liposarkomların nadir görülen bir tipidir ve tüm liposarkomların %5'inden daha azını oluşturur. Hastalar tipik olarak 50 yaş üzeridir. %65 ekstremitte yerleşimlidir. Lipoblastların arasında pleomorfik sarkom görülmesi tipiktir (116). Hastaların yarısından fazlasında tanı anında akciğer metastazı vardır. Hastalar genellikle kısa sürede kaybedilir. Yüzeyel lezyonlar göreceli olarak daha iyi prognoz gösterirler.

2.9.3. Leiomyosarkom (LMS)

Leiomyosarkomlar düz kas kökenli tümörlerdir ve YDSlerin yaklaşık %5 - %10'unu oluştururlar (114). Ekstremitte yerleşimli olanlar kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Vakaların yarısı abdomen ve retroperitoneal yerleşimli olup, medyan görülme yaşı 60'tır ve çocuklarda nadirdir (109). Leiomyosarkomlar tipik olarak inferior vena kavanın bir dalından, gastrointestinal sistem veya uterustan kaynaklanırlar. Uterus kaynaklı leiomyosarkomlar, uterus dışı leiomyosarkomlarla karşılaştırıldığında farklı gen ekspresyon paternlerine sahip oldukları için farklı bir tümör alt grubu olabilirler (117). LMS'ler %17 alt ekstremitte, %6 üst ekstremitede yerleşirler (109). Vasküler leiomyosarkomların büyük damarların duvar kasından, ekstremitelerin derin yumuşak doku kaynaklı leiomyosarkomlarının ise küçük venlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür

(118). Kutanöz leiomyosarkomlar ise derideki erektör pili kasından köken alır ve metastaz potansiyeli düşük bir tümörken, derin yerleşimli yüksek dereceli leiomyosarkomlar sıklıkla yüksek metastaz potansiyeline sahiptir (119). Tedavi kitlenin geniş eksize edilmesidir. Adjuvan KT ve RT sağkalımı artırır (120). Yüksek grade, derin yerleşim ve tümör boyutunun fazla olması metastaz riskini artırır ve sağkalıma olumsuz etki eder (121). Ekstremiteler yerleşimli leiomyosarkomlar %55 akciğer, %8 karaciğer ve %9 kemik metastazı yaparlar, lenf nodu metastazı nadirdir (119).

2.9.4. Sinovyal Sarkom

DSÖ' nün 2013 sınıflandırmasında belirsiz farklılaşma gösteren tümörler grubunda yer alan sinovyal sarkom başlangıçta adını histolojik benzerlikten dolayı sinovyal hücrelerden almışsa da köken aldığı hücresi bilinmemekte, myojenik olabileceği düşünülmektedir (122). Monofazik ve bifazik olmak üzere iki morfolojik alt tip vardır. Histopatolojik tanısı mikroskopik bulgular, epitelyal markırlarda pozitif boyanma ve t(X;18) translokasyonunun belirlenmesi ile konur. Sinovyal Sarkom tüm yumuşak doku sarkomlarının %5-10'unu oluşturur (123). Sıklıkla 3.-5. dekad arası görülür. Olguların %65'i alt ekstremiteler yerleşimli olup diz çevresi en sık yerleşim yeridir (124). Erkeklerde kadınlara oranla daha çok görülür.

Sinovyal yapılarla belirgin ilişkisi olmayan, %10'dan daha az vakada baş boyun ve aynı oranda intratorasik yerleşimli olarak görülebilirler.

Son yıllarda alışılmış lokalizasyonların dışında olgular bildirilmiş olup bunlar; kalp, böbrek, karaciğer, prostat, gastrointestinal yerleşimli sinovyal sarkomlardır. Bu lokalizasyonlarda tanı oldukça güçtür ve ancak moleküler genetik inceleme ile tanı konulabilir (125-127).

Tanıda radyolojik olarak lezyonlarda kalsifikasyon varlığı yardımcı olabilir. Düz grafilerde yuvarlak veya oval şekilli kitle ve şişlikler şeklinde görülürler.

Hastalık klinik olarak yavaş ve ağrılı büyüyen kitle şeklinde seyreder. Lezyonlarda ağrı, diğer tümörlere göre daha sık görülür. Kitle psödokapsüllü ve multiloküle özelliktedir.

Bu hastalıkta karakteristik translokasyon t(x;18) (p 11-2;q11-2)'dur ve tanıda altın standart olarak kabul edilir. Prognozu kötü olup 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %38-76 ve %20-63'tür (128).

2.9.5. Rabdomyosarkom (RMS)

Rabdomyosarkom iskelet kası kökenli erişkinlerde nadir bir tümör olup çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomudur (109). DSÖ 2013 YDS sınıflamasında 4 alt tipi malign olarak değerlendirilmiştir. İlk ikisi 5 yaş altında görülen embriyonel rabdomyosarkom ve adolesanlarda pik yapan ve en agresif seyreden alveoler rabdomyosarkomdur (107). Pleomorfik RMS ise daha çok erişkinlerde görülen tipidir ve %25 ekstremitelerde yerleşir. Bir diğer tipi iğsi hücreli/skleroza RMS'dir ve prognozu daha iyidir (114).

Rabdomyosarkomlar genel olarak tüm vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilir. En sık yerleşim yerleri sırasıyla; baş-boyun, genitoüriner sistem ve retroperitoneal bölgedir.

Embriyonel RMS daha çok baş boyun bölgesi ve ürogenital organları tutar. Ekstremitelerde yerleşimli olduğunda hızlı büyüyen bir jelatinöz kıvamda kitle olarak izlenir (129).

Alveoler RMS tüm RMS'lerin %31 ini oluşturur, 10-25 yaş aralığında daha sık görülür ve %65 ekstremitelerde yerleşimlidir (130,131). Prognozu kötüdür. Pleomorfik RMS etli, iyi sınırlı kas içi yerleşimli, fokal hemorajiler ve nekroz barındıran kitleler olarak ortaya çıkar. 45 yaş üzerinde görülür, çocuklarda nadirdir. Pleomorfik leiomyoma benzer şekilde desmin ve aktin ile boyanır. Myojenik diferansiasyon (MyoD1) ve myogenin pleomorfik rabdomyosarkoma özeldir, diğer tüm pleomorfik sarkomlardan ayırmada yardımcıdır (114).

Hastalık, hızlı büyüyen kitle ve buna eşlik eden hemoraji, nekroz ve ülserasyonla seyreder. Hastalık hematojen ve lenfatik yolla metastaz yapabilir de en önemli özelliklerinden biri lenf nodu metastazının yüksek olmasıdır. Diğer yumuşak doku sarkomlarının aksine kemik iliği metastazı riski olduğundan bu hastalara tanı anında kemik iliği biyopsisi de yapılmalıdır.

Ektremite yerleşimli RMS'lerde 10 yıllık sağkalım %62'dir (131). Ekstremitte tutulumunda lenf nodu tutulumu kötü prognostik faktördür. Geniş rezeksiyon ve RT lokal kontrol sağlar. Amputasyon ve geniş rezeksiyon + RT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (132).

2.9.6. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümör (MPSKT)

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) Schwann hücreleri, perinöral hücreler ya da fibroblastik iğsi hücreler gibi sinir kılıfı elemanlarından köken alan tümörlerdir. Tüm YDS'lerin %5-10'unu oluşturur.

Olguların yarıya yakını NF1 hastalarda bulunan nörofibromların malign transformasyonu sonucu gelişir. Nörofibromatozis tip I'de MPSKT gelişme riski %3-5 oranındadır ve ömür boyu kümülatif risk ise %10 civarındadır (133,134). Erişkinlerde 2-5. dekatlarda görülür, PET/BT, MPSKT tespitinde oldukça duyarlıdır. Özellikle nörofibromların malign transformasyonunu değerlendirmede MR görüntüleme ve PET/BT birlikte kullanılır (135).

Sıklıkla siyatik sinir, brakial pleksus gibi büyük sinirlerden köken alır. Klinikte ağrı şikayeti ön plandadır. Tümör nekrozuna sık rastlanır. İskelet kası dediferansiyasyonu gösterirse malign triton tümör olarak adlandırılır.

MPSKT % 50 -% 90 oranında S-100 protein sekresyonu yaparlar. Bu proteinin antijeni immunohistokimyasal değerlendirmede sıkça kullanılır ve kötü prognostik özellik gösterir (114). 10 cm'den büyük kitleler de kötü prognostik faktörler arasında yer alır.

Eksizyon cerrahisi sonrası 1 yıl içinde %40 nüks, %40 - % 60 uzak metastaz görülür (136-138). Her 3 hastadan 2'sinde metastaz görülür, sıklıkla hematogen yolla akciğer metastazı görülür. Metastaz ile takip edilen hastaların %10'unda lenf nodu metastazı eşlik etmektedir (114).

2.9.7. Farklılaşma Göstermeyen/Sınıflandırılmayan Tümörler

DSÖ 2013 sınıflandırmasında yeni bir grup olarak tanımlanan bu tümörler, daha önce fibrohistiositik grup altında yer alan ve 2002'den sonra erişkin yaştan en sık görülen

YDS'si olan malign fibröz histiyositoma olarak bilinen, ancak daha sonra histiyositler oluşmadığı anlaşılarak terminolojiden kaldırılan bir grup tümör için oluşturulmuştur (109). Fibroblastik tümör sınıfında yer alan miksofibrosarkom tanısına sığdırılmaya çalışılan birçok tümör de artık bu grupta yer alır. Sınıflandırılmayan birçok indifferensiye sarkom da bu grupta toplanmıştır. Tüm YDS'lerin yaklaşık % 20 sini oluştururlar ve yüksek dereceli tümörlerdir. Morfolojik yapısına göre pleomorfik, yuvarlak hücreli, iğsi hücreli veya epiteloid olarak alt gruplara ayrılırlar (107). Radyasyona sekonder oluşan sarkomların % 25'i yine bu grupta yer alır (139). İleri yaşlarda sık görülür, 60'lı yaşlarda pik yapar. Vakaların yarısı alt ekstremiteye, dörtte biri ise üst ekstremiteye yerleşir. Ağrısız bir kitle oluşturmakla beraber, kitlede kuyruğa benzetilecek şekilde infiltrasyon yapar. Bu infiltrasyon gözönüne alınarak hem neoadjuvan RT, hem de eksizyon alanı geniş tutulmalıdır (140).

2.10. Yerleşim Yeri Nedeniyle Özellik Gösteren Yumuşak Doku Sarkomları

2.10.1. Retroperitoneal Sarkomlar (RPS)

Retroperitoneal sarkomlar (RPS) yumuşak doku sarkomlarının %15'ini, tüm retroperitoneal tümörlerin ise üçte birini oluşturur. 2007'de ABD'de görülen 9220 yumuşak doku tümörünün %15'inin RPS olduğu bildirilmiştir (140). Hastaların çoğu abdominal kitle ile başvururlar (142). Bazı hastalarda kitlenin sinir basısına bağlı nörolojik semptomlar, karın ağrısı, erken doyma ve obstrüktif gastrointestinal semptomları da görülebilir. Retroperitoneal yerleşimi nedeniyle tümör büyük bir kitle oluşturana kadar semptom vermemesi nedeniyle hastaların çoğunda tanıda büyük tümör kitleleri görülebilmektedir (143).

Geniş bir yaş aralığında görülebilir, en sık 5.-6. dekatlarda görülür. Kadın erkek oranı benzer olmakla birlikte hafif erkek predominansı vardır. Abdominal kitle, karında ağrı, erken doyma, kilo kaybı ve kitle basısına bağlı alt ekstremitede nörolojik semptomlar görülür. Tek bir merkezde yapılan 500 hastadan oluşan bir seride, primer retroperitoneal sarkomu olan hastaların %71'inde tanı anında kitle boyutu 10 cm'nin üzerinde olduğu, %23'ünde 5-10 cm arasında olduğu bulunmuştur (142).

Histolojik sınıflama prognoza ilişkin bilgi verir. En sık liposarkom (%50) ve leiomyosarkom (%20) görülür, özellikle olguların yaklaşık üçte ikisi yüksek grade histolojidedir (142). Yüksek grade, iyi diferansiye tümörlere göre daha kötü prognoz, artmış rekürens oranı, artmış metastaz riski ve düşük sağkalım ile birliktedir. Reküren liposarkomlar ilk prezentasyonda iyi diferansiye iken rekürenste dediferansiye olabilirler ve yine bu durum kötü prognoz ile birliktedir (144). RPS'si olan hastaların yaklaşık %11'inde tanı anında metastaz mevcuttur. Özellikle akciğer ve karaciğer metastazları sık görülür (142).

