

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI



UYLUK YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA CERRAHİ
SINIRIN LOKAL NÜKS VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.KANAN MİRİZEDE

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.VOLKAN GÜRKAN

İSTANBUL

2022

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

UYLUK YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA CERRAHİ
SINIRIN LOKAL NÜKS VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.KANAN MİRİZE

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.VOLKAN GÜRKAN

İSTANBUL

2022

ÖNSÖZ

Beş yıllık ihtisas süresi boyunca eğitimim için emeği geçen değerli hocalarım Prof.Dr.Nurzat Elmalı, Prof.Dr.İbrahim Tuncay, Prof.Dr.Hakan Şenaran, Prof.Dr.Volkan Gürkan, Prof.Dr.İsmail Kerem Bilsel, Doç.Dr. Nuh Mehmet Elmadağ, Doç.Dr.Gökçer Uzer, Doç.Fatih Yıldız ve değerli ağabeylerim Yard.Doç.Dr.Mehmet Kapıcıoğlu, Op.Dr.Ahmet Can Erdem, Op.Dr.Vahdet Uçan , Op.Dr Mehmet Anıl Pulatkan ve Op.Dr.Deniz Kara'ya bana kattıkları bilgi ve tecrübe için teşekkür ederim.

Beraber gülüp eğlenip beraber üzüldüğümüz değerli mesai arkadaşlarım,Op.Dr Orkhan Aliyev, Op.Dr.Hüzeyfe Çetin, Dr.Naseer Ahmad Amin, Dr.Muzaffer Ağır, Dr Aghamazahir Aghazada, Dr.Amrah Farhadov, Dr.Okan Tezgel, Dr.Volkan Ezici, Dr.Sait Orujov, Dr.Murat Sarıkaş, Dr.Cemil Burak Demirkıran, Dr.Hakan Batuhan Kaya, Dr.Mustafa Şenyurt ve Dr.Ahmet Durcan Yavuz'a gösterdikleri güzel dostluk için teşekkürü borç bilirim.

Doğduğumdan beri sahip oldukları hiçbir imkanı benden esirgemeyen, örnek aile olgusunu bana yaşatan değerli annem Natella Hüzseynova , saygıdeğer babam Mirelem Hüsyanov'a ve her koşulda beni destekleyen ve yanımda olan kardeşim Dr.Miri Mirizade ve nişanlım Tuba Cihangir'e binlerce kez teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz

İçindekiler

Kısaltmalar Dizini

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

1.Özet	1
2.Summary	2
3.Giriş ve Amaç	3
4.Genel Bilgiler	4
4.1 Tarihçe	4
4.2 Patofizyoloji	6
4.3 Etyoloji	8
4.4 Epidemiyoloji	9
4.5 Klinik	10
4.6 Görüntüleme	11
4.6.1 Direkt Radyolojik Görüntüleme	11
4.6.2 Ultrasonografi (USG)	11
4.6.3 Bilgisayarlı Tomografi(BT)	12
4.6.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	12
4.6.5 Sintigrafi	15
4.6.6 PET BT	15
4.7 Biyopsi.....	16
4.7.1 Kapalı Biyopsi	18

4.7.2 Açık biyopsi	20
4.8 Evreleme	22
4.9 Sık görülen yumuşak doku sarkomları	29
4.10 Tedavi	32
4.10.1 Cerrahi tedavi	33
4.10.2 Radyoterapi.....	36
4.10.3 Kemoterapi	38
5. Gereç ve yöntemler	39
5.1 Çalışmanın özellikleri.....	39
5.2 İstatiksel analiz.....	40
6.Bulgular	41
7.Tartışma	53
8.Sonuç	60
Kaynaklar	61

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS-Acquired Immune Deficency Syndrome

AJCC-American Joint Comttee on Cancer

ASA-Amerikan Anestezistler Derneği

BT-Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ-Dünya Sağlık Örgütü

F-18-Flor-18

FDG-Flor-2 deoksi glikoz

FNCLCC-Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Center

Gy-Gray

HHV-8-Human Herpes Virus-8

HIV-1-Human imundeficiency Virus

KT-Kemoterapi

LMS-Leomiyosarkom

MFH-Malign Fibroz Histiyoisitom

M.Ö-Milattan Önce

MPSKT-Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

MR-Manyetik Rezonans

M.S-Milattan Sonra

MSTS-Musculoskeletal Tumor Society

NF-1-Nörofibromatozis 1

PET-Pozitron Emisyon Tomografi

RT-Radyoterapi

SS-Sinovial Sarkom

STIR-Short Tau İnversion Recovery

SUV-Standardized Uptake Volume

TNM-Tümör,Lenf nodu,Metastaz

USG-Ultrasonografi

YDS-Yumuşak Doku Sarkomları

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1-Clasification Sarcomas According to Abernethy in 1809

Tablo 2- MSTS cerrahi evrelendirme sistemi

Tablo 3- Enneking(MSTS) evrelem sistemi

Tablo 4- AJCC Evreleme Sistemi

Tablo 5- FNLCC Derecelendirme Sistemi

Tablo 6- DSÖ 2020 yılı malign yumuşak doku tümörleri sınıflaması

Tablo 7- Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Tablo 8- Yumuşak doku tümörleri ve dağılımı

Tablo 9- Uygulanan cerrahiler ve dağılımları

Tablo 10- Hastaların perioperatif tedavileri ve prognozları

Tablo 11- Hastaların AJCC evrelerine göre nüks, metastaz ve mortalite oranları

Tablo 12- Demografik ve klinik özelliklerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Tablo 13- Tümör tiplerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Tablo 14- Tedavi ve prognoz özelliklerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Tablo 15- Demografik ve klinik özelliklerine göre nüks varlığının dağılımı

Tablo 16- Tümör tiplerine göre nüks varlığının dağılımı

Tablo 17- Tedavi ve prognoz özelliklerine göre nüks varlığının dağılımı

Tablo 18- Demografik ve klinik özelliklerine göre metastaz varlığının dağılımı

Tablo 19- Tümör tiplerine göre metastaz varlığının dağılımı

Tablo 20- Tedavi ve prognoz özelliklerine göre metastaz varlığının dağılımı

Tablo 21- Demografik ve klinik özelliklerine göre mortalitenin dağılımı

Tablo 22- Tümör tiplerine göre mortalite sıklığının dağılımı ve analizi

Tablo 23- Tedavi ve prognoz özelliklerine göre mortalitenin dağılımı ve analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1-YDS mikroskopik görünümü (Atlas of Lebert 1845)

Şekil 2-Sinovial sarkom MR kesitleri

Şekil 3-Pleomorfik sarkom MR kesitleri

Şekil 4-Tru-cut biyopsi

Şekil 5- Açık biyopside insizyon şekli

Şekil 6- Cerrahi Prosedürler W. F. Enneking 1980

Şekil 7- Cerrahi sınırların tipleri (Soft tissue tumors:diagnosis,evaluation and management,Am Acad Orthop Surg 2:2009)

Şekil 8- Hastaların AJCC evreleri

Şekil 9- Hastalarda cerrahi sınırlar ve dağ

1.ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı hem en sık görülen yer olması hem de homojen bir grup üzerinden değerlendirebilmek adına uyluk yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında ne kadar cerrahi sınırın yeterli olduğunu öğrenmektir.

Gereç ve yöntem: Tanımlayıcı ve retrospektif çalışma niteliğindedir. Çalışma, 2010 ile 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomu tanısı koyulmuş ve opere edilmiş hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler arasında 75 hastaya ulaşıldı. Çalışmanın dışlama kriterleri sonrasında 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Hastaların cerrahi öncesinde hesaplanan “Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA)” skoru analizlere dahil edildi. Tümörün tarafı ve hesaplanan tümör volümü kaydedildi. “Amerikan Kanseri Komitesi (AJCC) evrelemesine göre tümörün evresi belirlendi. Hastaların patoloji raporlarında belirtilen tümör histolojileri değerlendirildi. Bunlara ek olarak hastalarda uygulanan cerrahinin tipi, cerrahi süresi, hastaların takip süresi, perioperatif dönemde aldıkları kemoterapi ve radyoterapi tedavileri, cerrahi sonrası nüks, metastaz ve mortalite gibi prognostik belirteçler çalışmada değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmamızda uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırı negatif olduğunda, cerrahi sınırı 1 mm ve altı olanlar ile 1 mm üzeri olanlar arasında nüks, metastaz ve mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı izlendi. Bulgularımız uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında negatif cerrahi sınır varlığında cerrahi marjinlerin prognostik etkisinin azaldığına ve rezeksiyon sınırının klinik açıdan daha az önemli olduğuna işaret etmekteydi. Uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında negatif cerrahi sınır varlığında dahi nüks (%14,5), metastaz (%38,2) ve mortalite oranları (%36,4) yüksektir. Özellikle yüksek evre yumuşak doku sarkomlarında ve yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür.

2.SUMMARY

Purpose: The aim of this study is to learn how much surgical margin is sufficient in thigh localized soft tissue sarcomas in order to be the most common site and to evaluate it over a homogeneous group.

Materials and Methods: The study is a descriptive and retrospective study. The study was carried out on patients who applied to the Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital Orthopedics and Traumatology outpatient clinic between 2010 and 2021 and were diagnosed with soft tissue sarcoma of the thigh region and operated on. Between the specified dates, 75 patients were called. After the exclusion criteria of the study, 55 patients were included in the study. The age and gender of the patients included in the study were recorded. The “American Society of Anesthesiology (ASA)” scores calculated before the surgery of the patients were included in the analyses. The side of the tumor and the calculated tumor volume were recorded. The stage of the tumor was determined according to the staging of the American Cancer Committee (AJCC). Tumor histologies stated in the pathology reports of the patients were evaluated. In addition to these, prognostic markers such as the type of surgery performed in the patients, the duration of surgery, the follow-up period of the patients, the chemotherapy and radiotherapy treatments they received in the perioperative period, post-surgical recurrence, metastasis and mortality were evaluated in the study.

Conclusion: In our study, when the surgical margin was negative in soft tissue sarcomas of thigh region, it was observed that there was no significant difference in terms of recurrence, metastasis and mortality between those with a surgical margin of 1 mm and below and those with a greater than 1 mm. Our findings indicated that the prognostic effect of surgical margins in soft tissue sarcomas of the thigh region, and resection margin is clinically less important in the presence of negative surgical margins. Even in the presence of negative surgical margins, recurrence (14,5%), metastasis (38,2%) and mortality rates (36,4%) are high in soft tissue sarcomas of thigh region. The prognosis is worse especially in high-grade soft tissue sarcomas and elderly patients.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Yumuşak doku sarkomları çok sayıda farklı alt tipe sahip oldukça heterojen, genellikle retroperitoneal ve ekstremitte proksimal kısımlarında yerleşim gösteren mezenkimal kökenli malign tümörlerdir.(1,2) Yumuşak doku tümörlerinin büyük çoğunluğu benigndir ve cerrahi eksizyon sonrası yüksek oranda kür sağlanır.(3)Dünya Sağlık Örgütü benign yumuşak doku tümörlerinin malign yumuşak doku tümörlerinden 100 kat daha sık görüldüğünü bildirmiş ve tüm yumuşak doku tümörlerinin toplumda görülme sıklığını ise 300/100.000 olarak bildirmiştir (3).