Retroperitondaki ekstra-visseral büyük kitlelerin çoğunluğu RPS tanısı olsa da ayırıcı tanıda lenfoma, testiküler neoplazm, germ hücreli tümör, desmoid, fonksiyonel ve non-fonksiyonel adrenal kitle, renal tümör, pankreatik tümör ve GİST dışlanmalıdır.

Retroperitoneal sarkomlarda da diğer yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi primer tedavi cerrahi olup tek potansiyel küratif tedavi olarak kabul edilir. Çoğu hastada tedavide hedef negatif cerrahi sınır elde etmektir. Bu hedef birçok faktörden etkilenebilir. Buna komşu visseral organlara, kemik ve vasküler yapılara invazyon dahildir (142,145). Peritoneal metastaz veya uzak metastaz gibi olası cerrahi bulgular da hedeflenen cerrahi yaklaşımı etkileyebilir (146). Komplet rezeksiyonda başarı oranları serilere göre %54-88 arasında değişebilmektedir (142,147). Hastalık kontrol sonuçları anlamlı bir şekilde rezeksiyonun kompletliğine bağlıdır. İnkomplet rezeksiyonların ('debulking') ve cerrahi sınır pozitif rezeksiyonların sonuçları açıkca daha kötüdür. Genel olarak, makroskopik inkomplet rezeksiyonla hiç rezeksiyon yapmamak arasında sağkalımda uzama farkı gösterilememiştir (142,146).

RPS'lerin cerrahi sonrası yüksek lokal rekürens riski nedeniyle, özellikle yüksek grade tümörler veya cerrahi sınır pozitifliğinde, lokal kontrolü sağlamak amacıyla tedaviye radyoterapi eklenebilir. RT preoperatif, intaroperatif ve postoperatif verilebilir. Postoperatif RT lokal rekürrensi azaltabilmekle beraber sağkalıma katkısı tartışmalıdır.

Neoadjuvan-Adjuvan KT uygulamalarının da anlamlı etkinliği gösterilememiştir (148). Tüm bu nedenlerden dolayı komplet makroskopik rezeksiyon halen en önemli tedavi yaklaşımıdır.

Retroperitoneal sarkomların evrelemesi AJCC ya da ‘Musculoskeletal Tumor Staging System’ ile yapılabilir. Retroperitoneal sarkomlarda cerrahi önemli bir prognostik faktör olduğundan bazı merkezler daha farklı sınıflandırma sistemleri geliştirmişlerdir (tablo 2.10.) gibi ancak bunların hiçbiri yaygın kullanımda değildir.

Tablo 10. DUTCH/MSKCC klasifikasyon sistemi

DUTCH / MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER KLASİFİKASYON SİSTEMİ	
EVRE I	Düşük grade, komplet rezeksiyon, metastaz yok.
EVRE II	Yüksek grade, komplet rezeksiyon, metastaz yok.
EVRE III	Herhangi bir grade, inkomplet rezeksiyon, metastaz yok.
EVRE IV	Herhangi bir grade, herhangi bir tür rezeksiyon, uzak metastaz.

2.10.2. Baş-Boyun Sarkomları

Baş ve boyun sarkomları tüm baş ve boyun malignitelerinin yaklaşık yüzde 2'sini ve yetişkinlerdeki tüm sark Başı ve boyun neoplazmı şüphesi olan tüm hastalarda olduğu gibi, kafa ve boynun, özellikle kranial sinirlere dikkat ederek, tam bir muayenesi yapılmalıdır. Çoğu hasta için MR, üstün görüntüleme yaklaşımıdır. Birçok durumda, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması MRG'yi tamamlar ve her ikisi de özellikle kemik sarkomları için cerrahi planlamada yardımcı olur.

Histolojik alt tipler oldukça heterojendir. Anjiyosarkom, yaygın yetişkin yumuşak doku sarkomları (farklılaşmamış / sınıflandırılmamış sarkomlar (eski adıyla "malign fibröz histiyositoma), liposarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom, sinovyal sarkom, hemanjiyosarkom, Kaposi sarkomu ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri en sık rastlanan histolojik tiplerdir ve prognozu en iyi olan histolojik alt tip liposarkomlardır.

Diğer YDS'ler gibi cerrahi ana tedavi şeklidir. Cerrahi rezeksiyon için major belirleyiciler; tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, çevre doku invazyonu ve derinliği, rekonstrüksiyon ihtiyacı ve hastanın performans durumudur. Pozitif cerrahi sınırlar kötü prognoz ile ilişkilidir (151,152). Kafatabanı sarkomları (hem yumuşak doku hem de kemik) olan 146 hastadan oluşan bir seride, beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları

negatif, yakın olanlar (genellikle <1 mm) ve pozitif cerrahi sınır için sırasıyla için yüzde 77, 43 ve 36 bulunmuştur (153). Baş ve boyun bölgesinde negatif sınırlara ulaşmak zordur, çünkü bu sarkomlar sıkı anatomik sınırlarda ve hayati nörovasküler, kemik veya diğer yapılara yakın büyüme eğilimindedirler.

Adjuvan Radyoterapi cerrahi sonrası grade, tümör boyutu, cerrahi sınırların durumu ve lenf nodu pozitifliğine göre uygulanmaktadır. Lokal kontroldeki olumlu etkisi birçok hastadaki uzak metastazlar nedeniyle genel sağkalıma beklenen katkıyı sağlayamamıştır.

Cerrahi öncesi Radyoterapi uygulamaları daha düşük dozlar ve daha küçük alana uygulama yapılması nedeniyle spinal kord, beyin sapı, orbita ve optik kiazmanın korunmasını sağlayabilmektedir

Baş boyun sarkomlarında tümörün çapı 5 cm'den büyük ise lokal kontrol ve genel sağkalım azalmaktadır. Bunun sebebi bu tümörlerde karşılaşılan yüksek grade ve cerrahi sınır pozitifliğidir. Tümör grade'i, cerrahi sınırlar ve tümör boyutu kadar tümörün yerleşim yeri de prognozda etkilidir. Sinovyal sarkomun boyun ve kafa kaidesi yerleşimli olanlarında orofarenks yerleşimli olanlara göre prognozun daha kötü olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (154).Yine intraoral sarkomların, ekstraoral ve boyun sarkomlarına göre daha iyi prognozlu olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur (155).

Önemli prognostik faktörler cinsiyet, tümör derecesi ve boyutu, cerrahi sınırların durumu, histolojik alt tip ve lenf nodu pozitifliğidir (152,156).omların yüzde 4 ila 10'unu oluşturur (149,150). Yerleşim yerleri nedeniyle geniş cerrahi rezeksiyon uygulanması zordur. Tam rezeksiyondaki güçlüklerden dolayı diğer bölge sarkomlarına kıyasla daha yüksek rekürrens ve daha düşük hastalığa spesifik sağkalım görülür.

Hastalar genellikle ele gelen bir kitle (özellikle boyunda), cilt değişiklikleri (özellikle scalp veya yüzde) veya kitleye bağlı semptomlar (örn. laringeal basıya bağlı ses kısıklığı, burun kanaması, burun tıkanıklığı) ile başvururlar.

2.11. Yumuşak Doku Sarkomlarında Tedavi Yaklaşımları

Metastatik olmayan yumuşak doku tümörlerinde uygulanması gereken tedavi yöntemi kuşkusuz cerrahidir. Eski yıllarda daha sık uygulanan amputasyonun yerini 1970'lerden itibaren ekstremitte koruyucu cerrahi teknikleri almıştır. Ekstremitte dışında yerleşen yumuşak doku tümörlerinde geniş cerrahi bazen daha güç olabilmekte ve bu konuda da deneyim gerekmektedir. Retroperitoneal sarkomlar ise boşlukta büyümeleri ve genellikle çok büyük boyutlara ulaşması nedeniyle ayrı bir gözle değerlendirilmesi gereken tümörlerdendir. Uzak metastazlarını en sık akciğere yapan yumuşak doku tümörlerinde metastazektomiler ile uzun hastalıklı sağkalım oranları elde edilebilir (157).

Radyoterapi yumuşak doku sarkomlarında cerrahi öncesi uygulanan neoadjuvan RT ile tümörün küçültülmesi ve sınırlarının belirginleştirilmesi veya tümör yatağına perioperatif yerleştirilen kataterler ile uygulanan adjuvan RT (Brakiterapi) lokal nüksün kontrol altına alınabilmesi ve yine gelişen RT uygulamaları ile 2D radyoterapiden 3D-konformal radyoterapiye geçilerek, son 20 yılda yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) teknikleri kullanılmaya başlanmasıyla ekstremitte koruyucu cerrahinin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Aynı zamanda cerrahi tedavinin mümkün olmadığı kitlelerin kesin tedavisi, metastatik kitlelerin palyatif tedavisi için kullanım alanı bulmuştur.

Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi çok başarılı olmamakla beraber, rezektabl hastalıkta neoadjuvan, ve ekstremitte sarkomlarında adjuvant ve rezektabl olmayan-metastatik hastalıkta ise palyatif olarak önerilebilmektedir. İlaç seçimi histolojik alt tipe özgü yapılır.

Son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik ilaçlar yumuşak doku tümörlerinde de kullanılmaya başlanmış olup, erken sonuçlar ümit vaat etmektedir.

2.11.1. Cerrahi Yaklaşım

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi protokoller Enneking ve arkadaşları tarafından 4 kategoride tanımlanmıştır (158);

- I. **İntralezyoner eksizyon:** Tümörün bir kısmının psödokapsülü ile birlikte tanı amacıyla çıkarılmasıdır. Gross rezidü tümör kalması ve işlem sırasında çevre dokulara potansiyel kontaminasyon riski olması bu yaklaşımın en önemli özellikleridir.
- II. **Marjinal Eksizyon (Eksizyonel biyopsi):** Tümörün ve psödokapsülünün çıkarılmasıdır. Mikroagregatların kalma riski ve çevre dokulara potansiyel kontaminasyon riski vardır.
- III. **Geniş eksizyon:** Tümörün 2-3 cm'lik sağlam doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Daha önceden insizyonel biyopsi yapıldıysa geniş eksizyon yapılırken skar da bu alana dahil edilmelidir. Bu cerrahi yaklaşımda mikroskopik hastalık riski olabilir ancak kas, nörovasküler ve kemik yapı korunmuştur.
- IV. **Radikal lokal eksizyon:** Tümör ve bulunduğu tüm kompartmanın en-blok olarak çıkarılmasıdır. Fasyal kompartmanda yerleşimli ise kas, sinir ve kemik dokular da çıkarılır. Amputasyon da bu grup içinde yer alır.

Cerrahi tedavi yaklaşımı, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde temel tedavi yöntemidir. Yumuşak doku sarkomlarında tedavinin amacı lokal tümör kontrolü, sistemik ve lokal metastazların önlenmesi ve kür sağlanmasıdır. Geniş eksizyon en sık uygulanan cerrahi yöntemdir. Çevre sağlam dokuyu da kapsayacak biçimde uygulanması gereken bu yöntemde kısıtlayıcı olan; nörovasküler yapılar ve eklem birleşim yeri gibi yerleşim gösteren tümörlerde uygulanma zorluğudur. Tümörden rezidü parça bırakılması makroskopik veya mikroskopik olarak kabul edilemez. Debulking veya tümör içeriğinin vakum aspirasyonu tercih edilmemesi gereken yöntemlerdir

YDS'lerin çoğu direkt olarak kemik ivazyonu yapmaz ve nadiren kemik rezeksiyonu ihtiyacı doğurur ve yine birçok YDS nadiren cildi tuttuğundan cerrahi major cilt rezeksiyonu ile sınırlı kalır.

Cerrahide en radikal yaklaşım olan amputasyon; uzuv koruyucu cerrahi tedaviler ile giderek sınırlı hale gelmiştir. Bu yaklaşım başka hiçbir şekilde rezeke edilemeyen, metastatik olmayan hastalar için değerlendirilmelidir. MSKCC'de 1960'ların sonunda amputasyon oranı %50'lerde iken bugün bu oran %5'in altına inmiştir.

2.11.2. Radyoterapi

Radyoterapi yumuşak doku sarkomlarının lokal kontrolünde önemli bir yer tutmaktadır (159). RT ile lokal kontrolün sağlanması amputasyondan uzaklaşılmasına yol açmıştır. RT hastalığın evresine göre, adjuvan, palyatif veya definitive (inop hastalarda) yapılabilir.