High-grade pleomorfik sarkom(MFH), liposarkom, leiomyosarkom, sinovyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri yumuşak doku sarkomlarının dörtte üçünü oluşturur.(3)

Yumuşak doku sarkomları uzun yıllardır bilinen malign tümörlerdir. Daha önceleri ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında öncelikli tedavi amputasyon iken artık günümüzde tercih edilen tedavi yöntemi ekstremitte koruyucu cerrahi haline gelmiştir (4). Yeterli ve genel olarak geniş bir rezeksiyon, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde standart yöntemdir.(5)

Yumuşak doku sarkomlarının cerrahi olarak çıkarılmasından sonra lokal nüksün, mikroskopik tümör dokusu kalması ile meydana geldiğine inanılmaktadır.(6)Yumuşak doku sarkomlarını değerlendığımızda en sık alt ekstremitte ve uyluk yerleşimli olduklarını görmekteyiz. Bu çalışmanın amacı hem en sık görülen yer olması hem de homojen bir grup üzerinden değerlendirebilmek adına uyluk yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında ne kadar cerrahi sınırın yeterli olduğunu öğrenmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.TARİHÇE

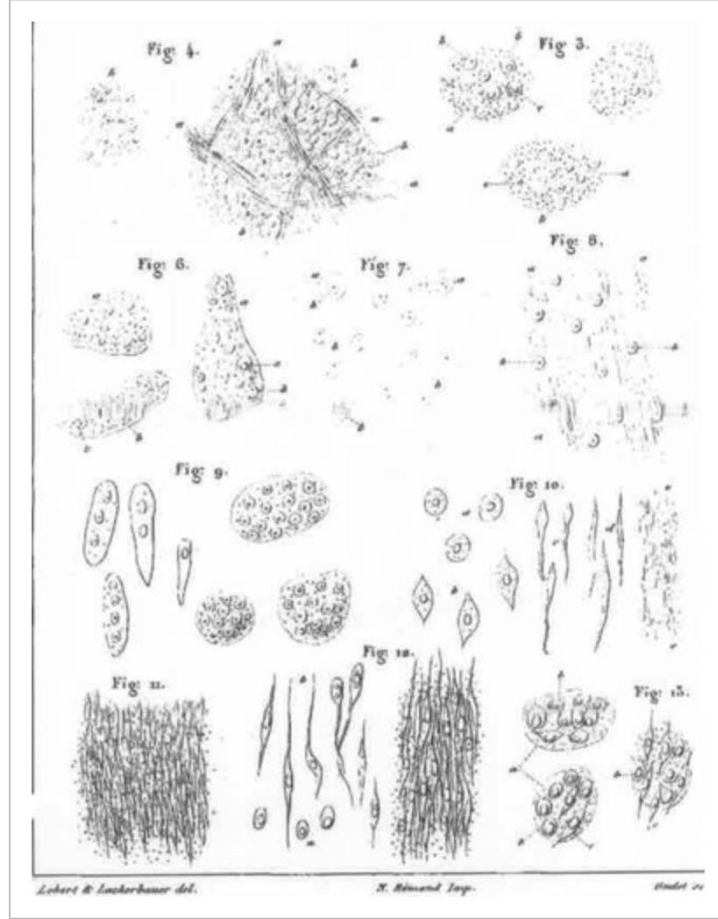
Kanser antik çağlardan beri bilinmektedir.Yumuşak doku tümörü ilk defa Ebers Papirüsünde (M.Ö 1500) ‘yağlı bir tümör’ olarak bahsedilmiş ve cerrahi tedavi edilmesi önerilmiş. Ancak devamında ekstremitelerde büyük bir tümör varlığında hiçbir müdahale yapılmaması önerilmiş. Hipokrat(M.Ö 460-375) “yaşlı insanlarda kol ve uylukta yüzeysel ve derin yerleşimli tümörler” olduğunu farketmiş. Celsus(M.Ö 25-M.S 50) lipom gibi benign tümörleri kanserden ayırmış. Galen(M.S 131-200) sarkomayı çiğ et ‘sarkos’ görünümünde etli yumru olarak tanımlamış. Şişlikleri, iyi huylu tümörleri ve “mantar” gibi tanımlanmamış tümörleri sarkoma adı altında birleştirdi.(7) Fransız cerrah Guy de Chauliac (1300-1368) kanserin küçük ve yüzeysel olduğu erken bir aşamada kanser için geniş eksizyon önerdi.(8) 1700'lerin sonunda sarkomlar da dahil olmak üzere kanserlerin ameliyatla tedavi edilmesi gerektiği kabul edildi. Ünlü İngiliz cerrah John Hunter (1728-1793), sarkomlar da dahil olmak üzere kanserlerin, çevreleyen dokunun bir kısmı (*doku*) ile çıkarılması gerektiğini öne sürdü. Bu, malign tümörlerin temiz cerrahi sınırlarla çıkarılması gerektiğine dair ilk öneriydi.(7) John Hunter’in öğrencisi olan ünlü cerrah Abernethy tümörlerin anatomik yapılarına göre isimlendirilmesi gerektiğini öne sürmüştü ve sarkomların ilk sınıflamasını önermiştir . (tablo1)

Table 1. Classification of Sarcomas According to Abernethy in 1809*

Vascular sarcoma
Adipose sarcoma
Cystic sarcoma
Tuberculated sarcoma
Medullary sarcoma
Mammary sarcoma
Pancreatic sarcoma
Carcinomatous sarcoma

Dönemin etkili patologlarından olan Johannes Muller (1801-1858) ‘sistosarkoma filloides’, ‘desmoid tümör’ gibi terimleri literatüre katmış ve aynı zamanda her

sarkomanın malign eğilimde olmadığını belirtmiştir. (10-11) 1845'te Lebert, ilk kez yumuşak dokuların gerçek sarkomlarının mikroskopik görünümünü içeren bir atlas yayımladı. (12) (şekil 1)



Şekil 1

Sarkomlar hakkında birikmiş raporlara ve mevcut özel histolojik boyaların kullanılmasına bağlı olarak, Almanya'dan Borst (1869–1946), sarkomların malign mezodermal (mezenkimal) tümörler olduğunu kesin olarak belirledi.(13) Broders (1885–1964) ve Mayo Clinic'teki meslektaşları, hiçbir sarkomun histolojik derecelendirilmesi yapılmadan tedavi edilmemesi gerektiğini önerdiler.(14)

1960 yılında tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) tümör evreleme sistemi Fransız Pierre Denoix tarafınca geliştirildi.1969 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca yumuşak doku tümörlerinin histogenetik sınıflandırma kitapçığı yayınlanmıştır.

Tarihsel olarak, 1970'lere kadar yumuşak doku sarkomlarına uygulanan cerrahi, radyasyon ve kemoterapi, sağkalım üzerinde bir etki yaratmadı. Bununla birlikte, 1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Kanser Enstitüsünde öncülük edilen yenilikçi ileriye dönük klinik deneyler, geniş lokal eksizyon, radyasyon tedavisi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sağkalımını arttığını gösterdi.(16) 1970 sonrasında ortaya konulan DSÖ histopatolojik sınıflaması, American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi, Enneking'in eksizyonun tanımı ve onkolojik tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte ekstremitte koruyucu cerrahi ön plana çıkmış ve artık günümüzde sıklıkla tercih edilen yöntem olmuştur. (6,17,18)

4.2.PATOFİZYOLOJİ

Yumuşak doku tümörleri genel olarak sentripedal büyümekle birlikte bazı benign tümörler (*örn. fibröz lezyonlar*) longitudinal olarak da büyüyebilir. Çoğu yumuşak doku tümörleri fasyal sınırlara sadık kalarak büyür ve orjin aldığı kompartman içerisinde kalır.

Tümör kompartmanın anatomik sınırlarına ulaştığında, tümörün kompartman sınırlarını aşması daha olasıdır. Başlıca nörovasküler yapılar, tümör tarafından kuşatılmak veya invaze olmak yerine genellikle yer değiştirir. Popliteal fossa gibi kompartman dışı yerleşimlerde ortaya çıkan tümörler, fasyal sınırların olmaması

nedeniyle daha hızlı genişleyebilir; ayrıca nörovasküler yapıları içermeye olasılıkları daha yüksektir.

Tümörün periferik kısmı, sentipedal büyüme nedeniyle çevredeki normal yumuşak dokuya baskı yapar ve bunun sonucunda tümör çevresinde nispeten iyi tanımlanmış komprese fibroz doku oluşur. 'Kompresyon bölgesi' denilen bu bölge dağınık tümör ve inflamatuvar hücrelerden oluşur ve neovaskularite gösterebilir. Özellikle yüksek gradeli tümörlerde kompresyon bölgesini 'reaktif bölge' adı verilen bir tabaka çevreler. Kompresyon ve reaktif bölge birlikte psödokapsülü oluştururlar.

YDS lokal nüks etme eğilimi vardır ve nükslerin tedavisi primer lezyondan daha zordur. Psödokapsül cerrahlara az çok belirgin cerrahi diseksiyon planı sağlasa da bazen mikroskopik veya makroskopik tümör dokusu bırakabilir. Bu hastaların %80 lokal nükse yol açabilir.(20)

Nüks paterni genellikle tahmin edilebilirdir ve çoğu tümör ilk 2-3 yıl içinde nüks eder. Adjuvan radyasyon tedavisi, lokal nüksü en aza indirir, ancak genel sağkalım şansını artırma yeteneği, muhtemel olsa da, kesin değildir. Tartışmalı olsa da, adjuvan kemoterapi, muhtemelen tümörün boyutundaki küçülme ve reaktif zondaki artış nedeniyle yüksek dereceli tümörlerin lokal nüks riskini azaltabilir.

Yumuşak doku sarkomlarında bölgesel lenf nodu tutulumu nadirdir(%4). Lenf nodu tutulumu epitelooid sarkom, rabdomiyosarkom, sinovyal sarkom ve berrak hücreli sarkomda daha sıktır. Lokal kontrol sağlansa da yüksek dereceli sarkomlarda uzak metastaz sıktır. Akciğer en sık metastaz bölgesidir ve %52 oranında görülür.

4.3.ETİYOLOJİ

Etyolojide birçok predispozan faktör tanımlanmakla birlikte patogeneizde tek bir neden değil çok sayıda çevresel ve herediter faktörün etkili olduğu düşünülmektedir

(2). Bazı genetik mutasyonlar ve gen bozukluklarının benign ve malign yumuşak doku tümörleri için predispozan faktör olduğuna dair kanıtlar mevcuttur(19).

Nörofibromatozisteki NF-1 geni, hastaları malign transformasyon(MPSKT) eğilimi olan çoklu nörofibromlara yatkın hale getiren klasik örneklerden biridir.(2,19)

Sarkom alt tiplerinin farklı biyolojik davranışları ve yaş, cinsiyet ve ırk dağılımındaki farklılıklar, bu neoplazmaların tümörjenezinde farklı ve muhtemelen spesifik etiyolojik faktörlerin rol oynaması ile ilişkilidir.(21).

Retinoblastom, Werner hastalığı, Li-Fraumeni sendromu, von Recklinghausen hastalığı, Carney triadı, lenfödem-distiyazis gibi genetik sendromlar ve genetik olarak belirlenmiş immün yetmezlik hastalıkları YDS için predispozan faktörlerdir(22).