Lezyon küçük (5 cm'den küçük) ve derecesi yüksek ise tedaviye RT eklenmesinin yararı tartışmalıdır (160).

Organ koruyucu cerrahide eksternal radyoterapi, brakiterapi ve kombine RT tedavilerinde lokal kontrolde yüksek başarı bildirilmiştir (161-163). Radyoterapi; neoadjuvan, adjuvan veya brakiterapi şeklinde uygulanabilmektedir.

Postoperatif Radyoterapi

Cade 1951 yılında geniş eksizyona RT eklenmesiyle %61 oranında bir sağkalım bildirdi ve radyoterapi ile cerrahinin kombine kullanılabileceğini öne sürdü (164). Postoperatif radyoterapi uygulamaları ile ilgili MDAH'dan bildirilen 300 vakalık, baş boyun ve retroperitoneal yerleşimli yumuşak doku sarkomlu hastaya konservatif cerrahi sonrası 60-75 Gy external radyoterapi 6 ile 7.5 haftalık sürede verilmiştir. Lokal rekürrens oranları ekstremiteler için %20, abdomen için %38 ve baş-boyun yerleşimliler için %23 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada genel lokal kontrol oranı yaklaşık %78 olarak bildirilmiştir (165).

Postoperatif RT uygulaması; düşük grade'li ve küçük tümörlerde tartışmalıdır. Randomize bir çalışmada (162) ve bir retrospektif çalışmada postoperatif radyoterapinin tümör 5 cm'den büyük ve cerrahi sınırı pozitif ise uygulanması önerilmiştir ancak genel olarak küçük lezyonlarda geniş cerrahi eksizyon sonrasında cerrahi sınırlar temiz olduğunda adjuvan radyoterapi önerilmemiştir.

Preoperatif Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarında preoperatif RT sıklıkla tercih edilir (166). Preoperatif RT'nin tümörde nekroza sebep olarak tümör boyutunu küçültmesi önemli bir avantajdır ve cerrahi sırasında tümör kontaminasyonunun azalmasını sağlar. Ayrıca

postoperatif RT'ye oranla daha az radyasyon maruziyeti olmaktadır. Bu durum potansiyel olarak normal doku için daha az hasar demektir. Standart radyasyon marjini 5-7 cm'dir ancak 15 cm'den büyük tümörler için daha geniş marjinler kullanılabilir. Çoğu klinikte preoperatif doz 50 Gy olarak verilir.

Preoperatif ve Postoperatif Radyoterapinin Karşılaştırılması

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi ile RT uygulamasının en uygun zamanın konusu halen tartışmalıdır ve YDS'lerin nadir görülmesi nedeniyle bu konuyla ilgili yeterli veri yoktur. O'Sullivan ve ark. preoperatif RT uygulaması ile genel sağkalımda anlamlı iyileşme gözlemişler ancak uzun dönem takipte (7 yıllık) bu durum devamlılık göstermemiştir (167). Bazı küçük retrospektif çalışmalarda preoperatif ve postoperatif RT uygulamalarının, nedene spesifik sağkalım ve lokal başarısızlıkta farklılık göstermediği bildirilmiştir (168,169).

Preoperatif veya postoperatif RT uygulamalarının bazı avantaj ve dezavantajları vardır:

Postoperatif radyoterapinin avantajları: Yara iyileşmesinde ek sorun yaratmaması, cerrahi sınırların durumunun bilinmesi ve RT endikasyonun tam olarak belirlenmesiyle, dezavantajları; daha geniş bir radyoterapi alanı ve volümü ve radyoterapiye başlamada gecikmedir.

Preoperatif radyoterapinin avantajları: RT sahasının daha küçük ve RT dozunun daha az olması, cerrahi alanın küçültülmesi ve rezektabiliteyi arttırması, doku bütünlüğü korunup vasküleritesi iyi hipoksik olamayan dokularda daha düşük dozlarda ve daha etkin RT uygulama şansı vermesi. Dezavantajı ise; yara iyileşmesinde gecikme, operasyonun gecikmesi ve yara komplikasyonlarında artıştır.

Bu avantajları nedeniyle preoperatif RT'yi savunan bazı klinisyenler mevcuttur, ancak postoperatif uygulamaya göre daha faydalı olduğu literatürde şimdiye dek gösterilememiştir.

Radyoterapi Zamanlaması

Radyoterapi zamanı; postop yeterli yara iyileşmesinin sağlanması için 2-4 hafta arasında başlanmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus da; kas, deri vb. flep kullanıldığında greftin korunması amacıyla tedavinin 6 hafta sonrasına ertelenebilmesidir.

Preoperatif RT uygulanacaksa cerrahi RT tedavisinin bitiminden itibaren 1,5-3 hafta içerisinde yapılmalıdır.

Brakiterapi

Uygulanacak RT dozunu artırmak için ya da eksternal tedavi ile verilen dozun yeterli olmadığı durumlarda uygulanan tedavi biçimidir. Bir eksternal kataterin tedavi verilecek bölgenin içine ya da yanına yerleştirilmesiyle uygulanır. RT süresi yaklaşık 4-6 güne kadar düşürebilir. Yüksek gradeli tümörlerde brakiterapi lokal kontrolde belirgin şekilde fayda sağlamaktadır ancak lokal nüksteki bu azalmaya rağmen, uzak metastaz ve hastalıksız sağkalım süresine anlamlı katkısı izlenmemiştir (170).

Brakiterapinin avantajları: Direkt tümör yatağına verilmesi, normal çevre dokularda minimal hasara yol açması, repopulasyon ve hipoksi gibi durumlardan etkilenmemesi, tedavi süresinin kısa olması, maliyetinin düşük olması iken, dezavantajları ise; deneyim gerektirmesi, tedavinin yalnızca tümör yatağı ile sınırlı olması, hastane şartlarında uygulanma zorunluluğudur.

2.11.3. Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının tipik tedavisi geniş cerrahi rezeksiyon ve neoadjuvan ya da adjuvan radyoterapiyi ile yapılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında bu yaklaşımlar ile ekstremité kurtarıcı cerrahi uygulanabilmekte ve lokal rekürrens oranları makul seviyede kalabilmektedir. Öte yandan başvuru anında izole hastalığı olanların bile yaklaşık yarısı metastatik hastalık sebebiyle hayatlarını kaybetmektedir. 1997 yılında yayınlanan 1568 YDS'li hasta ile yapılan bir metaanalizde; doksorubisin tabanlı kemoterapilerin kullanılmasıyla lokal kontrolün anlamlı arttığı ancak genel sağkalımlar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($P=0,12$) (171). Bu durumun tanı

anında klinik olarak tespit edilemeyen mikro metastazların nedeniyle sistematik tedavinin genel anlamda başarısız kaldığını düşündürmektedir. Bu nedenle günümüzde, metastatik hastalığın çok daha etkili bir şekilde tedavisini mümkün kılacak KT rejimlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu durum KT'yi, hastaneye başvurusu esnasında metastazı olan ya da yüksek riskli hastalığı olan hastalara önerilen bir tedavi seçeneği haline getirmiştir.

Neoadjuvan Kemoterapi (Preoperatif Kemoterapi)

Preoperatif kemoterapi ekstremitte koruyucu cerrahi planlanan hastalarda daha uygun bir yaklaşımdır. Neoadjuvan kemoterapinin olası mikrometastatik hastalıkta erken sistematik tedavinin faydasına ek olarak primer tümörün boyutunu azaltarak ekstremitte kurtarma şansını arttıracak kabul edilir (172). Preoperatif KT'ye yanıt veren YDS'ler daha az agresif seyirli olup sistematik tedaviye daha iyi yanıt verirler. İkinci potansiyel avantaj, YDS tanısı konulduktan sonraki olası mikroskopik metastazların da tedavi edilebilmesidir. Üçüncü potansiyel avantaj ise preoperatif KT ile sitoreduksiyon sağlanması ve daha radikal cerrahi yaklaşımlardan kaçınılarak cerrahi morbiditenin azaltılmasıdır. (ör: amputasyon uygulanacak bir hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanabilmesi.)

MDACC'da, doksorubisin temelli neoadjuvan KT uygulanan AJCC evre II ve III ekstremitte YDS'li hastalarda radyolojik yanıt oranları; komplet yanıt (%9), parsiyel yanıt (%19), minör yanıt (%13), stabil hastalık (%30) ve progresyon (%30) olarak bildirilmiş ve bu çalışmanın 5 yıllık sonuçlarında olaysızlık, yanıt veren ve vermeyen kollarda benzer olarak bulunmuştur (173).

MSKCC'de yapılan prospektif bir çalışmada ise evre IIIB, tümör boyu >10 cm olan YDS'li hastalara 2 kür KT sonrası lokal tedavi uygulanmış, bu tedavi sonucunda birçok vakada kitlede radyolojik değişiklikler (intratümöral nekroz ve hemoraji) görülmüş ancak bu durum kantitatif olarak ortaya konamamıştır. Sadece bir hastada parsiyel yanıt alınmıştır. Sağkalım oranları postoperatif doksorubisin ve yalnız lokal tedavi ile benzer bulunmuştur (174).

Bu iki çalışmada yanıt oranlarında farklılığın görülmemesi nedeni bilinmemektedir. Olası nedenler; yüksek riskli hastaların seçilmesi, uygulamada kullanılan doksorubisin dozu ve kür sayısının az olmasıdır. Çünkü Doksorubisin uygulama dozu doz-yanıtta anlamlı etki etmektedir (175).

Günümüz KT rejimlerinde ifosfamid içeren kombinasyonlar daha fazla tercih edilmektedir. Çünkü agresif ifosfamid içeren rejimler; içermeyen rejimlere göre daha iyi yanıt vermektedir (176).

Adjuvan Kemoterapi (Postoperatif Kemoterapi)

Ekstremitelerde yumuşak doku sarkomları ve klinik çalışmalar dışında yumuşak doku sarkomlarında adjuvan KT nadiren endikedir. Evre III yumuşak doku sarkomlarında da adjuvan KT'nin yeri sınırlıdır.

Adjuvan KT özellikle primer kitle ve izole akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu ile beraber metastatik, büyük, yüksek gradeli sarkomlar için düşünülmelidir. Adjuvan KT sonrasında, lokal nüks, uzak nüks ve hastalıksız sağkalım oranlarında sırasıyla %6, %10 ve %10'luk iyileşme görülebilmekle (177), toplam sağkalıma ölçülebilir bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (177,178).

Yumuşak doku sarkomlarında alt tiplerin KT'ye yanıt oranları farklıdır. Örneğin malign periferik sinir kılıfı tümörleri doksorubisine daha az duyarlıyken, leiomyosarkomlar ifosfamide diğer sarkomlara göre daha az sensitiftirler. Sinovyal sarkom ve miksoid / yuvarlak hücreli LPS kemoterapiye diğer alt tiplerden daha sensitiftirler (antrasiklinler ve ifosfamid dahil) (179). Bu nedenle bu alt tiplerde adjuvan veya neoadjuvan KT kullanılabilir.

Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda (tümör >5 cm, yüksek grade'li, derin yerleşimli) adjuvan veya neoadjuvan KT nin yararı sınırlıdır. Bu nedenle uygulamalar hasta bazlı seçilmeli kemosensitif alt tipler ve daha genç hastalarda tercih edilmelidir.

2.11.4. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi

Genel olarak, bölgesel lenf nodlarına yayılma yumuşak doku sarkomları için nadirdir. Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi'nde (MSKCC) prospektif bir veri

tabanında 1772 sarkom hastasının analizi sonucu, lenf nodu metastazı 46 hastada (yüzde 2.6) saptanmıştır (180). Bu nedenle birçok hastaya rutin bölgesel lenf nodu disseksiyonu yapılmamaktadır (180,182). Bununla birlikte, bazı alt tipleri nodal metastaz riski diğerlerine göre daha yüksektir. En büyük lenf nodu metastazı riski taşıyan histolojiler rabdomiyosarkom, sinovyal sarkom, epitelioid sarkom, berrak hücreli sarkom ve vasküler sarkomlardır (anjiosarkomlar dahil) (180,181). Bu hastaların fizik muayenesinde lenfadenopati açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda küratif cerrahi yapılırsa sentinel lenf nodu biyopsisi akılda tutulmalıdır. Terapötik lenf nodu disseksiyonu sağkalımda yaklaşık % 34'lük bir avantaj sağlamaktadır (180).

Yumuşak doku sarkomlarında lenf nodu pozitifliği 2002 AJCC evreleme sisteminde hastayı evre IV hastalık grubuna, AJCC 2010 evreleme sisteminde evre III hastalık grubuna sokmakta iken, AJCC evreleme sisteminin 2017 revizyonunda ise, sadece retroperitonda ortaya çıkan yumuşak doku sarkomlarında evre III, ekstremitelerde ise evre IV hastalık grubuna sokmaktadır (183,184).

2.11.5. İzole pulmoner metastazların cerrahi tedavisi

Primer sarkom teşhisi konan hastalarda metastatik hastalık saptandığında %81'inde akciğer metastazı bulunduğu ve bu hastaların %61'inde de metastazların sadece akciğerde tespit edildiği gösterilmiştir (157). Akciğere metastaz yapan sarkomlarda kemoterapi seçeneklerinin sınırlı olması, cerrahi tedavi seçeneğini ön plana çıkarır.

İzole akciğer metastazlı hastalarda günümüzde en sık kabul gören yaklaşım; büyük lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ve adjuvan KT uygulanması veya küçük lezyonlarda neoadjuvan KT uygulaması ardından cerrahi uygulanmasıdır.

Cerrahi öncesi dikkat edilmesi gereken temel prensipler halen 1965 yılında önerilen kriterlerle aynıdır. Bunlar: 1- Ekstratorasik hastalık olmaması, 2- Primer tümörün kontrol altında veya kontrol altına alınabilir olması, 3- Hastanın fizyolojik olarak uygun aday olması, 4- Komplet rezeksiyonun teknik olarak mümkün görülmesidir (185).

Birçok çalışma cerrahi rezeksiyonunun faydalı olduğunu göstermiştir (186,187). Komplet rezeksiyon yapılan vakalarda 5 yıllık sağkalım %25 (%15-35) olarak bildirilmiştir (188). Cerrahi uygulanamayan hastalara bir diğer seçenek olarak

Stereotaktik vücut radyocerrahisi (SBRS) uygulanabilir ve bu hastalarda lokal kontrol % 80-95 arasındadır (189).

3. MATERYAL-METOD

Veriler: Çalışmaya 20010-2019 yılları arasında yüzüncü yıl üniversitesi tıbbi onkoloji kliniğinde YDS tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya 18 yaş altında olan, YDS dışında ikincil bir malignitesi olan ve verilerine ulaşılamayan hastalar alınmadı.

Hastaların cinsiyet, yaş, komorbidite (diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı), sigara kullanım durumu, alkol kullanım durumu, başvuru semptomu, performans durumu, tanı anındaki evresi, histolojik alt tipi, tümör gradı, ki67 düzeyi, nekroz durumu, cerrahi sınır durumu, primer tümör lokalizasyonu, tanı anındaki nüks lokalizasyonu, cerrahi durumu, nüks durumu ve nüks lokalizasyonu, metastazektomi durumu, neoadjuvan tedavi durumu, adjuvan tedavi durumu, ilk seri tedavileri, ikinci ve üçüncü seri tedavi durumları, hastanın son takip durumu (Hayatta veya exitus) yazılı arşiv dosyalarından elde edildi. Hastalar tanı anındaki metastaz durumuna göre metastatik ve non-metastatik olarak iki gruba ayrıldı. Hastalısız sağkalım (HSK) için tanı tarihinden rekürrens gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GSK) için tanı tarihinden ölüm tarihi veya son görülme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Etik kurul onayı: Bu çalışma ve ilgili tüm prosedürler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için Statistical package for social sciences (SPSS) Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama ve ortanca, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağladığında Student t Testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 32 (%52,5) kadın 29 (%47,5) erkek olmak üzere toplam 61 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 61 yıl (22-81) idi. Hastaların 43 (%70,5) ü non-metastatik evrede iken, 18 (%29,5) hasta tanı anında metastatik evrede idi. Komorbidite olarak; 11 (%18) hastada diyabet, 16 (%26,2) hastada Hipertansiyon, 5 (%8,2) hastada ise İskemik Kalp Hastalığı vardı. 13 (%21,3) hastada sigara kullanımı, 1 (%1,6) hastada alkol kullanımı vardı. Semptom olarak en sık 30 (%49,2) hastada ağrı, 27 (%44,3) hastada ele gelen kitle, 2 (%3,3) hastada kanama, 1 (%1,6) hastada halsizlik, 1 (%1,6) hastada ise yara şikayeti vardı. ECOG Performans skoru 28 (%45,9) hastada 0, 22 (%36,1) hastada 1, 6 (%9,8) hastada 2, 2 (%3,3) hastada 3, 4 (%4,9) hastada 4 olarak tesbit edildi. Hastaların başvuru anındaki klinik evreleri 13 (%21,3) hastada Evre I, 23 (%37,7) hastada Evre II, 7 (%11,5) hastada Evre III, 18 (%29,5) hastada ise Evre IV idi. Hastaların tanı anındaki metastaz lokasyonları; 8 (%13,1) hastada akciğer, 5 (%8,2) hastada karaciğer, 2 (%3,3) hastada kemik, 1 (%1,6) hastada beyin, 1 (%1,6) hastada sürrenal, 4 (%6,6) hastada batın içi ve 7 (%11,5) hastada lenf nodu şeklindeydi. Hastaların 36 (%59)'sı ekstremitte dışı yerleşimli, 25 (%41) hasta ekstremitte yerleşimli idi. 58 (%95,1) hastaya primer tümörüne cerrahi uygulanmıştı. Metastatik evrede olan hastalarda en sık metastaz lokalizasyonu Akciğer olup 8 (%13,1) hastada, 5 (%8,2) hastada karaciğer, 2 (%3,3) hastada kemik, 1 (%1,6) hastada beyin, 1 (%1,6) hastada sürrenal, 4 (%6,6) hastada batın içi ve 7 (%11,5) hastada lenf nodu şeklindeydi. Non- metastatik olan 18 (%41,9) hastada nüks gelişmişti. En sık nüks lokalizasyonu olarak lokal nüks 11 (%57,9) hastada, akciğer 4 (%26,3) hastada, batın içi 3 (%15,8) hastada gelişmişti. Takiplerde 3 (%8,1) hastaya metastazektomi uygulanmıştı. Takip boyunca 21 (%34,4) hasta exitus olmuştu (Tablo 1).

Tablo 11. Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler		Tüm hastalar (n=61)		Evre				p
				Non-metastatik (n=43)		Metastatik (n=18)		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	32	52,5	19	44,2	13	72,2	0,046
	Erkek	29	47,5	24	55,8	5	27,8	
Yaş (Yıl)	Ortanca (Min-Maks)	61 (22-81)		60 (23-81)		53 (22-78)		0,629
Komorbidite	DM	11	18,0	7	16,3	4	22,2	0,820
	HT	16	26,2	12	27,9	4	22,2	0,645
	IKH	5	8,2	4	9,3	1	5,6	0,327
Sigara Kullanımı	Var	13	21,3	10	23,3	3	16,7	
Alkol Kullanımı	Var	1	1,6	1	2,3	0	0,0	
Semptom	Ağrı	30	49,2	21	48,8	9	50,0	0,871
	Ele Gelen Kitle	27	44,3	19	44,2	8	44,4	
	Halsizlik	1	1,6	1	2,3	0	0,0	
	Kanama	2	3,3	1	2,3	1	5,6	
	Yara	1	1,6	1	2,3	0	0,0	
Performans skoru	0	28	45,9	20	46,5	8	44,4	0,062
	1	22	36,1	18	41,9	4	22,2	
	2	6	9,8	4	9,3	2	11,1	
	3	2	3,3	1	2,3	1	5,6	
	4	3	4,9	0	0,0	3	16,7	
Evre	1	13	21,3	13	30,2			
	2	23	37,7	23	53,5			
	3	7	11,5	7	16,3			
	4	18	29,5					
Tanı Anındaki Metastaz Lokalizasyonu	Akciğer	8	13,1			18	100,0	
	Karaciğer	5	8,2			8	44,4	
	Kemik	2	3,3			5	27,8	
	Beyin	1	1,6			2	11,1	
	Surrenal	1	1,6			1	5,6	
	Batın İçi	4	6,6			1	5,6	
	LN	7	11,5			4	22,2	
Primer Lezyon Cerrahisi	Var	58	95,1	42	97,7	16	88,9	0,432
Lokalizasyon	Ekstremit	25	41,0	19	44,2	6	33,3	
	Ekstremit Dışı	36	59,0	24	55,8	12	66,7	
Nüks Gelişimi	Var	18	41,9	18	41,9			
Nüks lokalizasyonu	Lokal	11	57,9	11	57,9			
	Akciğer	5	26,3	5	26,3			
	Batın İçi	3	15,8	3	15,8			
Metastazektomi	Var	3	8,1	3	15,8			0,001
Son durum	Exitus	21	34,4	9	20,9			
	Hayatta	40	65,6	34	79,1	6	33,3	

Histolojik alt tip olarak en sık Leiomyosarkom 15 (%24,6) hastada gözlenmişti. Diğer histolojik alt tipler sırasıyla; İğsi hücreli sarkom 10 (%16,4) hastada, Pleomorfik sarkom 9 (%14,8) hastada, Liposarkom 8 (%13,1) hastada, Kondrosarkom 5 (%8,2) hastada, Fibrosarkom 2 (%3,3) hastada, Anjiosarkom 2 (%3,3) hastada, Malign fibröz histiyositom 2 (%3,3) hastada, Malign periferik sinir kılıfı tümörü 2 (%3,3) hastada, Sinovyal sarkom 2 (%3,3) hastada, andiferansiye epiteloid sarkom 1 (%1,6) hastada, Gliosarkom 1 (%1,6) hastada, Histiyositik sarkom 1 (%1,6) hastada, Rabdomyosarkom 1 (%1,6) hastada gözlenmişti. 10 (%16,4) hasta andifferansiye, 27 (%44,3) hasta kötü diferansiye, 18 (%29,5) hasta orta diferansiye, 6 (%9,8) hasta iyi diferansiye idi. Ortalama ki-67 değeri, 31,0 idi. 34 (%73,9) hastada nekroz vardı. 30 (%50) hastada kapsül invazyonu vardı. 36 (%60) hastada kapsül bütünlüğü varken, 24 (%40) hastada kapsül bütünlüğü yoktu. Hastaların 30 (%50) sinde cerrahi sınır negatif, 13 (%21,7) sinde cerrahi sınır R1, 17 (%28,3) ünde cerrahi sınır R2 idi. Çevre doku invazyonu hastaların 37 (%61,7) sinde varken, 23 (%38,3) ünde yoktu. (Tablo 2)

Tablo 12. Histopatolojik özellikler

Özellikler		Tüm hastalar (n=61)		Evre				p
				Non-metastatik (n=43)		Metastatik (n=18)		
		n	%	%	n	%	%	
Histolojik tip	Anjiosarkom	2	3,3	1	2,3	1	5,6	0,179
	Andifferansiye epitelooid sarkom	1	1,6	0	0,0	1	5,6	
	Fibrosarkom	2	3,3	2	4,7	0	0,0	
	Gliosarkom	1	1,6	1	2,3	0	0,0	
	Histiyoitik sarkom	1	1,6	0	0,0	1	5,6	
	İğsi hücreli sarkom	10	16,4	6	14,0	4	22,2	
	Kondrosarkom	5	8,2	5	11,6	0	0,0	
	Leyomyosarkom	15	24,6	9	20,9	6	33,3	
	Liposarkom	8	13,1	8	18,6	0	0,0	
	Malign fibröz histiositom	2	3,3	1	2,3	1	5,6	
	Periferik sinir kılıfı tümörü	2	3,3	1	2,3	1	5,6	
	Pleomorfik sarkom	9	14,8	7	16,3	2	11,1	
	Rabdomyosarkom	1	1,6	0	0,0	1	5,6	
	Sinovyal sarkom	2	3,3	2	4,7	0	0,0	
Grad	İyi	6	9,8	6	14,0	0	0,0	0,077
	Orta	18	29,5	15	34,9	3	16,7	
	Kötü	27	44,3	15	34,9	12	66,7	
	Andifferansiye	10	16,4	7	16,3	3	16,7	
Ki-67 (%)	Ortalama + SD	31,0 + 24,1	32,1 + 25,0	29,0+2,1	0,680			
Nekroz durumu	yok	12	26,1	8	24,2	4	30,8	0,650
	var	34	73,9	25	75,8	9	69,2	
Kapsül invazyonu	Yok	30	50,0	24	55,8	6	35,3	0,152
	Var	30	50,0	19	44,2	11	64,7	
Kapsül bütünlüğü	Yok	24	40,0	19	44,2	5	29,4	0,293
	Var	36	60,0	24	55,8	12	70,6	
Cerrahi sınır	Negatif	30	50,0	24	55,8	6	35,3	0,295
	R1	13	21,7	9	20,9	4	23,5	
	R2	17	28,3	10	23,3	7	41,2	
Çevre doku invazyonu	Yok	37	61,7	29	67,4	8	47,1	0,143
	Var	23	38,3	14	32,6	9	52,9	