Geç evre meme karsinomlu hastalarda da görüldüğü gibi, kronik lenfödem lenfanjiosarkom gelişimi için risk faktörüdür.(22)

AIDS salgını başlamadan önce Kaposi sarkomu, başlıca yaşlı erkekleri etkileyen nadir bir tümördür. (23) Günümüzde bu tümör, yaş ve popülasyon uyumlu kontrollere kıyasla 70.000 kata kadar artan risk ile insan immün yetmezlik virüsü 1 (HIV-1) ile enfekte hastalarda yaygındır. (23) HHV-8, Kaposi sarkomunun hemen hemen tüm formlarıyla ilişkili bulunmuştur ve bu tümörün gelişimi için gerekli ancak yeterli olmayan bir koşul gibi görülmektedir. (22,23) Çocukluk çağı acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ve transplantasyon gibi bağışıklık sistemini

baskılayan durumlarında ortaya çıkan leiomyosarkom ile Epstein-Barr virüsünün ilişkisi gösterilmiştir

Çeşitli kanserojenlere maruz kalma ile yumuşak doku tümörlerinin insidansında artış arasında bir ilişki bildirilmiştir. Birkaç çalışma herbisitler, fenoksiasteik asit ve klorfenollara maruz kalmanın fibroz histiositom ve leiomyosarkom gibi YDS'lerinin insidansını artırdığını göstermiştir(21,22).Vinil klorür inorganik arsenik ve toryum dioksit ile hepatik anjiosarkom arasındaki ilişki olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. (22,25,26)

Radyasyon ve yumuşak doku sarkomları arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup, radyoterapi sonrası sarkomların görülme sıklığı %0.03 ile %0.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Malign fibröz histiositom uzun süre devam eden inflamasyon öyküsü ile ilişkili bulunan sarkomlar arasında olduğu gibi, radyasyona bağlı sarkomlar arasında en sık görülen alt tiptir.(27-28) Radyasyon sonrası gelişen YDS'lerin %70'i andiferansiye pleomorfik sarkomdur ve çoğunlukla prognozu kötüdür. (2).

4.4.EPIDEMIOLOJİ

Genel olarak, benign yumuşak doku tümörleri, malign olanlardan en az 10 kat daha sık görülür ancak yumuşak doku tümörlerinin gerçek insidansı iyi belgelenmemiştir.

Yumuşak doku sarkomlarının insidansı yaşa göre ortalama 15-35/1000000 dur.

İnsidans yaşla birlikte düzenli olarak artar ve erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir. Malign yumuşak doku tümörleri, primer kemik sarkomlarından iki kat daha sık görülür. (19)

Sarkomların yaklaşık %45'i alt ekstremitelerde, %15'i üst ekstremitelerde, %10'u baş-boyun bölgesinde, %15'i retroperitonda ve kalan %15'i karın ve göğüs duvarında görülür.

4.5.KLİNİK

Yumuşak doku tümörlerinin en sık prezantasyon şekli ele gelen kitledir. Genellikle kitle ağrısızdır ve ekstremitede fonksiyon kaybına yol açmaz. Fakat tümör etraftaki damar, sinir gibi yapılara bası yaptığı zaman ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Yumuşak doku sarkomu olgularının 1/3'ünde kitleler ağrılı iken, olguların 2/3'ü ağrısızdır. Genellikle hastalar kitlelerini travma ile ilişkilendirmeye çalıştığı için yanlışlıkla hematoma tanısı konabilmektedir (2).

Hastalar değerlendirilirken anamnez dikkatli ve eksiksiz bir şekilde alınmalıdır. Hastanın uzun zamandır farketmediği ve hızlı büyüme göstermeyen kitleler genelde benign özellikte kitleler iken, kısa zaman önce fark edilen ve hızlı büyüme gösteren kitleler genelde maligniteye işaret eder. Aynı zamanda hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi sorgulanmalıdır.

Klinik değerlendirmede kitlenin boyutu, yerleşimi, kıvamı, hareketliliği, damar komşuluğu, bölgesel lenf nodları muayene edilmelidir. Ekstremitelerde yerleşimli YDS'ler sıklıkla hematojen metastaz yaparlar da, olguların %15'inin lenfojen metastaz yapabildiği de dikkate alınmalıdır(2).

5-7 cm'den büyük ve ciltaltı dokudan daha derin ekstremitelerde kitleleri malign yumuşak doku tümörü tanısını destekler. Bununla birlikte, yumuşak doku sarkomlarının %30 kadarı ciltaltı dokudan meydana gelir ve nispeten daha az agresif davranış sergiler (29).

4.6.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Yumuşak doku tümörleri geniş bir spektrumda yer alan lezyonlardır. Bu lezyonların yalnızca %1 kısmı malign özellikte olmasına rağmen, görüntüleme yöntemleri ile histolojik tanı konulması kolay değildir. Yumuşak doku tümörlerinde görüntüleme yöntemleri lezyonun karakterizasyonu, evrelenmesi ve lezyonun tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Kas-iskelet sistemi lezyonlarında radyolojik görüntülemede direkt radyolojik inceleme, ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR görüntüleme kullanılmaktadır. (30,31)

4.6.1.Direkt Radyolojik Görüntüleme

Yumuşak doku tümörleri kas ile benzer dansitede olduğu için direkt radyolojik incelemede kontrast rezolüsyonu çok zayıftır. Ancak direkt radyolojik inceleme ile kitle içinde kalsifikasyon veya komşu kemikte invazyon saptanması önemli bulgulardır (31,32). Örneğin sinovyal sarkom, alveolar soft part sarkom ve epitelioid sarkomda tümör içinde kalsifikasyon görülür(32). Kemiği invaze eden yumuşak doku sarkomu olgularında kırık gelişme riski yüksektir.

4.6.2.Ultrasonografi (USG)

Ultrason, kolay ve hızlı ulaşılabilir noninvaziv bir yöntem olup daha çok yüzeysel yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin boyutu, vaskülaritesi, volüm ve içeriğinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır. USG derin ve büyük lezyonlarda sınırlı bilgi verse de, derin yerleşimi olan ve palpe edilemeyen kitlelerden perkütan iğne biyopsisi yapmada yardımcıdır. Ultrason lezyonun iç yapısının kistik/ solid ayrımında en hızlı bilgi verici yöntemdir (33). Renkli Doppler veya power Doppler USG ile tümör damarlanmasını değerlendirmek ve seçilmiş olgularda tedavi takibi yapmak mümkündür (34,35).

4.6.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi yumuşak dokulardan daha çok kemikleri daha iyi değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. BT pelvis, retroperitoneal ve mediasten yerleşimli YDS'lerde öncelikle olarak tercih edilmektedir. Lezyonun çevre dokuya invazyonunu ve damar-sinir yapılarıyla olan ilişkisini göstermede en az Manyetik Rezonans (*MRI-MRG*) kadar etkilidir(36).

Cerrahi planlamada kitlenin damar yapıları ile ilişkisini değerlendirmede BT anjiyografi oldukça kullanışlıdır.

Yumuşak doku sarkomlarının en sık uzak metastazı akciğer olup, bu metastazların tespitinde ve takibinde ince kesitli akciğer BT kullanılır.

4.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, multiplanar görüntüleme yeteneği, üstün yumuşak doku rezolüsyonu ile YDS'lerinin tanı, evreleme ve tedavi takibinde öncelikli olarak tercih edilen, yumuşak doku kitlelerini en iyi değerlendiren görüntüleme yöntemidir(31,32).

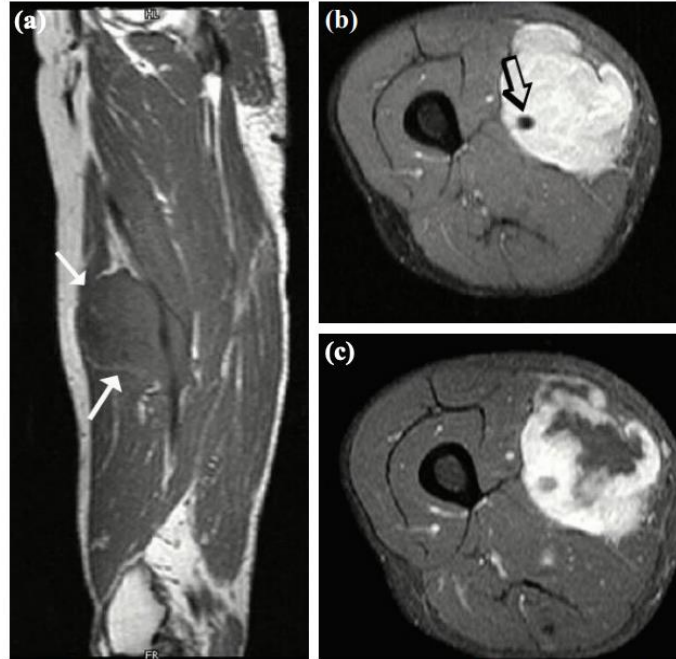
Yumuşak doku tümörlerinde MRI görüntüleme ile tümörün sinyal özellikleri, sinyal homojenitesi, boyut ve sınır özellikleri, anatomik yerleşim yeri, damar sinir gibi önemli dokulara invazyonu ve i.v paramanyetik kontrast madde ile etkileşim değerlendirilmelidir. (30-32)

Yumuşak doku tümörleri geniş ve heterojen bir grup olup farklı sinyal özellikleri gösterdiğinden, sadece sinyal özellikleri ile benign ve malign tümör ayrımı yapılamayabilir. Sinyal özelliklerinin değerlendirilmesinde T1- ağırlıklı (A) ve T2-A sekanslar esas alınmaktadır.

Tümörün boyutu, sınırları, anatomik yerleşimi, fasya invazyonu tedavi planlaması için önemlidir. Ekstremitte tümörlerinde lezyon cilt altı yağ dokusunda, intramuskuler, intermuskuler, eklem çevresinde veya eklem içinde olabilir.

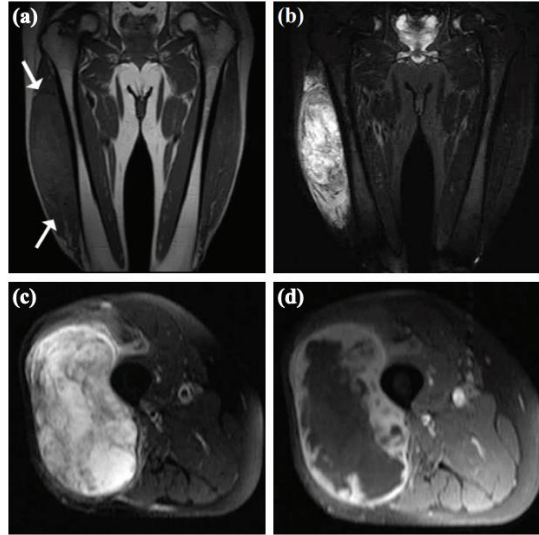
Tümörün lokal evrelemesinde lezyonun kompartman içi veya dışında yerleşimi ve komşu kemik, eklem ve damar-sinir paketine invazyonu değerlendirildi(31).

Damar-sinir paketi invazyonunun değerlendirilmesi için aksiyel T2-A YB görüntüler mutlaka bulunmalı (şekil 2), damar-sinir paketi invazyonu kuşkusu olan olgularda MR anjiyografi ile de değerlendirme yapılmaktadır(32)



Şekil 2. Sinoviyal sarkom. **(a)** Sagittal T1-A görüntüde, uyluk medyalinde kas ile izointens kitle lezyonu (ok işaretleri). **(b)** Aksiyel T2-A YB görüntüde, heterojen hiperintens kitle lezyonu ve femoral arter invazyonu (açık siyah ok). **(c)** Aksiyel +K T1-A YB görüntüde, tümörün periferik, solid kısmında kalın ve düzensiz kontrast parlaklaşması, kitlenin orta kısmı nekroza bağlı hipointens.

MR görüntüleme ile özgün doku tanısı yapılması her zaman kolay olmasa da, tedaviyi yapacak hekimlerin beklentisi en azından bu lezyonun benign ve malign ayrımının yapılmasıdır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, derin yerleşim gösteren, 5 santimetreden büyük kitlelerde, kitle içerisinde nekroz ve çevresinde peritümöral ödem varlığında (Şekil 3) malignite olasılığının yüksek olduğunu bildirmektedir(30,37,38).