Primer tümör lokalizasyonu olarak; 1 (%1,6) hasta alt ekstremitte, 1 (%1,6) hasta ayak tabanı, 1 (%1,6) hasta batin içi, 1 (%1,6) hasta batin ön duvarı, 1 (%1,6) hasta beyin 4. Ventrikül, 1 (%1,6) hasta böbrek, 1 (%1,6) hasta ince barsak, 1 (%1,6) hasta ince barsak mezenter, 2 (%3,3) hasta intraabdominal, 1 (%1,6) hasta perianal bölge, 2 (%3,3) hasta retroperitoneal bölge, 1 (%1,6) hasta saçlı deri, 1 (%1,6) hasta sağ adneksiyal bölge, 1 (%1,6) hasta sağ akciğer, 1 (%1,6) hasta sağ aksiler bölge, 1 (%1,6) hasta sağ ayak

5.parmak, 1 (%1,6) hasta sağ el, 1 (%1,6) hasta sağ femur proksimali, 1 (%1,6) hasta sağ mandibula, 1 (%1,6) hasta sağ meme cilt altı, 2 (%3,3) hasta sağ önkol, 1 (%1,6) hasta sağ önkol dorsali, 1 (%1,6) hasta sağ paryetal bölge, 1 (%1,6) hasta sağ retroperitoneal bölge, 1 (%1,6) hasta sağ skapula, 1 (%1,6) hasta sağ sürrenal, 2 (%3,3) hasta sağ uyluk, 1 (%1,6) hasta sağ uyluk proksimali, 1 (%1,6) hasta sakrum, 1 (%1,6) hasta serviks, 1 (%1,6) hasta sırt sol yan, 1 (%1,6) hasta sol aksiller bölge, 1 (%1,6) hasta sol böbrek üst pol, 1 (%1,6) hasta sol dirsek posterolateral, 1 (%1,6) hasta sol diz, 2 (%3,3) hasta sol gluteal bölge, 1 (%1,6) hasta sol meme, 1 (%1,6) hasta sol proksimal humerus, 1 (%1,6) hasta sol retroperitoneal, 2 (%3,3) hasta sol skapula, 1 (%1,6) hasta sol sürrenal, 1 (%1,6) hasta sol tibia, 1 (%1,6) hasta sol uyluk, 1 (%1,6) hasta sol uyluk anterior, 1 (%1,6) hasta sol uyluk laterali, 2 (%3,3) hasta sol uyluk mediali, 1 (%1,6) hasta sol uyluk posterior, 1 (%1,6) hasta sol uyluk proksimali, 1 (%1,6) hasta sol üreter komşuluğu, 1 (%1,6) hasta sternum, 1 (%1,6) hasta tiroid isthmus ve sağ lobu, 2 (%3,3) hasta uterus, 1 (%1,6) hasta vena cava sağ lateral duvar yerleşimliydi. (Tablo 3).

Tablo 13. Tüm hastaların Primer Tümör Lokalizasyonları

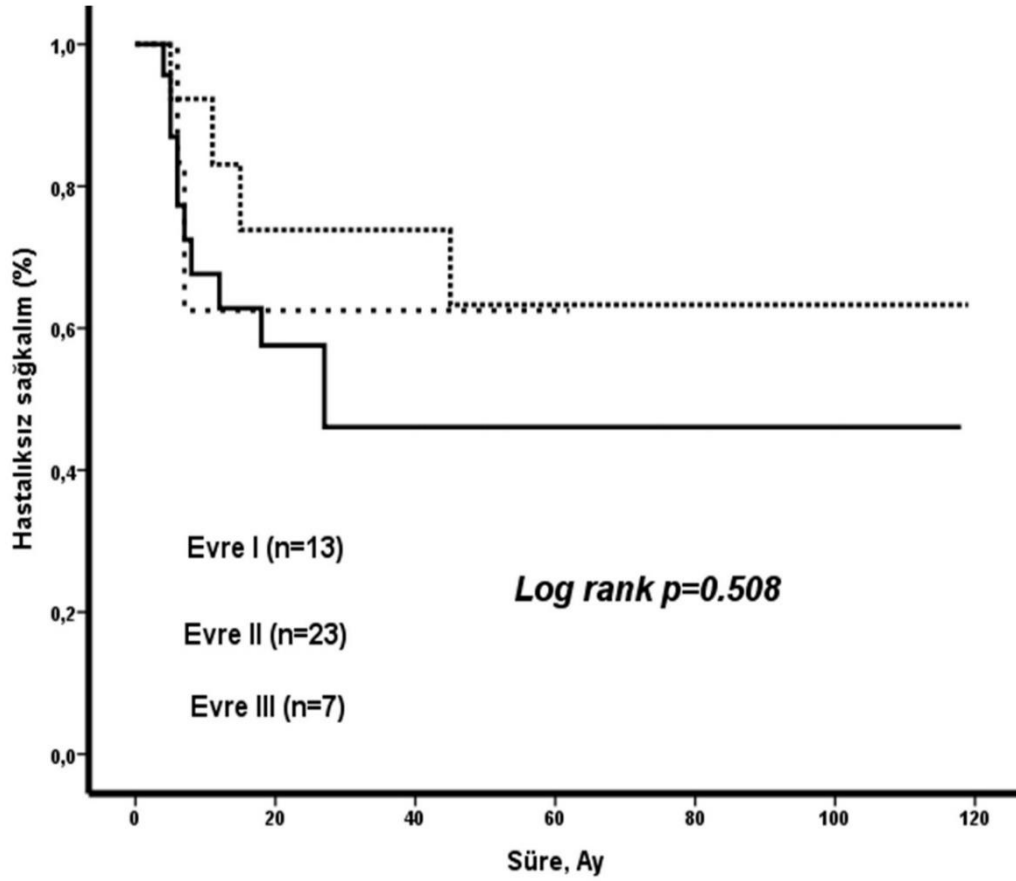
Lokalizasyon	n	%
Alt Ekstremit	1	1,6
Ayak Tabanı	1	1,6
Batin İçi	1	1,6
Batin Ön Duvarı	1	1,6
Beyin 4.Ventrikül	1	1,6
Böbrek	1	1,6
Ince Barsak	1	1,6
Ince Barsak Mezenterisi	1	1,6
Intraabdominal	2	3,3
Perianal Bölge	1	1,6
Retroperitoneal Bölge	2	3,3
Saçlı Deri	1	1,6
Sağ Adneksiyal Bölge	1	1,6
Sağ Akciğer	1	1,6
Sağ Aksiller Bölge	1	1,6
Sağ Ayak 5.Parmak	1	1,6
Sağ El	1	1,6
Sağ Femur Proksimali	1	1,6
Sağ Mandibula	1	1,6
Sağ Meme Cilt Altı	1	1,6
Sağ Önkol	2	3,3
Sağ Önkol Dorsali	1	1,6
Sağ Paryetal Bölge	1	1,6
Sağ Retroperitoneal Bölge	1	1,6
Sağ Skapula	1	1,6
Sağ Sürrenal	1	1,6
Sağ Uyluk	2	3,3
Sağ Uyluk Proksimali	1	1,6
Sakrum	1	1,6
Serviks	1	1,6
Sirt Sol Yan	1	1,6
Sol Aksiller Bölge	1	1,6
Sol Böbrek Üst Pol	1	1,6
Sol Dirsek Posterolateral	1	1,6
Sol Diz	1	1,6
Sol Gluteal Bölge	2	3,3
Sol Meme	1	1,6
Sol Proksimal Humerus	1	1,6
Sol Retroperitoneal	1	1,6
Sol Skapula	2	3,3
Sol Sürrenal	1	1,6
Sol Tibia	1	1,6
Sol Uyluk	1	1,6
Sol Uyluk Anterior	1	1,6
Sol Uyluk Lateralı	1	1,6
Sol Uyluk Medialı	2	3,3
Sol Uyluk Posterior	1	1,6
Sol Uyluk Proksimali	1	1,6
Sol Üreter Komşuluğunda	1	1,6
Sternum	1	1,6
Tiroid İsthmus Ve Sağ Lob	1	1,6
Uterus	2	3,3
Vc Sağ Lateral Duvarı	1	1,6

Non metastatik olan 5 (%11,6) hastaya neoadjuvan tedavi, 19 (%44,2) hastaya adjuvan kemoterapi, 11 (%30,6) hastaya adjuvan radyoterapi verilmişti. Metastatik olan ve nüks gelişen hastalardan 25 (%69,4) üne ilk seri kemoterapi verilmişti. Rejim olarak; 14 (%56) hastada IMA (İfosfamid+Mesna+Adriamisin), 6 (%24) hastada GD (Gemsitabin+Dosetaksel), 2 (%8) hastada VAC (Vinkristin+Adriamisin+Sisplatin), 1 (%4) hastada ICE (İfosfamid+Sisplatin+Etoposid), 1 (%4) hastada RT, 1 (%4) hastada MTX (Metotreksat) rejimi verilmişti. İlk seri rejim alan hastaların 20 (%87) sinde progresyon gelişmişti. Progresyon gelişen 17 (%89,5) hastaya ikinci seri kemoterapi verilmişti. İkinci seri rejim olarak; 6 (%37,5) hastaya GD (Gemsitabin+Dosetaksel), 4 (%25) hastaya PAZO (Pazopanib), 2 (%12,5) hastaya IMA (İfosfamid+Mesna+Adriamisin), 2 (%12,5) hastaya Oral Siklofosfamid, 1 (%6,3) hastaya IMET (İfosfamid+Mesna+Etoposid), 1 (%6,3) hastaya VIN (Vinkristin) verilmişti. İkinci seri ile progresyon gelişen hastalardan 7 (%70)'ine üçüncü seri tedavi verilirken, 3 (%30) hastaya ise verilmemişti. (Tablo 4).