Şekil 3. Pleomorfik hücreli sarkom. **(a)** Koronal T1-A görüntüde, sağ uyluk lateral kompartmanda, izointens, sınırları kas dokusundan ayıramayan kitle lezyonu(ok işaretleri). **(b)** Koronal STIR görüntüde heterojen, hiperintens kitle lezyonu ve tümörün proksimal kesiminde peritümöral ödemle uyumlu sinyal artışı. **(c)** Aksiyel T2-A YB görüntüde, kitle içinde heterojen sinyal değişiklikleri, lezyonun ön kısmında kas dokusu içinde hiperintens peritümöral ödem, kitle femur korteksine dayanıyor ancak kemik invazyonu yok. **(d)** Aksiyel +K T1-A YB görüntüde, tümörün periferik, solid kısmında kalın ve düzensiz kontrast parlaklaşması, kitlenin orta kısmı nekroza bağlı hipointens. Peritümöral ödemin parlaklaşmadığına dikkat ediniz.

Yumuşak doku tümörlerinde MR görüntüleme; ameliyat öncesi lokal kontrolün belirlenmesi, yumuşak doku tümörlerinde cerrahi planlama ve ameliyat sonrası da ek radyoterapi gereksiniminin belirlenmesi ve lokal nüksün izlenmesi için kullanılmaktadır.

4.6.5.Sintigrafi

Yumuşak doku sarkomlarında sintigrafi daha çok kemiğe yakın tümörlerde invazyonun belirlenmesinde ve uzak kemik metastazlarının saptanmasında kullanılmaktadır.

4.6.6.PET BT

Pozitron emisyon tomografisi Flor 18 (F-18) ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) ile yapılan, tümörün metabolik özelliklerini gösteren bir nükleer görüntüleme yöntemi olup, F-18 FDG PET ve BT kombinasyonu sarkomların evrelemesi ve ileri hastalıkta tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. Hem primer YDS'lerin teşhisinde hem metastazlarının gösterilmesinde değerli olup, lenf nodu metastazı tespit etmede ise diğer görüntüleme yöntemlerinden daha üstündür(39,40).

FDG metabolizmasının standardize edilmiş tutulum değerinin (standardized uptake value) hasta sağkalımı ve hastalığın progresyonu için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Maksimum standardized uptake value(suv max) lezyonun artmış 18-F FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir(41).

PET görüntüleme yöntemi sadece canlı tümör dokusunu göstermektedir. Bu nedenle neoadjuvan tedavilerin ne derece etkili olduğu PET görüntüleme yöntemi ile değerlendirilir. Ancak kemoterapik ajanlardan olan, ifosfamidin tümör içinde inflamatuvar yanıtı arttırdığı için, ifosfamid kombinasyonunun kullanıldığı tedavilerde

neoadjuvan tedaviyi takiben SUV değeriinde yükselme yanlışıyla kötü yanıt olarak yorumlamaya neden olabilir. Bu durum özellikle büyük ve iç yapısı heterojen tümörlerde daha belirgin olabilmektedir(42).

Yapılan bir çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası SUV değeriinde %35 ve üzerindeki azalmanın iyi yanıtı belirlemede %100 duyarlılık, %67 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (30,42,43).

Sarkomalar yüksek F-18-fluorodeoksiglukoz (FDG) afinitesine sahip olduğundan, yumuşak doku sarkomalarında da diğer malign tümörlerde olduğu gibi ilk tanı, biyopsi yerinin saptanması, evrelendirme, yeniden evrelendirme, gradeleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlanması endikasyonları için FDG-PET kullanılabilmektedir.

4.7 BİYOPSİ

Biyopsi, “bios” ve “opsis” kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Bios, yaşam; opsis bakış anlamında olup, biyopsi “yaşama bakış” olarak değerlendirilir. Daha önceden bahsedilen algoritmanın ışığında, tanıda şüphe varsa veya daha ileri tedaviler düşünülüyorsa, tümörün tipini belirlemek ve tedaviyi planlamak için biyopsi planlanmalıdır (44).

Biyopsi, birçok hasta ve cerrah tarafınca basit, kolay ve riski düşük bir işlem olarak algılanmaktadır ancak biyopsinin uygun lokalizasyondan, uygun teknik ile kemik tümörü ile ilgilenen ortopedist tarafından yeterli parça alınarak tam bir planlama ile yapılması hastanın prognozunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Biyopsinin tümörün definitif tedavisinin yapılacağı merkezde yapılması önemlidir (45).

Biyopsi kuralları bilinmeden olası malign tümörden alınan biyopsi, yumuşak dokuları kontamine edebilir, bu işlem sonrasında uygulanacak ekstremita koruyucu

cerrahide tüm kontamine dokuların çıkarılma zorunluluğu nedeniyle, nihai cerrahi sonrası yara kapama zorluklarına veya amputasyon yapılmasına neden olabilir (46,47).

Biyopsilerin, lezyon için uygun alandan, anatomik girişlere uygun olarak yapılması, başarılı biyopsi ile amputasyon arasında değişen skalada bir sonuca yol açabilmektedir (48).

Uygun olmayan biyopsi teknikleriyle alınan biyopsilerde komplikasyon oranı Enneking ve ark tarafından %20 olarak bildirilmiştir. Hastaların yara yeri probleminin %20'den fazla olduğunu, tanıda %8 hata oluştuğunu ve hastaların yapılan yanlışlar yüzünden %5 yanlış amputasyon kararı alınabileceği bildirilmiştir (49).

Tüm biyopsilerde, lezyona en kısa yoldan, tek giriş deliğinden, birden fazla noktadan biyopsi almak gereklidir. İlave olarak, giriş noktasının esas tedavi yapılacak olan insizyonun üzerinde olması, eklem kapsülünden geçilmemesi, tümör delinip karşı kompartmana geçilmemesi, tek bir kas içerisinden geçilmesi (intrakompartmantal), nörovasküler yapılara yakın olunmaması, bu yapılar olası yakınlıkta MR, Ultrasonografi (USG) ve BT yardımıyla ve muhakkak yeterli miktarda biyopsi almak gereklidir(50). Tanısal niteliği olan materyal alındığından emin olmak için, ameliyat esnasında frozen gönderilebilir, frozen sonucu radyolojik ve klinik tanıyı destekliyorsa, nihai tedavi hemen yapılabilir. Ancak uyumsuzluk veya şüphe söz konusu ise kesin tanı beklenmelidir (51).

Hangi biyopsi türünün uygulanacağı deneyimli ekip tarafından, multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Alınan materyal tercihen %10 formalin içerisinde, eğer temin edilemiyorsa serum fizyolojik içerisinde patoloğa, hastanın tüm radyolojik

tetkikleri ile gönderilmelidir. Materyal gönderme kâğıdına hastanın adı soyadı, yaşı cinsiyeti, tarih, materyalin alınma yöntemi, sorumlu cerrahın ismi, kısa klinik öykü ve açıklama mutlaka yazılması gereken bazal bilgilerdir (52).

İnsizyonun olmasına göre kapalı ve açık biyopsi iki esas biyopsi şeklidir.

4.7.1.Kapalı biyopsi

İnsizyon yapılmadan, palpe edilen yumuşak doku kitlelerinden yapılan biyopsi çeşitidir. Kapalı biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core needle (true-cut ya da jamshidi) biyopsi olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 4).

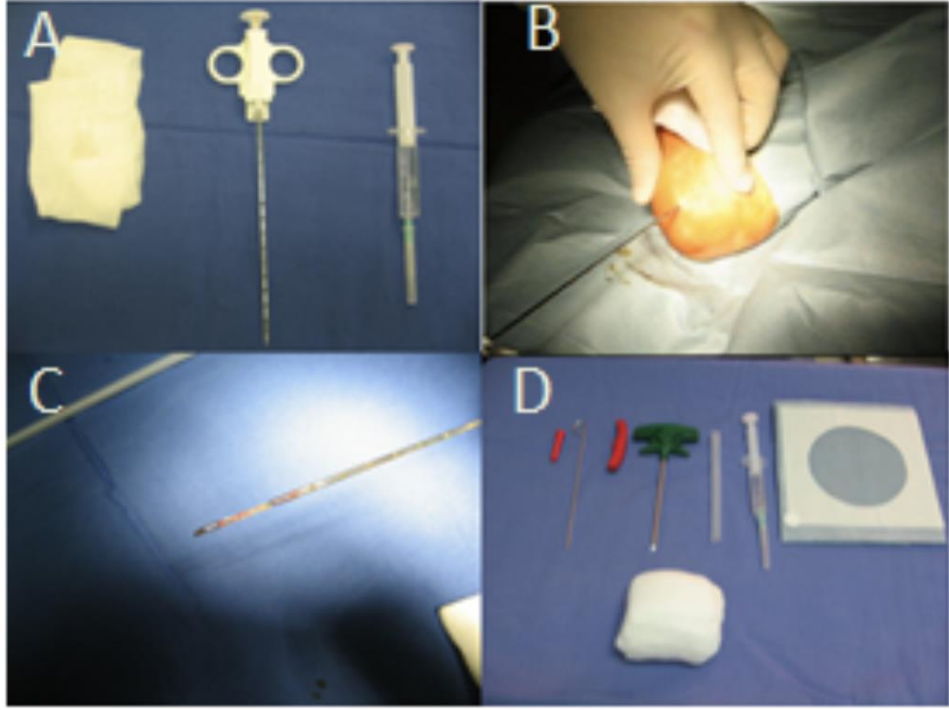
İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ucuz, hızlı, lokal anesteziyle yapılan minimal invaziv bir işlemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi 0.7 mm çaplı ince bir iğne ile uygulanabilir. Tanısal güvenilirliği tecrübeli merkezlerde %96 civarındadır.

Dezavantajı az miktarda hücre incelendiği için sağlıklı bir tanıya götürebilmesidir.

Jam-shidi biyopsiden tanı değeri daha düşük olup yüksek grade malign tümör ve metastazlarda tanısal doğruluk daha yüksek iken benign tümörlerde tanı değeri daha düşüktür (53).

Jam-shidi biyopsisi lokal veya genel anestezi ile uygulanabilir. 2-3 mm çaplı iki veya üç hücre sütununun alınmasını sağlar.

Kapalı biyopsinin avantajı lokal anestezi ile hastanede kalmaya gerek kalmadan uygulanabilir, bu yüzden ekonomiktir. Daha minimal invaziftir ve düşük cerrahi komplikasyon riski mevcuttur. Usullerine uygun tek kompartman içinden yapılırsa çevre doku kontaminasyon ihtimali açık biyopsiye göre daha azdır. Yara iyileşme sorunu daha azdır. Tanısal değeri açık biyopsiye çok yakındır. Vertebra, pelvis gibi anatomisi zor alanlarda kullanılabilir (54).



Şekil 4 - (a) Tru-cut biyopsi için gerekli aletler (b) Tru-cut biyopsi tekniği
(c)Biyopside alınan materyal (d) Jam-shidi biyopsi için gerekli aletler

Kapalı biyopsinin dezavantajı ise sınırlı dokuya ulaşabilmesi, küçük boyutta doku alınabilmesi, çoğu kez tümör alt tipi ve evre belirlenmesine olanak verme ihtimalinin az olmasıdır. Bu nedenle çok deneyimli patolog desteğine ihtiyaç duyulur ve definitif cerrahide biyopsi traktının kaybı meydana gelebilir. Ayrıca heterojen lezyonlarda kitleyi temsil etmeyen materyal alınması riski, yanlış tanıya götürebilir. Bu yüzden tru-cut biyopsi sonucunda tümör bulunmaması negatif açık biyopsiden daha az güven vericidir (55).

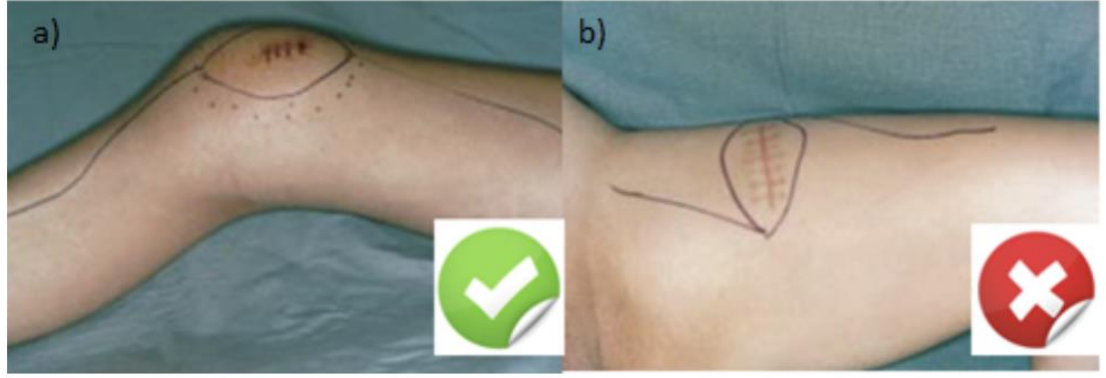
4.7.2.Açık biyopsi

İnsizyon yapılarak yapılan biyopsidir. İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi olmak üzere ikiye ayrılır. Tümöral dokudan bir kesit alınarak yapılan biyopsi insizyonel biyopsi, tümörün marjinal sınırlarıyla çıkarılması ise eksizyonel biyopsi olarak ifade edilir.

Genel kural olarak lezyon damar-sinir-tendona çok yakın olan ve 3 cm'den büyük lezyonlar için insizyonel biyopsi yapılmalı ve longitudinal insizyon kullanılmalıdır (56).

Biyopsi başlamadan önce ekstremitede kan boşaltılması esmarch bandajı kullanılmadan elevasyon ile sağlanmalıdır. Esmarch bandajının tümör yayılmasını sağladığı iddia edilmektedir ve operasyonda çok iyi hemostaz sağlanmalıdır. Tümör hücrelerinin hematomla yayılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır, kanama ihtimali varsa dren kullanılmalı, tüm katlar sıkı dikilmeli ve dren kullanılıyorsa insizyon içinden veya insizyonla aynı sınırdan çıkarılmalı, cilt dikişinde geniş uzantılı süturlar kullanılmamalıdır (57).

Kas iskelet sistemi tümörlerinde, toraks, sırt ve iliak kanat harici diğer tüm lokalizasyonlarda longitudinal insizyon kullanılması kuraldır (Şekil 5). Dirsek poplitea gibi kıvrımlarda, transvers/oblik segmente sahip longitudinal insizyon kullanılabilir (51). İnsizyon olabildiğince kısa olmalı, direkt yoldan tümöre dik olarak ulaşmalıdır (58).



Şekil 5 - Açık biyopsi insizyon şekli (A) insizyon bir sonraki ameliyat düşünülerek, longitudinal yapılmalı, (B) biyopsi transvers insizyon kullanılması olası malign tümörlerde geniş cilt kayıpları ve amputasyonlara neden olabilir

Cerrah tümürlü alana eldivenle değmemeli, kanamalı tamponları eliyle direkt tutmamalı, yaraya parmaklarını sokmamalı, kontamine aletler temiz sahalarda asla kullanılmamalıdır (59).

Kapalı biyopsi yöntemlerinden avantajı, daha büyük miktarda materyal alınabilmesi, böylece tanı kesinliği artması ve alt tiplendirme yapılabilirliğinin artmasıdır. Açık biyopsi, tanısal değeri en yüksek olan biyopsi türüdür (60).

Dezavantajları anestezi gerektirmesi, kapalı biyopsiye göre uzun sürmesi, kontaminasyon riski, enfeksiyon, hematoma gibi komplikasyonlardır.(61)

Eksizyonel biyopsi ise lezyonun bütün olarak tek operasyonla çıkarılmasıdır.

Malignite riski olmayan, 3cm'den küçük olan, cilt altı kitlelerde uygulanabilir.

Avantajı daha fazla materyal çıkarılmış olması nedeniyle tanı kesinliği artırılması ve benign olduğu düşünülen lezyonlarda tek işlemle tanı ve tedavi uygulanmış

olmasıdır. Büyük yumuşak doku lezyonlarına ve fasya derinine yerleşmiş lezyonlara eksizyonel biyopsi uygulanmamalıdır.

4.8.EVRELEME

Yumuşak doku sarkomlarında evreleme prognozu öngörmede ve tedaviyi planlamada yardımcıdır. Evrelendirme sistemleri neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçiminde, cerrahi tedavi yönteminin belirlenmesinde yol göstericidir.

Kas-iskelet sistemi neoplazmaları için bir evreleme sisteminin; lokal nüks ve uzak metastaz gibi önemli prognostik faktörleri, cerrahi tedavi için önemli aşamaları belirlemede, yardımcı tedaviler için guidline oluşturmada yardımcı olması amaçlanır. Kas- iskelet sistemi tümörleri için aşağıdaki evrelendirme sistemleri en sık kullanılan sistemlerdir:

Enneking Evreleme Sistemi

Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) 1980 yılında W.Enneking'in Florida Üniversitesi'nden alınan verilerini temel alan bir evreleme sistemini oluşturmuştur(20)

Bu evreleme sistemi özellikle ekstremiteler yerleşimli olan tümörlerde oldukça kullanışlı olmuştur. Bu evreleme sistemi kitlenin kitlenin büyüklüğünden daha çok etrafındaki doğal bariyerlerle (*muskuloskeletal kompartmanlar*) olan ilişkisi ile ilgilenir (62).

Low-grade tümörler evre I olarak high-grade tümörlerse evre II olarak değerlendirilir (tablo 2). Anatomik bariyerlere olan ilişkisine göre ise intrakompartmantal ve ekstrakompartmantal olarak alt tiplere ayrılır. Uzak metastaz varlığında tümör evre III olarak değerlendirilir. (tablo3)

Tablo 2 MSTS cerrahi evrelendirme sistemi

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

Tablo 3 Enneking(MSTS) evrelem sistemi

MSTS EVRESİ	Cerrahi evre (G)	Lokalizasyon(T)	Metastaz(M)
Benign tümörler			
Evre 1 latent	G0	T0	M0
Evre 2 aktif	G0	T0	M0
Evre 3 agresif	G0	T1,2	M0
Malign tümörler			
Evre 1(düşük evre)			
A:intrakompartmanal	G1	T1	M0
B:ekstrakompartmanal	G1	T2	M0
Evre 2(yüksek evre)			
A:intrakompartmanal	G2	T1	M0
B:ekstrakompartmanal	G2	T2	M0
Evre 3(Metastatik evre)			
A: İntrakompartmantal	G1,2	T1	M1
B: Ekstrakompartmantal	G1,2	T2	M1

AJCC Evreleme Sistemi

American Joint Committee for Cancer (AJCC) 1977 yılında ilk kılavuzunu yayınlamıştır . 2017 yılında ise 8. Kılavuz (AJCC 8) yayınlanmış olup (tablo4) önceki kılavuzlarda olduğu gibi, TNM evreleme sistemini temel almakla beraber lenfatik yayılımı da evre IV kabul ederek bu sistemden ayrılmaktadır. (63) Tümörün derin veya yüzeysel yerleşimi olup olmaması tümör tanımından çıkarılmış ama tümör boyutu da detaylandırılmıştır (64,65).

Tablo 4 AJCC Evreleme Sistemi

Primer Tümör Tanımı(T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	Tümör en geniş yerinde ≤ 5 cm
T2	Tümör en geniş yerinde > 5 cm veya ≤ 10 cm
T3	Tümör en geniş yerinde > 10 cm veya ≤ 15 cm
T4	Tümör en geniş yerinde > 15 cm
Bölgesel Lenf Nodu(N)	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ya da bilinmiyor
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz Tanımı(M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Derecelendirme(G)(FNCLCC derecelendirme sistemi baz alınır)				
GX			Derece değ�erlendirilemedi	
G1			Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 2,3	
G2			Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 4,5	
G3			Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 6,7,8	
AJCC prognostik evre grupları				
IA	T1	N0	M0	G1,GX
IB	T2,T3,T4	N0	M0	G1,GX
II	T1	N0	M0	G2,G3
IIIA	T2	N0	M0	G2,G3
IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3
IV	Herhangi T	N1	M0	Herhangi G
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi G

FNCLCC Derecelendirme Sistemi

FNCLCC (Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer)

derecelendirme sisteminde tümör hücrelerinin diferansiasyonuna, mitoz sayısına ve nekroz oranına göre tümör derecesi belirlenir (Tablo 5)

Tablo 5 FNLCC Derecelendirme Sistemi

Tümör Diferansiasyonu Skoru Skor 1: Normal erişkin mezenkimal dokuya çok benzeyen sarkomlar Skor 2: Histolojik tiplendirme yapılabilen sarkomlar Skor 3: Embriyonel ve diferansiye edilemeyen sarkomlar
Mitoz Sayısı Skoru Skor 1: 0-9 mitoz her 1,7 mm ² de Skor 2: 10-19 mitoz her 1,7 mm ² de Skor 3: 20'den fazla mitoz her 1,7 mm ² de
Tümör Nekroz Skoru Skor 0: Nekroz yok Skor 1: <%50 nekroz Skor 2: >%50 nekroz
Histolojik Grade Grade 1: Toplam skor 2,3 Grade 2: Toplam skor 4,5 Grade 3: Toplam skor 6,7,8

Histopatolojik Sınıflama

Sarkomların ayırıcı tanısında; makroskopik, mikroskopik, immunohistokimyasal, sitogenetik, elektron mikroskobu ve diğer moleküler çalışmalar sonucunda elde edilen veriler kullanılır. Sarkomlar histolojik olarak derecelendirilir.

2020 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. kılavuzda YDS'leri diferansiyasyonlarına göre 11 gruba, davranışlarına göre ise, benign intermediate(lokal agresif) malign tümörler olarak 3 alt gruba ayrılmıştır.

Tablo 6 DSÖ 2020 yılı malign yumuşak doku tümörleri sınıflaması

Yağ Dokusu Kökenli Tümörler	İyi diferansiye liposarkom Dedifferansiye liposarkom Miksoid liposarkom Pleomorfik liposarkom Miksoid pleomorfik liposarkom
Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler	Erişkin Fibrosarkom Miksofibrosarkom Düşük Dereceli Fibromiksoid Sarkom Sklerozan Epiteloid Fibrosarkom Malign Soliter Fibröz Tümör
Fibrohistiositik tümörler	Malign Diffüz Tenosinoviyal Dev Hücreli Tümör
Vasküler Tümörler	Epiteloid hemanjiyendoeliom Anjiosarkom (yumuşak dokunun)
Perivasküler tümörler	Malign Glomus Tümörü Malign Miyoperisitom
Düz Kas Tümörleri	Leiomyosarkom
Çizgili Kas Tümörleri	Embriyonel rabdomiyosarkom Alveoler rabdomiyosarkom Pleomorfik rabdomiyosarkom İgşi hücreli/sklerozan rabdomiyosarkom Ektomezenkioma
Gastrointestinal stromal tümörler	Malign Gastrointestinal stromal tümör
Kondroosseöz Tümörler	Mezenkimal Kondrosarkom Kemik Dışı Osteosarkom
Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri	Malign periferik sinir kılıfı tümörü Melanotic malign periferik sinir kılıfı tümörü

	Malign perinöroma Malign granüler hücreli tümör
Belirsiz Farklılaşma Gösteren Tümörler	Sinovyal sarkom Epiteloid sarkom Alveoler soft part sarkom Yumuşak dokunun berrak hücreli sarkomu Ekstraskletal miksoid kondrosarkom Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör Rabdoid tümör Malign perivasküler epiteloid tümör İntimal sarkom Malign ossifiye fibromiksoid tümör Andiferansiye sarkom Andiferansiye içsi hücreli sarkom Andiferansiye pleomorfik sarkom Andiferansiye yuvarlak hücreli sarkom

4.9.Sık Görülen yumuşak doku sarkomları

Andiferansiye Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz Histiyositom)

"MFH", muhtemelen karışık bir histiositik ve fibroblastik soydan türetilen bir grup lezyonu tanımlamak için 1960'larda tanıtıldı (66,67).