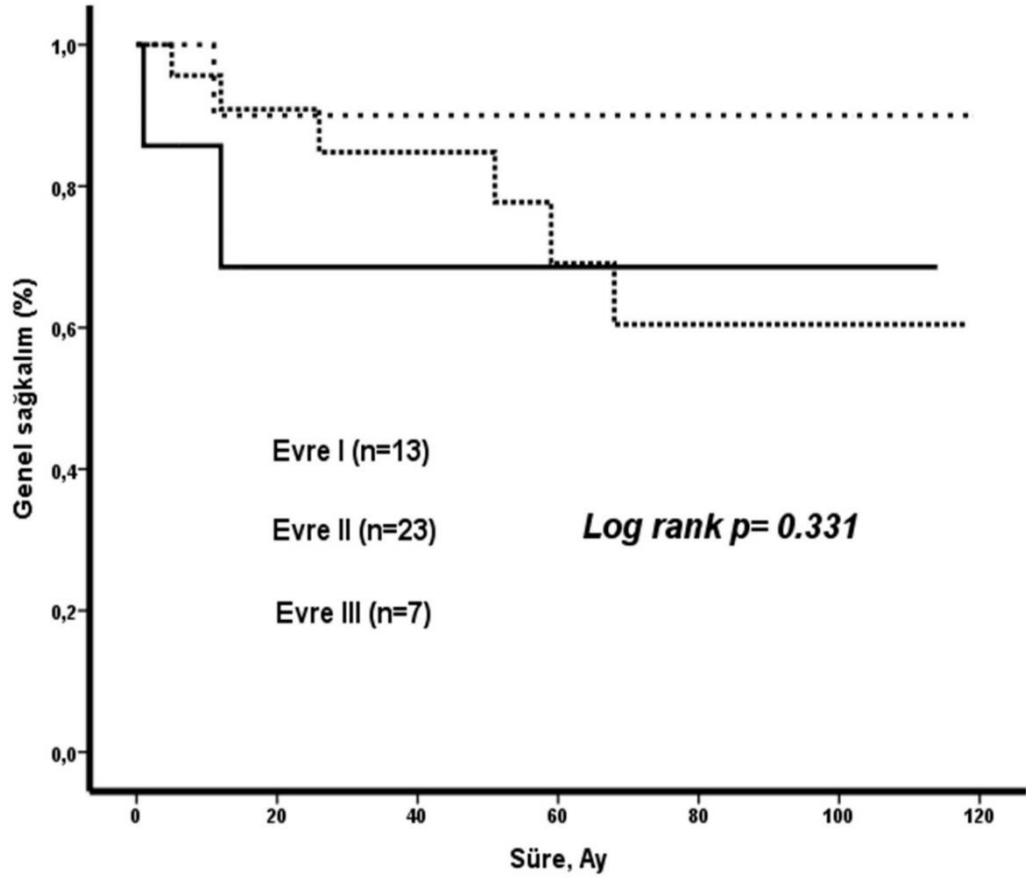
Tablo 14. Hastaların tedavi verileri

Özellikler		Tüm hastalar (n=61)		Evre				p
				Non-Metastatik (n=18)		Metastatik (n=18)		
		n	%	n	%	n	%	
Neoadjuvan tedavi	yok	38	88,4	38	88,4			
	var	5	11,6	5	11,6			
Adjuvant tedavi	yok	24	55,8	24	55,8			
	var	19	44,2	19	44,2			
Adjuvan Kemoterapi	İMA	14	23,0	14	32,6			
	Paklitaksel	1	1,6	1	2,3			
	temodal	1	1,6	1	2,3			
Adjuvan Radyoterapi	yok	34	79,1	34	79,1			
	var	9	20,9	9	20,9			
İlk seri tedavi	yok	11	30,6	7	38,9	4	22,2	0,278
	var	25	69,4	11	61,1	14	77,8	
İlk seri rejim	İMA	14	56,0	4	36,4	10	71,4	0,238
	GD	6	24,0	3	27,3	3	21,4	
	İCE	1	4,0	1	9,1	0	0,0	
	VAC	2	8,0	1	9,1	1	7,1	
	RT	1	4,0	1	9,1	0	0,0	
	MTX	1	4,0	1	9,1	0	0,0	
İlk seri progresyon durumu	yok	3	13,0	1	11,1	2	14,3	0,825
	var	20	87,0	8	88,9	12	85,7	
İkinci seri tedavi	yok	2	10,5	1	12,5	1	9,1	0,811
	var	17	89,5	7	87,5	10	90,9	
İkinci seri rejim	İMA	2	12,5	1	16,7	1	10,0	0,129
	GD	6	37,5	0	0,0	6	60,0	
	PAZO	4	25,0	3	50,0	1	10,0	
	ORAL SİKLO	2	12,5	1	16,7	1	10,0	
	İMET	1	6,3	1	16,7	0	0,0	
	VİN	1	6,3	0	0,0	1	10,0	
Üçüncü seri tedavi	yok	3	30,0	2	66,7	1	14,3	0,098
	var	7	70,0	1	33,3	6	85,7	

Non metastatik olan hastalarda evreler arasında (evre I,II ve III) hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak fark yoktu($p= 0.508$, $p=0.331$ sırasıyla) (figür 1 ve 2).

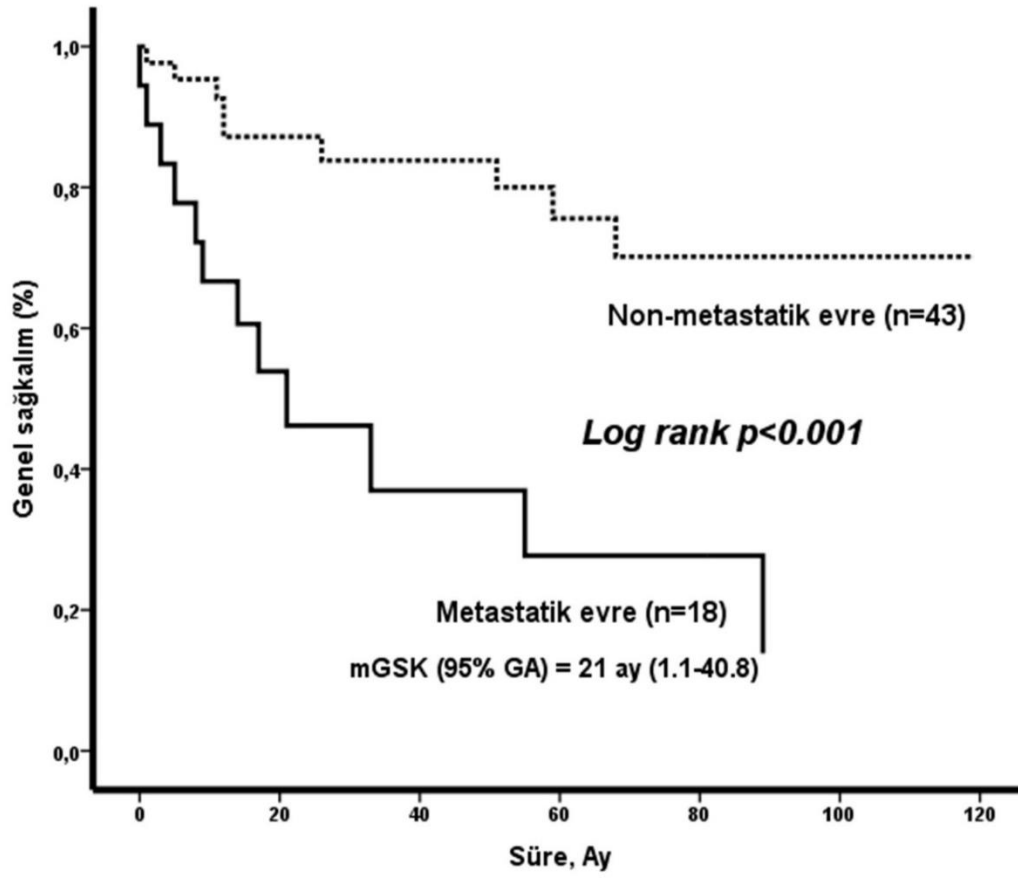


Figür 1. Non metastatik hastalıkta evrelere göre hastalıksız sağkalım



Figür 2. Non metastatik hastalıkta evrelere göre genel sağkalım

Metastatik hastalarda genel sağkalım 21 ay saptanırken, non-metastatik olan hastalarda genel sağkalım süresine ulaşamamıştı ($p<0.001$) (Figür 3)



Figür 3. Tüm hastalarda evrelere göre genel sağkalım

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, YDS tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaları klinikopatolojik ve demografik verilerinin incelenmesi ve evrelere göre sağkalımlarını incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda hastaların tanı anında 1/3'ünün metastatik evrede başvurduğu, yarısından fazlasının ekstremitte dışı olduğu, histolojik olarak leiomyosarkomun en sık görüldüğü gözlemlendi. Ayrıca metastatik olanların en sık akciğer metastazı ile başvurduğu, Non-metastatik olanlarda ise en sık lokal nüks ile nüks ettiği gözlemlendi.

Ferrari ve ark. çalışmalarında kaposi sarkom olguları çıkarıldığında erişkin hastalarda erkek/kadın oranını 51/49 olarak tespit ederken (190), Brennan ve ark. çalışmalarında 49/51 (191), Singer ve ark. ise 51/49 olarak bildirmişlerdir (192). Bizim çalışmamızda ise YDS'lerde literatür ile benzer şekilde E/K oranı 47,5/52,5 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Coindre JM ve ark. Fransa'da 546 hasta ile yaptıkları bir derlemede ortalama yaş 50 yıl olarak tespit edilmiştir (193). Yine Pisters PW ve ark. 1041 ekstremitte yerleşimli YDS'li hastada da yaptığı çalışmada ortalama yaş 50 yıl olarak bildirilmiştir (194). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 61 yıl (22-81) olup daha yüksek çıkmasının muhtemel nedeni birçok çalışmada YDS'lere dahil edilen GİST ve Kaposi Sarkomlu hastaların çalışmamızda yer almamasıydı.

Amerikan Cerrahlar Koleji tarafından gözden geçirilen 4550 yetişkin yumuşak doku sarkomlu hastanın %59' u ekstremitte (alt+üst ekstremitte) yerleşimli iken,%41'i ekstremitte dışı yerleşimli olarak bildirilmiştir (195). MD ANDERSON Kanseri Merkezi'nin 4207 vakalık hasta grubunda ise dağılım; %48'i ekstremitte (alt+üst ekstremitte) yerleşimli iken , %52'si ise ekstremitte dışı yerleşimli olarak bildirilmiştir (196). Bizim çalışmamızda hastaların %59'u (36) hasta ekstremitte dışı yerleşimli iken, %42'i (25) ise ekstremitte yerleşimli olarak tespit edilmiştir. Yerleşim yeri literatür ile uyumlu olarak varyasyon göstermiştir.

Literatürde ve birçok çalışmada YDS'li hastaların 1/3' ünün ağırlı kitle, 2/3' ünün ise ağrısız kitle ile başvurduğu bildirilmiştir (75,114). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru semptomu olarak 30 (%49,2) hastada ağrı, 27 (%44,3) hastada ise ele gelen kitle

mevcuttu. Çalışmamızda ağrı ile başvuran hastaların oranının nispeten yüksek olması hastaların YDS'lerinin primer yerleşim yeri ve ileri evrede (%29,5 hasta evre IV) başvurunun yüksek olmasına bağlandı.

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinin (MSKCC) 10.000 yetişkin YDS'li hastanın veri tabanından yaptığı derlemede histolojik alt tip olarak; 1965 (%20) hastada Liposarkom, 1399 (%14) hastada Leiomyosarkom, 1378 (%14) hastada Undiferansiye pleomorfik sarkom, 863 (%9) hastada GIST, 515 (%5) hastada Sinovyal sarkom, 521 (%5) hastada Miksifibrosarkom, 258 (%3) hastada Fibrosarkom, 256 (%2) hastada MPSKT, 2845 (%28) hastada ise diğer alt tiplerin tespit edildiği bildirilmiştir (197). Çalışmamızda en sık histolojik alt tipler sırasıyla; 15 (%24,6) hastada Leiomyosarkom, 10 (%16,4) hastada İgsi hücreli sarkom, 9 (%14,8) hastada Plemorfik sarkom, 8 (%13,1) hastada Liposarkom olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda Leiomyosarkom alt tipinin daha yüksek oranda görülmesi batın içi ve retroperitoneal yerleşimli vakalarımızın fazla olmasına bağlandı.

Genel olarak YDS'lerde ilk tanı anında uzak metastaz nadirdir. Christie-Large M. ve ark. 7,5 yıllık bir süre boyunca 1170 hastada yaptıkları retrospektif bir derlemede tanı anında uzak metastatik hastalık insidansı % 10 bulunmuştur (198). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde (MSKCC) prospektif bir veri tabanında 1772 sarkom hastasının analizi sonucu, lenf nodu metastazı ise 46 hastada (yüzde 2.6) saptanmıştır (180). Bizim çalışmamızda ise hastaların 18 (%29,5)' inde tanı anında metastaz mevcuttu ve hastaların 8 (%13,1)' inde akciğer, 7 (%11,3)' ünde lenf nodu, 5 (%8,2)' sinde karaciğer, 4 (%6,6)'sında batın içi, 2 (%3,3)' ünde kemik, 1 (%1,6)'sında beyin, 1 (%1,6)'sında ise sürrenalde metastaz mevcuttu. Çalışmamızda tanı anında metastaz oranının daha yüksek olması bölgemizdeki sosyokültürel düzey nedeniyle geç başvuru ve hastaların geç tanı almasına bağlandı.

YDS'lerin tedavisinden sonra hastalık lokal nüks veya metastatik hastalık olarak tekrarlayabilir (199,200). Lokal nüks insidansı anatomik yerleşime, rezeksiyonun derecesine, perioperatif radyoterapi yapılmasına ve histolojiye bağlıdır. Genel olarak, hastaların yaklaşık yüzde 25'i primer tümörlerinin başarılı tedavisinden sonra uzak metastatik hastalık geliştirebilmekle beraber bazı durumlarda (tümör boyutu > 5 cm, derin fasya yerleşimli ve orta veya yüksek dereceli tümörlerde) insidans yüzde 40-50'ye

yükselir (201,202). Çalışmamızda hastaların 58 (%95,1)'inde primer lezyona cerrahi uygulanmıştır. Hastaların 43 (%70,5) ü non-metastatik evrede iken, 18 (%29,5) hasta tanı anında metastatik evrede idi. Non-metastatik hastaların 18 (%41,9)' unda nüks gelişmiş olup en sık nüks lokalizasyonu 11 (%57,9) hastada lokal, 4 (%26,3) hastada akciğer ve 3 (%15,8) hastada ise batin içi yerleşimli olmuştur. Çalışmamızda metastatik hastalık şeklinde nüks toplamda 7 (%42,1) hastada ortaya çıkmış olup literatüre göre daha yüksek oranlarda görülmüştür. Bu durumun muhtemel nedenleri hastalık yerleşim yeri, histolojik alt tip, ileri evre hastalık başvurularının daha fazla olması ve hastaların tedavi ve kontrol sıklığına uyumsuzluklarına bağlanabilir.

YDS'lerde primer tanı anında metastaz olması kemoterapi ve tedavi seçeneklerini kısıtlayan bir durumdur. Primer sarkom teşhisi konan hastalarda metastatik hastalık saptandığında %81'inde akciğer metastazı bulunduğu ve bu hastaların %61'inde metastazların sadece akciğerde tespit edildiği gösterilmiştir (203). Bu durum izole akciğer metastazlarında metastazektomi bir seçenek haline getirmiştir. Çalışmamızda da izole akciğer metastazı olan 3 hastaya metastazektomi uygulanmıştır.

YDS'lerde genel sağ kalım oranlarını etkileyen en önemli parametrelerden birisi tanı anında tümörün evresidir. Trautmann ve ark.'nın yapmış oldukları Almanya merkezli çalışmada YDS'de 5 yıllık sağ kalım %66,4 olarak saptanmıştır (204). Stiller ve ark.'nın Avrupa'da yaptıkları çalışmada ise 5 yıllık sağ kalım oranları ise %57,8 olarak saptanmıştır (205). Kaya H. ve ark. Ege Üniversitesi hastanesinde 1992-2017 yılları arasında 1817 YDS'li hasta ile yaptığı bir çalışmada toplam sağ kalım değerlendirmesinde 5 yıllık GSK %59, 10 yıllık GSK %49, evrelere göre 5 ve 10 yıllık GSK sırasıyla; lokalize tümörlerde %63 ve %56, lokal ileri evrede %49 ve %40, metastatik dönemde ise %19 ve %14 bulunmuştur (206). Bizim çalışmamızda non-metastatik olan hastalarda evreler arasında (evre I, II ve III) hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.508$, $p=0.331$ sırasıyla) yine metastatik hastalarda genel sağkalım 21 ay olarak saptanırken, non-metastatik olan hastalarda genel sağkalım süresine ulaşamamıştı ($p<0.001$).

6. SONUÇ

Oldukça nadir görülen ve heterojen bir tümör grubu olan yumuşak doku sarkomlarının DSÖ'ye göre 100'den fazla histolojik alt tipi mevcut olup, histopatolojik alt tiplerin tanımlamasını yapmak immünohistokimya belirteçlere rağmen zordur. Kesin alt tip belirlenebilmesi için genetik ve biyokimyasal yeni belirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir. Çalışmamızda bölgemizdeki YDS incelenmiş olup, hastaların 1/3 metastatik evrede başvurduğu, yarısından fazlasının ekstremiteler dışı olduğu, histolojik olarak en sık leiomyosarkom görüldüğü gözlemlendi. Ayrıca metastatik olanların en sık akciğer metastazı ile başvurduğu, Non-metastatik olanlarda ise en sık lokal nüks ile nüks ettiği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

- 1) Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15
- 2) Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994;10(5):347-56.
- 3) McGinn CJ, Lawrence TS. Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 2051-72.
- 4) Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91(10):1914-26.
- 5) Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859-68.
- 6) Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.
- 7) Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):203-9.
- 8) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229(5):602-12

- 9) O' Sullivan B, Chung P, Euler. Sarcoma and benign disease. Tepper JE, Gunderson LL. Clinical Radiation oncology. Elsevier 2007
- 10) Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Ann Oncol 2010;21(5):1106-11.
- 11) Mediation of wound-related Rous sarcoma virus tumorigenesis by TGF-beta. Sieweke MH, Thompson NL, Sporn MB, Bissell MJ Science. 1990; 248 (4963):1656.
- 12) Inflammation is responsible for the development of wound-induced tumors in chickens infected with Rous sarcoma virus. Martins-Green M, Boudreau N, Bissell MJ. Cancer Res. 1994;54(16):4334
- 13) Fong Y., Rosen P., Brennan M.: Multifocal desmoids, Surgery 114 pp 902 -906 1993
- 14) Lavelle SM, Walton PW, Iomhair MM: Effect of irradiation, asbestos and chemical cocarcinogens on incidence of sarcoma on implants. Technol health Care 2004; 12:217
- 15) Aboulafia AJ, Brooks F, Piratzky J, et al: Osteosarcoma arising from heterotopic ossification after an electrical burn. A case report. J. Bone joint of surgery 1999; 81:564
- 16) Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. epidemiology 2001; 12:710
- 17) Bosetti C, La Vecchia C, Lipworth L, et al: Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. Eur J Cancer Prev. 2003; 12:427.
- 18) Rhomberg W: Exposure to polymeric materials in vascular soft-tissue sarcomas. Int Arch Occup Environ Health 1998; 71:343
- 19) Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al: Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. N Engl J Med 1991; 324:212.

- 20) Tessari R, Canova C, Canal F, et al: Environmental pollution from dioxins and soft tissue sarcomas in the population of Venice and Mestre: an example of the use of current electronic information sources. *Epidemiol Prev* 2006; 30:191.
- 21) Malignant Hepatic Tumours Associated With Previous Exposure to Thorotrast: Four Cases F I Lee, J Tharakan, K S Vasudev, P E Isaacs
- 22) Eriksson M, Hardell L, Adami HO: Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:486.
- 23) Hardell L, Eriksson M, Axelson O, et al: Increased risk of soft tissue sarcoma in persons exposed to dioxin. *Lakartidningen* 1991; 88:4005
- 24) Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al: Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1031.
- 25) Demonstration eines Cancroid des rechten Handrueckens, das sich nach Langdauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hatte..Freiben H,Fortschr Geb Rontgenstr. 1902;6:106.
- 26) Zur Frage Roentgentherapie des Carcinoms.Perthes G ,Arch fur Klinische Chirurgie (Berlin). 1904;74:400.
- 27) Das Roentgenkarzinom..Coenen H,Berliner Klinische Wochenschrift. 1909;46:292.
- 28) Contribution a L'etude du development des tumeurs malignes sur le ulcers de Roentgen. Marie P, Clunet J, Raviot-LaPointe G ,Bull Assoc Franc l'etude de Cancer. 1910;3:404.
- 29) Beck A. : Zur frage des Rontgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur pathogenese des sarcoms. *Muench med Wochenschr* 69; 623-625, 1922
- 30) Postirradiation sarcoma of the head and neck. Mark RJ, Bailet JW, Poen J, Tran LM, Calcaterra TC, Abemayor E, Fu YS, Parker RG , *Cancer*. 1993;72(3):887.
- 31) Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, et al: Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971; 28:1087

- 32) Bingol UA, Arslan H, Cinar C: Postradiation sarcoma from a free flap. *J. Craniofac Surg*, 24(6):2160-2, 2013
- 33) Murray EM, Werner D, Greeff EA, et al: Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:951
- 34) Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al: Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1231
- 35) Nakanishi H, Tomita Y, Myoui A, et al: Mutation of the p53 gene in postradiation sarcoma. *Lab Invest* 1998; 78:727
- 36) Stewart F, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema. *Cancer* 1948;1:64
- 37) Muller R, Hajdu S, Brennan M. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987;59:179.
- 38) Jenner RG, Boshoff C: The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602:1
- 39) Schalling M, Ekman M, Kaaya EE, et al: A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1995; 1:707
- 40) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865.
- 41) Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, et al: Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events: a clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:75.
- 42) AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases. Purgina B, Rao UN, Miettinen M, Pantanowitz L, Patholog Res Int. 2011;2011:561548. Epub 2011 Mar 10.
- 43) Tokgöz S, Yılmaz KB. Yumuşak Doku Sarkomları. Türk Cerrahi Derneği Board okulu ders notları. 2018:212-226
- 44) Singer S, Brennan M.F. Soft Tissue Sarcoma. Townsend, Beuschamp, Evers, Mattox. (eds) Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Elsevier inc. 2007:786-799

- 45) Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol*. 1999 Jul-Aug;17(1):23-32
- 46) Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer..Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR, *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336. Epub 2015 Nov 18.
- 47) Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D
- 48) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed, IARC Press, Lyon 2013.
- 49) Fletcher CDM, Unni KK, Mertens FE: World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone, Lyon, IARC Press, 2002.
- 50) Doyle L.A. Sarcoma Classification: An Update Based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014;120:1763–74
- 51) Broders AC, Hargrave R, Meyerding HW: Pathological features of soft tissue fibrosarcoma: with special reference to the grading of its malignancy. *Surg Gynecol Obstet* 1939; 69:267
- 52) Coindre JM, Terrier P, Bui MB, et al: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:869.
- 53) Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, et al: Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 62:994.

- 54) Vincent T, DeVita, Theodore S, Lawrence, Steven A, Rosenberg, editors. *DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Edition Chapter 115: Soft Tissue Sarcoma*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 55) Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Le Doussal V, Mandard AM, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin. Oncol* 1996;14:869-877
- 56) Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:350-362
- 57) Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-1689
- 58) Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 2014;46:113-120
- 59) Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977;40:1562-1570
- 60) 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;53:530-541
- 61) Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:20
- 62) Myhre Jensen O, Kaae S, Madsen EH, et al: Histopathological grading in soft tissue tumours: relation to survival in 261 surgically treated patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983; 91A:145.
- 63) Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, Sastre X, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic

types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the FNCLCC Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926

- 64) Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 2014;46:113-120
- 65) Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA: Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg [Am]* 1998; 80:1204.
- 66) Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977; 40:1562
- 67) Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al: Manual for staging of cancer, 3rd edn.. Philadelphia, Lippincott, 1992
- 68) Fleming ID, Cooper JS, Henson GE, et al: AJCC cancer staging manual, 5th edn.. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- 69) Performance Analysis of the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging System for Retroperitoneal Sarcoma and Development of a New Staging Algorithm for Sarcoma-Specific Survival. *Cates JMM Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3880. Epub 2017 Oct 20.
- 70) An Evaluation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Retroperitoneal Sarcomas Using the National Cancer Data Base (NCDB): Does Size Matter? Fisher SB, Chiang YJ, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, Roland CL. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(2):160.
- 71) Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, Kattan MW, Honoré C, Lev DC, Colombo C, Bonvalot S, Mariani L, Pollock RE. *J Clin Oncol.* 2013 May;31(13):1649-55. Epub 2013 Mar 25.
- 72) Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; (153):106-20

- 73) Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen JL. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. 4th Ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.
- 74) Gustafson P, Akerman M, Alvegard TA, et al: Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis – the SIN system. *Eur J Cancer* 2003; 39:1568.
- 75) Vincent T.De Vita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors.*DeVita, Hellman abd Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Edition Chapter 115: Soft Tissue Sarcoma*. s.1. : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 76) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed, IARC Press, Lyon 2013.
- 77) Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1841.
- 78) Dupuy DE, Rosenberg AE, Panyaratabandhu T, Accuracy of CT guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 17 pp 759-762
- 79) Singer, S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. *Semin. Surg. Oncology* 1999, 17 pp: 11-22
- 80) Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:425–31.
- 81) Biopsy of soft tissue masses: evidence-based medicine for the musculoskeletal tumor society.Rougraff BT, Aboulafia A, Biermann JS, Healey J .*Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):2783. Epub 2009 Jul 14.
- 82) Soft tissue aspiration cytopathology.Wakely PE Jr, Kneisl JS *Cancer*. 2000;90(5):292.

- 83) Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. Trovik CS, Bauer HC, Brosjö O, Skoog L, Söderlund V. *Cytopathology*. 1998;9(5):320.
- 84) Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen JL. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. 4th Ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.
- 85) De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213-23.
- 86) Chen CK, Wu HT, Chiou HJ, Wei CJ, Yen CH, Chang CY, et al. Differentiating benign and malignant soft tissue masses by magnetic resonance imaging: role of tissue component analysis. *J Chin Med Assoc* 2009;72(4):194-201.
- 87) Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar KM, Maki RG. *Management of Soft Tissue Sarcoma*. 2nd Ed., Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
- 88) London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol*. 2012;42(4):418-30.
- 89) Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Bone and soft tissue sarcoma; preoperative staging with PET/CT and conventional imaging. *Radiology*. 2007; 245 pp: 839-847
- 90) Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff JM, et al: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14:1679.
- 91) Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, et al: Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10:1317.
- 92) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
- 93) American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.291.