Pleomorfik Sarkomlar yetişkin yumuşak doku sarkomlarının en sık görülen alt tipi olup tüm sarkomların yaklaşık %20'si kadarını oluşturmaktadır. Anigomatoid , dev hücreli, inflamatuvar, miksoid varyantları mevcuttur. Undiferansiye pleomorfik sarkom erişkinlerde görülen tümör olup, daha çok 60-70 yaşlarında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. En sık ekstremitelerin derin yumuşak dokularında görülmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilir. Başvuru sırasında hastalarda %5 metastaz görülür. Tümör %90 oranında fasya altında (*derin*), %10 oranında fasya üstünde (*yüzeyssel*) yerleşimlidir (59,68). Kötü prognozlu yumuşak doku

sarkomlarından olup ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %52 olarak bildirilmiştir (69,70).

Liposarkom

Pleomorfik sarkomlardan sonra en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup, YDS lerin %20'sini oluşturur. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte en sık erişkinlerde ve 50-70 yaşları arasında görülmektedir. Liposarkomlar en sık uyluk yerleşimlidirler. (70). Hastalar genellikle ekstremitelerin proksimalinde, derin yerleşimli, ağrısız kitle yakınması ile başvururlar. İyi diferansiye, dediferansiye, miksoid, pleomorfik ve yuvarlak hücreli alt tipleri vardır. Dediferansiye ve pleomorfik liposarkomda olguların 5 yıllık genel sağkalım oranı %50 iken iyi diferansiye liposarkom için bu oran %84 olarak bildirilmiştir (70).

Fibrosarkom

Fibrosarkomlar fibroblast ve kollajen liflerin oluşan fibröz doku açısından zengin malign yumuşak doku tümörleridir. Her yaşta görülebilmesine rağmen, en sık 40-60 yaş aralığında görülmektedir. Hastalar çoğunlukla ekstremitelerin proksimalinde, derin yerleşimli, ağrısız kitle ile başvururlar. Fibrosarkom olgularında, sinir invazyonu olduğu zaman ağrı görülür. Yanık skarları ve radyasyon zemininde gelişen fibrotik doku, fibrosarkom gelişmesi açısından risklidir. Fibrosarkomlar yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %8-10 kadarını oluştururlar. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %60 civarındadır (70).

Leiomyosarkom

Düz kas hücresinden köken alan leiomyosarkomlar, yumuşak doku sarkomlarının %5-10 kadarını oluşturmaktadırlar. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte ortalama görülme yaşı 65'tir. İç organlarda görülen tipine viseral tip, yumuşak dokularda

görülen tipine ise non-viseral tip denir. İç organ düz kaslarından gelişen derin LMS'ler sıklıkla metastaz yapar. Vakaların yaklaşık %50'si retroperitoneal ve abdominal yerleşimli LMS'dır. Non-viseral leiomyosarkomların en sık yerleşim yeri uyluk bölgesi olup, 10 yıllık sağkalımının %50 olduğu bildirilmiştir (71).

Rabdomiyosarkom

RMS olgunlaşmamış çizgili kaslarından köken alan oldukça malign mezenkimal tümördür. Çocuklarda ve adolesanlarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Tüm pediatrik kanserlerin %5'ini, YDS'lerinin ise yarısı oluşturur. Vakaların 2/3'sini 6 yaş altı çocuklar oluşturur.

Alveolar, embriyonel, pleomorfik ve miks olmak üzere 4 tipi vardır. Alveolar tipi prognozu en kötü olandır

Rabdomiyosarkomun yaklaşık %40'ı baş ve boyun bölgesinden, %20'si genitoüriner bölgelerden, %20'si ekstremitelerden ve %20'si diğer bölgelerde görülür.

Baş ve boyun bölgesindeki rabdomiyosarkom olgularının 5 yıllık genel sağkalım oranının %91.3 olduğu bildirilmiştir. Ekstremiteler yerleşimli olgularda 10 yıllık sağkalım %62'dir ve lenf nodu tutulumu kötü prognostik faktördür. (72,73)

Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkom nadir görülen ancak oldukça malign bir yumuşak doku sarkomu türüdür. Sinovyal sarkom, tüm YDS'nin %5-10'unu oluşturur (70-74). Diğer YDS ile karşılaştırıldığında, Sinovyal Sarkom nispeten kemoterapiye daha iyi cevap verir. En yüksek insidans 30'lu yaşlardır ve sıklıkla ekstremitelerde görülür (75). Adına rağmen Sinovyal Sarkom ne sinovyumdan kaynaklanır ne de sinovyal belirteçleri ifade eder (76). Sinovyal Sarkom başlangıçta hem epitelyal hem de tek tip iğsi hücre

bileşenlerinden oluşan bifazik bir neoplazm olarak tanımlanmıştır. Sinovyal sarkom için iyi belirlenmiş risk faktörleri yoktur, ancak hastalık kromozomal translokasyon t(X;18) (p11;q11) ile ilişkilidir. Histolojik olarak monofazik (%55), bifazik (%35) ve kötü diferansiye (%5) olmak üzere 3 tipi vardır. Vakaların yaklaşık olarak %50'sinde metastaz meydana gelir ve çocuklarda yaşlılara nispeten prognoz daha iyidir. Tüm SS için 5 yıllık genel sağkalım %60,5'tir.

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin periferik sinirlerden kaynaklandığına veya periferik sinir farklılaşması gösterdiğine inanılmaktadır. MPSKT oldukça agresif bir tümör olup tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık olarak %10'u oluşturmaktadır. MPSKT nörofibromatozis tip 1 de görülen iyi huylu bir tümör olan öncü pleksiform nörofibromadan kaynaklanabilir. Sporadik MPSKT için ortalama yaş 30 ila 60 yıl arasındadır. NF1 ile ilişkili MPSKT için ortalama yaş ise 20-40 yaş arasındadır. NF1'li hasta popülasyonunda MPSKT'nün yaşam boyu görülme riskinin %8-%13 olduğu tahmin ediliyor (77).5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık olarak %50 civarlarındadır. Tanı anında büyük tümör boyutu (tipik olarak >5 cm) en önemli kötü prognostik faktördür (78-80).

Hastalar ağrı, güçsüzlük veya parestezi gibi lokal nörolojik semptomlara neden olabilen hızla büyüyen bir kitle ile başvururlar. Genellikle ilk başvuru anında kitlenin boyutu 5 cm'den büyüktür ve hastaların %50'sine kadar akciğer metastazı vardır. En yaygın tutulum yerleri, başta siyatik sinir olmak üzere ekstremiteler, pelvisteki sinir kökleri ve demetleridir (81).

4.10.Tedavi

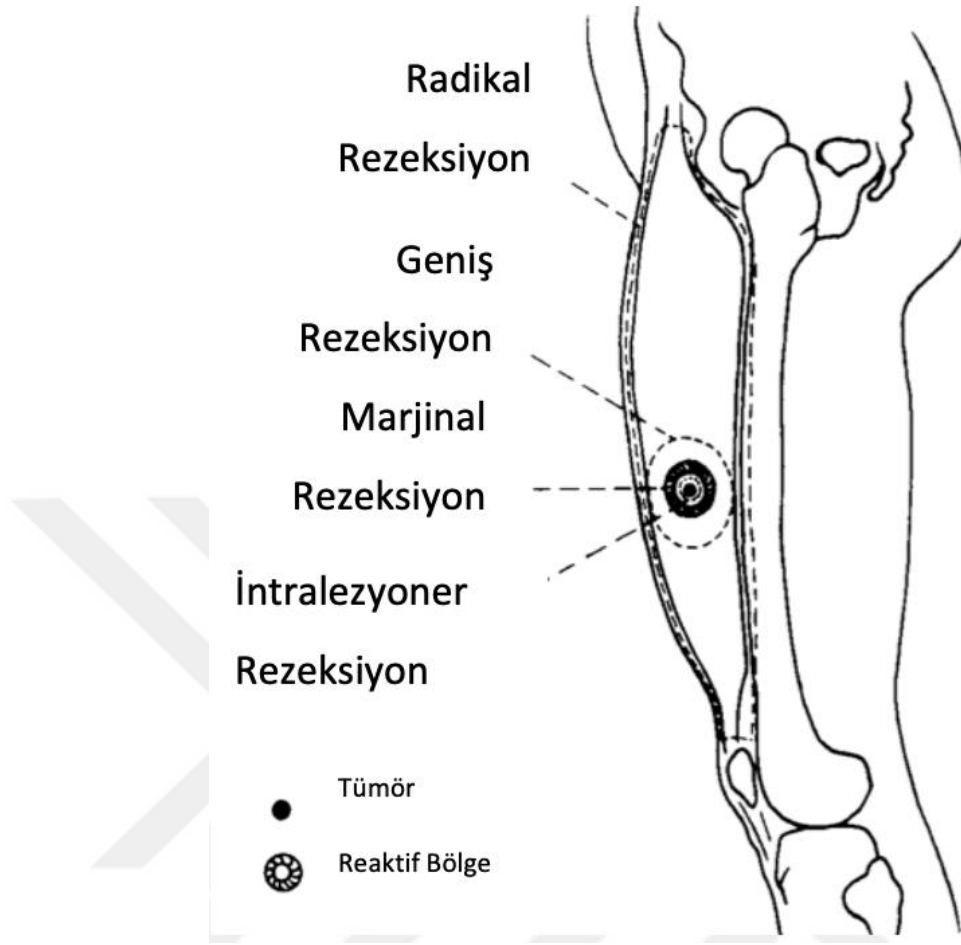
Yumuşak doku sarkomları nadir tümörler olmakla beraber klinik olarak geç tanı konulması nedeniyle toplumsal ciddi bir sağlık problemi oluşturur. İlk semptom genellikle ağrısız bir şişlik olduğundan hastalar hekime geç başvururlar. Tümör ne kadar küçük ve ne kadar erken yakalanırsa cerrahi morbidite o kadar az, tedavi için başarı şansı da o kadar yüksek olacaktır. YDS'lerin lokalizasyonu dikkate alındığında %12 baş boyun, %10 gövde, %13 üst ekstremité, %65 alt ekstremitéde görülmektedir.

Heterojen bir grup olan YDS'lerde tedavi yöntemleri cerrahi, cerrahi ve postoperatif radyoterapi, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapiyi sonrası cerrahi şeklinde gruplandırılabilir. YDS'lerde tedavi, lokal tümör kontrolü, sistemik ve lokal metastazların önlenmesi ve şifanın elde edilmesi amaçlanmalıdır.