- 94) Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):57.
- 95) Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, Tepper JE, Rosenthal D. *J Clin Oncol*. 1988;6(5):854.
- 96) La Quaglia M, Heller G, Ghavimi F, et al. La Quaglia M, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1994;73: 109.
- 97) Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, et al: Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994; 73:1652.
- 98) Suit HD, Spiro IJ: The role of radiation in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 1994.592
- 99) Heslin MJ, Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *JCO February 1997 vol. 15 no. 2* 646-652
- 100) Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al: Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:353
- 101) Huth JF, Eilber FR: Patterns of metastatic spread following resection of extremity soft-tissue sarcomas and strategies for treatment. *Semin Surg Oncol* 1988; 4:20.
- 102) Bramwell VHC, Rouesse J, Santoro A: Combined modality management of local and disseminated adult soft tissue sarcomas: a review of 257 cases seen over 10 years at the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Surg* 1985; 51:301.
- 103) Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, et al: Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998; 83:490.
- 104) Levine EA, Holzmayer T, Bacus S, et al: Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1997; 15:3249

- 105) Pallotta MG, Lastiri JM, Varela MS, et al: Plasma MMP-9 activity in soft tissue sarcomas. *Proc ASCO* 2000; 19:559a.
- 106) Samuel Singer, MD, Cristina R. Antonescu, MD, Elyn Riedel, MA and Murray F. Brennan, MD. Histologic Subtype and Margin of Resection Predict Pattern of Recurrence and Survival for Retroperitoneal Liposarcoma. *Ann Surg.* 2003 Sep; 238(3): 358–371.
- 107) Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* 2014; 46(2):95-104.
- 108) Folpe AL, Lane KL, Paull G, Weiss SW. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(10):1353-60
- 109) Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar KM, Maki RG. *Management of Soft Tissue Sarcoma*. 2nd Ed., Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
- 110) Sladuz A. Soft Tissue Sarcomas of Fibrous and Unknown Origin *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2017;10(4):331-7
- 111) Peto DS, Verola O, Banzet P, et al: Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand: etude de 96 cas sur 15 ans. *Chirurgie* 1985; 111:132
- 112) Taylor HB, Helwig EB: Dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 115 cases. *Cancer* 1962; 15:717
- 113) Pack GT, Tabah EJ: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Surg* 1951; 62:391
- 114) Goldblum JR, Andrew LF, Weiss SW, *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 5th Ed., Philadelphia: Elsevier, 2014
- 115) Antonescu CR, Tschemyavsky SJ, Decuseara R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:3977.

- 116) Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(10):1257-67.
- 117) Comparative immunohistochemical and molecular analysis of uterine and extrauterine leiomyosarcomas. Rao UN, Finkelstein SD, Jones MW *Mod Pathol*. 1999;12(11):1001.
- 118) Tilkorn DJ, Hauser J, Ring A, Goertz O, Stricker I, Steinau HU, Kuhnen C. Leiomyosarcoma of intravascular origin - a rare tumor entity: clinical pathological study of twelve cases *World J Surg Oncol*. 2010; 8: 103.
- 119) Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Agaram NP, Brennan MF, Singer S. Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1851-7.
- 120) Kim HJ, Cho Y, Kim SH, Rha SY, Ahn JB, Yang W, Lee YH, Suh JS, Roh JK, Kim KS, Choi YD, Shin KH, Kim HS. Leiomyosarcoma: investigation of prognostic factors for risk-stratification model. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1226-32.
- 121) Svarvar I, Böhling T, Berlin O, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, Domanski HA, Sundby Hall K, Tukiainen E, Blomqvist C. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer*. 2007;109(2):282-91.
- 122) Haldar M, Hancock JD, Coffin CM. A conditional mouse model of synovial sarcoma: insights into a myogenic origin. *Cancer Cell*. 2007;11:375–88.
- 123) Spillane AJ, Hern RA, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: A clinicopathologic, staging and prognostic assesment. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;22:3794-803.
- 124) Machen SK, Easley KA, Goldblum JR. Synovial sarcoma of the extremities: A clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial and poorly differentiated areas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1999;23:268-75.

- 125) Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, et al: Monophasic synovial sarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:1047
- 126) Pan CC, Chang YH: Primary synovial sarcoma of the prostate .*Histopathology* 2006; 48:321.
- 127) Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, et al: Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X;18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 2000; 13:68
- 128) de Silva MV, MacMahon AD, Reid R.Prognostic factors associated with local recurrences, metastases and tumor related death in patients with synovial sarcoma: a multicenter,retrospective analysis.*Journal of Clinical Oncology* 2004;27:113-21.
- 129) Keçeci B. Soft Tissue Sarcomas of Muscle and Fat Tissue Origin *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2017;10(4):320-4.
- 130) Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, van Unnik AJ, Hamoudi AB, Tsokos MG, Shimada H, Harms D, Schmidt D. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*. 1995;76(6):1073-85.
- 131) Oberlin O, Rey A, Brown KL, Bisogno G, Koscielniak E, Stevens MC, Hawkins DS, Meyer WH, La TH, Carli M, Anderson JR. Prognostic Factors for Outcome in Localized Extremity Rhabdomyosarcoma. Pooled Analysis from Four International Cooperative Groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(12):2125-31
- 132) Terezakis SA, Wharam MD. Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clin Oncol* 2013;25(1):27-35.
- 133) Ferner RE, O'Doherty MJ. Neurofibroma and schwannoma. *Curr Opin Neurol* 2002;15(6):679–84.
- 134) Evans DG, Baser ME, McGaughran J. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311–14.

- 135) Broski SM, Johnson GB, Howe BM, Nathan MA, Wenger DE, Spinner RJ, Amrami KK. Evaluation of (18)F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiol*. 2016;45(8):1097-105.
- 136) Zou C, Smith KD, Liu J. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg* 2009;249(6):1014–22.
- 137) Okada K, Hasegawa T, Tajino T. Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: a multi-institution TMTS study of 56 cases in Northern Japan. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):597–604
- 138) Anghileri M, Miceli R, Fiore M. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;107:1065–74.
- 139) Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Edgar MA, Antonescu CR, Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2064-9.
- 140) Imanishi J, Slavin J, Pianta M, Jackett L, Ngan SY, Tanaka T, Charoenlap C, Di Bella C, Choong PF. Tail of Superficial Myxofibrosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma After Preoperative Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2339-44.
- 141) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
- 142) Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228(3):355-65.
- 143) Raut CP, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas: Combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol* 2006;94(1):81-7.
- 144) Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2007;94(9):1057-8.

- 145) Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2832-9.
- 146) Katz MH, Choi EA, Pollock RE. Current concepts in multimodality therapy for retroperitoneal sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(2):159-68
- 147) Dalton RR, Donohue JH, Mucha P Jr, van Heerden JA, Reiman HM, Chen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery* 1989;106(4):725-32-3.
- 148) Meric F, Hess KR, Varma DG, Hunt KK, Pisters PW, Milas KM, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;95(5):1120-6.
- 149) Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, Strong EW, Hajdu SI, Kher U, Begg C, Brennan MF. *Cancer*. 1994;74(2):697.
- 150) Sarcomas of the head and neck. Potter BO, Sturgis EM. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(2):379.
- 151) Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. Wanebo HJ, Koness RJ, MacFarlane JK, Eilber FR, Byers RM, Elias EG, Spiro RH. *Head Neck*. 1992;14(1):1.
- 152) Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, Robinson M, Rhys-Evans P, Henk JM, Archer D, Harmer CL. *Br J Cancer*. 1993;68(1):201.
- 153) Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: an international collaborative study. Gil Z, Patel SG, Singh B, Cantu G, Fliss DM, Kowalski LP, Kraus DH, Snyderman C, Shah JP, International Collaborative Study Group. *Cancer*. 2007;110(5):1033.
- 154) Harb WJ. Survival in patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size, and extension, Head Neck. 2007 Aug;29(8):731-40

- 155) Mucke T., Outcome in adult patients with head and neck sarcomas--a 10-year analysis, J Surg Oncol. 2010 Aug 1;102(2):170-4.
- 156) Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. Weber RS, Benjamin RS, Peters LJ, Ro JY, Achon O, Goepfert H Am J Surg. 1986;152(4):386.
- 157) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann Surg 1999;229(5):602-12
- 158) Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM: The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. Cancer 1981; 47:1005.
- 159) Wilson AN, Davis A, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Madadi F, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. Eur J Cancer 1994;30A(6):746-51
- 160) Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 2002;9:48.
- 161) Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996;14:859.
- 162) Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998;16:197.
- 163) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet 2002;(359):2235-2241
- 164) Cade SS: Soft tissue tumours: their natural history and treatment. Proc R Soc Med 1951.19.

- 165) Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et al: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47:2391.
- 166) Mandel N.M, Dincbas F.O, Yetmen O, Oksuz D.C, Ozyer F, Dervisoglu S, Kanberoglu K, Turna H, Demir G, Koca S, Hız M, Ustundag S, The role of preoperative radiotherapy +/- neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic soft tissue sarcomas of the extremities for limb-sparing surgery: a single institution results, *Journal of Bone and Joint Surgery* 2009,British Volume, Vol 92-b, Issue Supp III, 469
- 167) O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235–2241
- 168) Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:482–488
- 169) Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61:90–99.
- 170) Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859-68
- 171) Collaboration., Sarcoma Meta-analysis. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults:metaanalysis of individual data. *Lancet*. 1997;350(9092):1647-1654.
- 172) Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54(2):94-109.
- 173) Pisters PWT, Patel SR, Varma DGK, et al: Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997; 15:3481.

- 174) Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al: Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer* 1994; 73:1644.
- 175) O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, et al: Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977; 39:1940.
- 176) Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos NJ, et al: High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies – dose–response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15:2378.
- 177) Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1647-54
- 178) Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54(2):94-109.
- 179) Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al: Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994; 73:2506
- 180) Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF *Ann Surg*. 1993;217(1):72.
- 181) Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, Collini P, Radaelli S, Fiore M, Gronchi A. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3542.
- 182) Weingrad DN, Rosenberg SA: Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. *Surgery* 1978; 84:231.
- 183) Pollock RE, Maki RG, Baldini EH, et al.. Soft Tissue Sarcoma of the Retroperitoneum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin, MB (Eds), AJCC, Chicago 2017. p.531

- 184) Yoon SS, Maki RG, Asare EA, et al. Soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.507.
- 185) Thomford Nr, Woolner Lb, Clagett Ot. The Surgical Treatment Of Metastatic Tumors In The Lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:357-63.
- 186) Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al: Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69:662.
- 187) Jablons D, Steinberg SM, Roth J, et al: Metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:695.
- 188) Frost DB: Pulmonary metastasectomy of soft tissue sarcomas: is it justified?. *J Surg Oncol* 1995; 59:110.
- 189) Sampson MC, Katz A, Consine LS: Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge?. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:67-76.
- 190) Ferrari A, Sultan I, Huang TT, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, Ness KK, Casanova M, Spunt SL. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 1;57(6):943-9
- 191) Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014; 260(3):416-2
- 192) Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1994;219(2):165-73.
- 193) Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869-77.

- 194) Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679-89.
- 195) Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D
- 196) Pisters PWT, Bramwell vhc, Rubin BP Sarcomas of soft tissue, Clinical Oncology 2005 third edition
- 197) Management of Soft Tissue Sarcoma, 2nd ed, by Brennan M, Antonescu C, Alektiar K, Maki R (Eds). Copyright © 2013.
- 198) Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1841. Epub 2008 Jul 18.
- 199) Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP *Arch Surg*. 1983;118(8):915.
- 200) Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, White DE, Seipp CA, Wesley R, Rosenberg SA. *J Clin Oncol*. 1985;3(3):353.
- 201) Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. *Cancer*. 1981;47(10):2391.
- 202) Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2719.
- 203) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229(5):602-12

- 204) Trautmann F, Schulerb M, Schmitta J. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care Estimation of incidence, prevalence and survival for health services research. *Cancer Epidemiology* 2015; 39: 440-6.
- 205) Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49 (3): 684–95
- 206) Bone and soft tissue sarcomas epidemiology and general survival characteristics. Hüseyin Kaya Dündar Sabah, Burçin Keçeci, Başak Doğanavşargil, Murat Sezak, Banu Yaman, Taner Akalın, E. Serra Kamer, Yavuz Anacak, Ayfer Haydaroğlu, Remide Arkun, Mehmet Argın, İpek Tamsel, U. Ali Şanlı, Eda Ataseven, Mehmet Kantar