4.10.1.Cerrahi Tedavi

Yumuşak doku sarkomlarının primer tedavi şekli cerrahidir.1970'li yıllara kadar ekstremité YDS'lerde amputasyon ön plandayken, adjuvan tedavilerin cerrahi ile beraber kullanılması ve rekonstruktif cerrahinin gelişimi ile ekstremité koruyucu cerrahi daha ön plana çıkmaktadır(82). Yumuşak doku sarkomlarının cerrahi eksizyonu sonucunda fonksiyonel bir ekstremité elde edilemeyecekse bedeli ne kadar ağır olursa olsun amputasyon olasılığı çok iyi değerlendirilmelidir. Cerrahide erişilmesi gereken tümörsüz sınır adele için 0,5-1 cm, kemik periost için 0,5-1 cm , yağ dokusu, derin fasya, sinovya için 2-4 cm oldukça güvenilir bariyerler olup sınırdan taviz verilmemelidir.

Cerrahi Eksizyon yöntemleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır. (Şekil 6,7)



Şekil 6 Cerrahi Prosedürler W. F. Enneking 1980

Intralezyoner eksizyon

Disseksiyonun doğrudan tümörün içinden geçtiği, tümör bütünlüğünün bozulduğu bir cerrahi prosedürdür. Çoğunlukla benign tümörlerde kullanılan bir yöntem olsa da ,malign tümörlerde genellikle açık biyopsi yapılırken tümör yükünü azaltmak için palyatif amaçlı kullanılmaktadır. İntralezyoner eksizyon Malign mezenkimal tümörlerde asla küretatif bir yöntem değildir ve intralezyoner cerrahi sonrası %100 lokal nüks görülmektedir.

Marjinal eksizyon

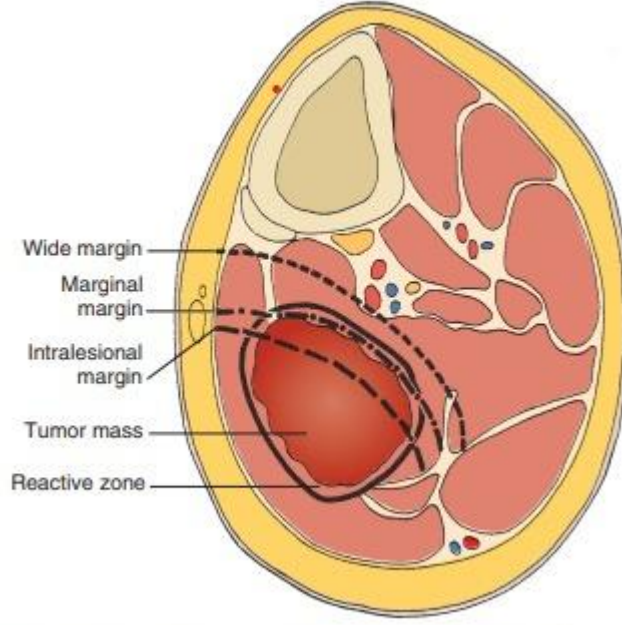
Bu yöntemde rezeksiyon sınırı tümörün reaktif bölgesinden geçer ve tümör dokusunun satellit lezyonlarını içerir. Marjinal eksizyon çoğunlukla benign kitle eksizyonlarında ve eksizyonel biyopside tercih edilse de bazen palyatif amaçlı malign tümörlerde de kullanılmaktadır. Malign mezenşimal tümörlerde Marjinal rezeksiyon sonrası lokal nüks oranı %25-%50 arasındadır.

Geniş eksizyon

Malign tümörlerde en sık kullanılan yöntem olup, psödokapsül ve reaktif bölgenin etrafında bir miktar sağlıklı tümörsüz doku bırakılarak diseksiyon yapılır. Geniş eksizyon yönteminde görüntüleme ile saptanmayan skip metastazlar geride bırakılabilir. Geniş eksizyon sonrası lokal nüks %10 civarlarındadır.

Radikal rezeksiyon

Tümörün tamamının tümörün bulunduğu kompartmanla beraber çıkarıldığı cerrahi prosedürdür. Radikal rezeksiyon sonrası görüntüleme yöntemleri ile saptanmayan skip lezyonlarda eksize edildiğinden lokal nüks oranını en aza indiren cerrahi yöntemdir.



Şekil 7. Cerrahi sınırların tipleri (Soft tissue tumors:diagnosis,evaluation and management,Am Acad Orthop Surg 2:2009)

4.10.2.Radyoterapi

Radyoterapinin cerrahi ile birlikteliği ekstremitte koruyucu tedavinin esası olup, amputasyon oranlarını %50'lerden %5'in altına indirmiştir (83). Yapılan çalışmalarda radyoterapinin yüksek gradeli sarkomlarda lokal kontrol yanında sağkalımı da artırdığı ortaya konulmuştur(84).

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

Preoperatif(Neo-adjuvan) Radyoterapi

Preoperatif radyoterapi tümörün rezektabilitesini arttırmak ve operasyon sırasında oluşabilecek mikroskobik ekilmeleri önlemek amacıyla yapılmaktadır. Özellikle büyüklüğü nedeni ile temiz sınırlarla eksizyonu zor olan ve damar sinir paketi ile yakın ilişkisi olan tümörlerde tercih edilmektedir. Preoperatif radyoterapi sonrasında sarkom kitlesinin boyutu küçülmese bile etrafındaki psödokapsülün kalınlaşması ve fibröz dokuya dönüşmesi ile rezeksiyonu daha kolay hale gelir. Preoperatif radyoterapiden sonra 3-6 hafta beklenerek operasyon gerçekleştirilir (85). Preoperatif RT alanlarda postoperatif alanlara kıyasla lokal rekürrens ve genel sağkalım üzerine daha etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur(86,87).

Doz 50 Gy konvansiyonel verilmekte olup cerrahi sınırda mikroskobik pozitiflik saptanırsa postoperatif olarak ilave 16-18 Gy boost dozu verilmesi gerekmektedir.

Preoperatif RT sonrası yara iyileşmesindeki gecikme, geç dönemde oluşabilecek dolaşım sorunları gibi komplikasyonlar görülmektedir. Üst ekstremitelere uygulanan RT'lerde brakial plexus dozlarının ve erkek hastalarda alt ekstremitelere uygulanan RT'lerde ise testis korunmasının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İntraoperatif Radyoterapi (Brakiterapi)

Sarkomalarda tümör yatağı radyoterapisi, cerrahi sırasında yerleştirilen kateterler kullanılarak uygulanmaktadır. İntraoperatif radyoterapi, özellikle tümör yatağı boost tedavisi için preoperatif RT almış hastalara uygulanmakta ve sıklıkla 10-15 Gy arasında değişen dozlar verilmektedir.

Postoperatif(Adjuvan) Radyoterapi

Operasyondan sonra uygulanan radyoterapinin en geç 8 hafta içinde yara iyileşmesi tamamlanır tamamlanmaz uygulanmalıdır. 8 hafta sonrası tümör hücreleri çoğalabilmekte ve fibrozis nedeniyle doku kanlanması bozulduğundan RT yararlanımı azalmaktadır. Greft uygulanan hastalarda 3 hafta kadar greftin kanlanmasının olgunlaşması için beklenmelidir(88).

Postoperatif RT operasyon yatağı dren yerleri ve insizyon hattı da dahil olmak üzere geniş sahayı kapladığından daha yüksek doz ışınlama yapılması gerekmekte olup önerilen doz 60-70 Gy'dır. Postoperatif RT'nin geç toksisite riski daha yüksek olup doku fibrozu nedeniyle dolaşım sorunları yaşanabilmektedir.

4.10.3.Kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi çok başarılı olmamakla birlikte, rezektabl vakalarda neoadjuvan olarak ,ekstremit sarkomlarında adjuvan olarak ve rezektabl olmayan-metastatik vakalarda ise palyatif olarak önerilebilmektedir. Ekstremit yerleşimli sarkomlar sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadırlar. Metastazlara yönelik cerrahiler uygulanan vakalarda bile 5 yıllık sağkalım yaklaşık %25'tir.

Ewing Sarkomu/Rhabdomyosarkom gibi pediatrik sarkomlar ile erişkin yaşta görülen sinovyal sarkom/Miksoid round cell liposarkomlarda metastatik hastalık tedavisinde Kemoterapinin etkili olduğu görülmüştür. Doksorubisin yanıt oranı tüm sarkomlarda %20-%30, özellikle sinovyal sarkomlarda daha etkili olan İfosfamidin yanıt oranı ise tüm sarkomlarda %18'dir(89). Doksorubisin+ifosfamid kombinasyonu, sağkalım açısından tek ajan doksorubisine üstünlüğü görülmemekle birlikte bu kombinasyon sadece hızlı yanıt gerektiren tümörlerde önerilmektedir.

Adjuvan KT tedavisi sonrası kısa dönemde sağkalımın olumlu yönde etkilendiği ancak uzun dönemde sağkalımın değişmediği bilinmektedir (90).

Kısaca özetlemek gerekirse, düşük grade yumuşak doku sarkomlarında cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Ancak cerrahi sınır pozitif gelen hastalara adjuvan radyoterapi eklenmesi gerekmektedir. Orta ve yüksek grade yumuşak doku sarkomlarına yaklaşım ise genel olarak üç farklı şekilde olabilir: Cerrahi tedavi ve sonrası adjuvan RT±KT, neoadjuvan RT sonrası cerrahi tedavi ve ardından adjuvan RT ± KT veya neoadjuvan KT sonrası cerrahi tedavi ve ardından adjuvan RT.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışmanın özellikleri

Çalışma tanımlayıcı ve retrospektif çalışma niteliğindedir. Çalışma, 2010 ile 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda uyuk bölgesi yumuşak doku sarkomu tanısı koyulmuş ve opere edilmiş hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler arasında 75 hastaya ulaşıldı. Çalışmanın dışlama kriterleri sonrasında 55 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Hastaların cerrahi öncesinde hesaplanan “Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA)” skoru analizlere dahil edildi. Tümörün tarafı ve hesaplanan tümör volümü kaydedildi. “Amerikan Kanseri Komitesi AJCC) evrelemesine göre tümörün evresi belirlendi. Hastaların patoloji raporlarında belirtilen tümör histolojileri değerlendirildi. Bunlara ek olarak hastalarda uygulanan cerrahinin tipi, cerrahi süresi, hastaların takip süresi, perioperatif dönemde aldıkları kemoterapi ve radyoterapi tedavileri, cerrahi sonrası nüks, metastaz ve mortalite gibi prognostik belirteçler çalışmada değerlendirildi.

Cerrahi sınır patolojiler tarafından kararlaştırıldı. Cerrahi sınırın belirlenmesinde numunenin gross incelemesi sonrasında dış yüzeyi boyandıktan sonra

boyalı yüze dik olacak şekilde numune kesilmiş ve mikroskopik incelemede tümör ve boyalı taraf arasındaki mesafe ölçülmüştü. Patoloji raporlarında bildirilen cerrahi sınır kaydedildi ve 1 mm ve altı olanlar ile 1mm üzeri olanlar şeklinde gruplandırıldı.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş üzeri hastalar
2. İzole uyluk bölgesinde yumuşak doku sarkomu olması
3. Çalışmaya katılıma gönüllü olmak

Çalışmanın dahil edilmeme kriterleri

1. Dış merkezde opere olan hastalar
2. 18 yaş altı hastalar
3. Nüks nedeniyle opere edilmiş hastalar

5.2.İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “*Bağımsız Gruplarda T testi*” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında “*Mann Whitney U testi*” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında “*Ki-kare testi*” ve “*Fisher Exact test*” kullanılarak değerlendirildi.

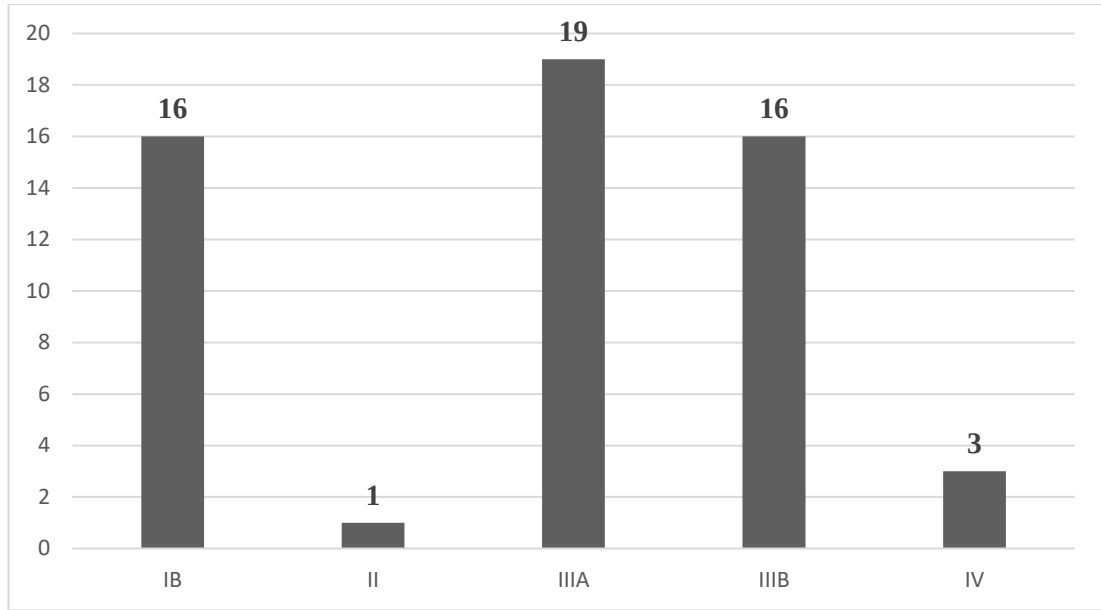
6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın yaş ortalaması $54,8 \pm 18,7$ yıl idi. (20-94 yaş). Hastaların kadın/erkek oranı 1/1,4 idi. Tümör volümü median 276 cm^3 'tü. Tablo 7'de hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik		Dağılım
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	$54,8 \pm 18,7$
Cinsiyet	<i>N (%)</i>	
Kadın		23 (41,8)
Erkek		32 (58,2)
Taraf	<i>N (%)</i>	
Sağ		22 (40)
Sol		31 (56,4)
Bilateral		2 (3,6)
ASA skoru	<i>N (%)</i>	
1		24 (43,6)
2		24 (43,6)
3		7 (12,7)
Tümör volümü (cm^3)	<i>Med (min-max)</i>	276 (16-4068)

AJCC evresi hastaların %29,1'inde (n=16) evre IB, %1,8'inde (n=1) evre II, %34,5'inde (n=19) evre IIIA, %29,1'inde (n=16) evre IIIB, %5,5'inde (n=3) evre IV'tü (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların AJCC evreleri

Hastalarda en sık izlenen yumuşak doku tümörleri sırasıyla pleomorfik sarkom (%21,8), liposarkom (%18,2) ve fusiform hücreli sarkom idi (%16,4). Tablo 8’de yumuşak doku tümörlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8. Yumuşak doku tümörleri ve dağılımı

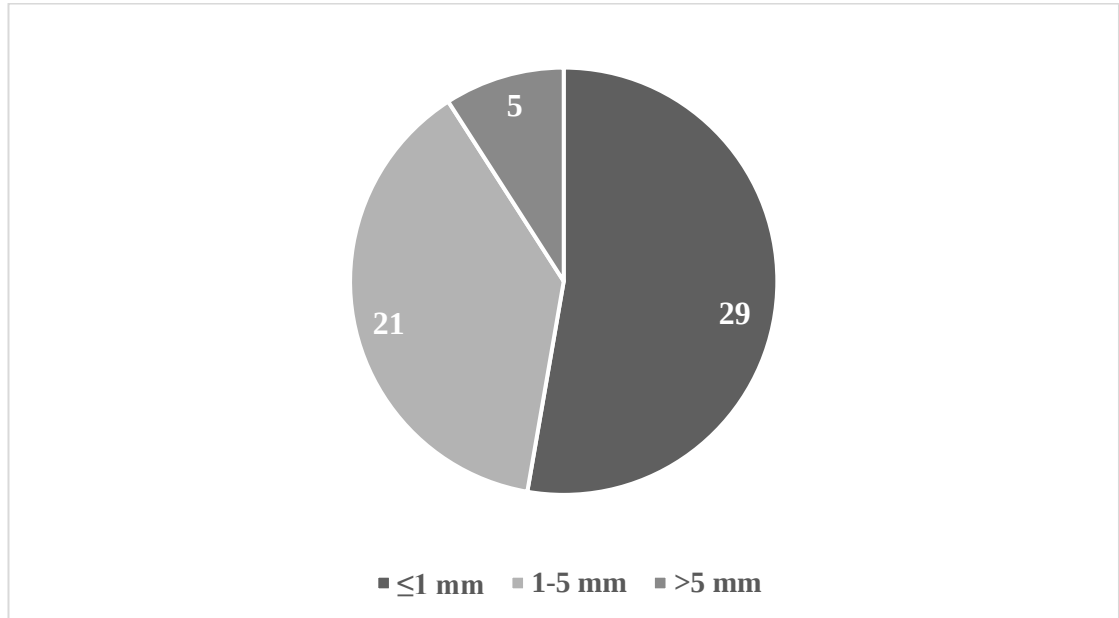
Özellik	Dağılım	
	Sayı	Yüzde
Pleomorfik sarkom	12	21,8
Liposarkom	10	18,2
Fusiform hücreli sarkom	9	16,4
Miksoid fibrosarkom	4	7,3
Sinoviyal sarkom	4	7,3
Clear cell sarkom	2	3,6
Hemanjiyoperiostoma	2	3,6
İğsi hücreli sarkom	2	3,6
Malign mezenkimal tümör	2	3,6
Miksoid liposarkom	2	3,6
Andiferansiye sarkom	1	1,8
Ewing sarkom	1	1,8
Leomiyosarkom	1	1,8
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	1	1,8
Pleomorfik rabdomiyosarkom	1	1,8
Rabdomiyosarkom	1	1,8

Cerrahi süre median 105 dk idi (25-365 dk aralığında). Hastalara uygulanan cerrahiler Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Uygulanan cerrahiler ve dağılımları

Özellik	Dağılım	
	Sayı	Yüzde
Geniş rezeksiyon	48	87,3
Marjinal ekzisyon	3	5,5
Geniş rezeksiyon + tümör protezi	2	3,6
Geniş rezeksiyon + ilioinguinal lenf nodu diseksiyonu	1	1,8
Tümör protezi + eklem rezeksiyonu	1	1,8

Cerrahi sınır hastaların %52,7’sinde (n=29) 1 mm ve altında, %47,3’ünde (n=26) 1 mm üzerindiydi (Şekil 9). Hastaların %38,2’sinde (n=21) cerrahi sınır 1-5 mm arasında, %9,1’inde (n=5) 5 mm üzerindiydi. Hastaların takip süresi median 20 ay idi (1-156 ay).



Şekil 9. Hastalarda cerrahi sınırlar ve dağılımı

Hastaların %76,4'ü (n=42) preoperatif radyoterapi alırken, %21,8'i (n=12) preoperatif kemoterapi almıştı. Postoperatif radyoterapi alanların oranı %16,4 (n=9) iken, %27,3'ü (n=15) postoperatif kemoterapi almıştı. Hastaların takipleri sırasında %14,5'inde (n=8) nüks, %38,2'sinde (n=21) metastaz izlenmişti. En sık metastaz bölgesi akciğer (%23,6) idi, hastaların %7,3'ünde takipleri sırasında multiple metastaz izlenmişti. Takipler sırasında hastaların %36,4'ü (n=20) kaybedilmişti.

Tablo 10. Hastaların perioperatif tedavileri ve prognozları

Özellik	Dağılım	
	Sayı	Yüzde
Preoperatif radyoterapi	42	76,4
Postoperatif radyoterapi	9	16,4
Preoperatif kemoterapi	12	21,8
Postoperatif kemoterapi	15	27,3
Nüks	8	14,5
Mortalite	20	36,4
Metastaz	21	38,2
Metastaz bölgesi		
Akciğer	13	23,6
Multiple	4	7,3
Kardiyak	1	1,8
Kemik	1	1,8
Malign plörezi	1	1,8
Vertebra	1	1,8

Hastaların AJCC evrelerine göre nüks metastaz ve mortalite oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların AJCC evrelerine göre nüks, metastaz ve mortalite oranları

		Evre I (n=16)	Evre II (n=1)	Evre III (n=19)	Evre IV (n=3)
Nüks	N(%)	0	1 (100)	4 (21,1)	1 (33,3)
Metastaz	N(%)	2 (12,5)	1 (100)	10 (52,6)	3 (100)
Mortalite	N(%)	2 (12,5)	1 (100)	6 (31,6)	3 (100)

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre cerrahi sınırın dağılımı analiz edildi. Ancak cerrahi sınır 1 mm ve altında olanlar ile 1mm üzerinde olanlar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Demografik ve klinik özelliklerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Özellik		Cerrahi sınır ≤1 mm (n=29)	Cerrahi sınır >1 mm (n=26)	p değeri
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	51,3 ± 17,2	58,8 ± 19,9	0,139 [†]
Cinsiyet	<i>N (%)</i>			0,944 ^{††}
Kadın		17 (58,6)	15 (57,7)	
Erkek		12 (41,4)	11 (42,3)	
Taraf	<i>N (%)</i>			0,661 ^{††}
Sağ		10 (34,5)	12 (46,2)	
Sol		18 (62,1)	13 (50)	
Bilateral		1 (3,4)	1 (3,8)	
ASA skoru	<i>N (%)</i>			0,125 ^{††}
1		16 (55,2)	8 (30,8)	
2		9 (31)	15 (57,7)	
3		4 (13,8)	3 (11,5)	
Tümör volümü (cm ³)	<i>Med (min-max)</i>	333 (20-3189)	163 (16-4068)	0,212 [*]
AJCC evre	<i>N (%)</i>			
IB		11 (37,9)	5 (19,2)	0,127 ^{††}
II		0	1 (3,8)	0,473 ^{**}
IIIA		9 (31)	10 (38,5)	0,563 ^{††}
IIIB		8 (27,6)	8 (30,8)	0,795 ^{††}
IV		1 (3,4)	2 (7,7)	0,598 ^{††}
Cerrahi süre (dk)	<i>Med (min-max)</i>	120 (25-310)	100 (30-365)	0,479 [*]
Takip süresi (ay)	<i>Med (min-max)</i>	22 (1-72)	18 (5-156)	0,910 [*]

[†]Bağımsız gruplarda *t* testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{*}Mann Whitney U testi, ^{**}Fisher Exact test

Hastaların tanılarına göre cerrahi sınırın dağılımı analiz edildi. En sık görülen tümör tiplerine göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör tiplerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Özellik	Cerrahi sınır ≤ 1 mm (n=29)	Cerrahi sınır >1 mm (n=26)	p değeri
	N(%)	N(%)	
Pleomorfik sarkom	5 (17,2)	7 (26,9)	0,385 [†]
Liposarkom	7 (24,1)	3 (11,5)	0,303 ^{††}
Fusiform hücreli sarkom	2 (6,9)	7 (26,9)	0,069 ^{††}

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların tedavi ve prognozlarına göre cerrahi sınırın dağılımı analiz edildi. Cerrahi sınır 1mm ve altında olan hastalar ile 1 mm üzerinde olan hastalar arasında tedavi ve prognoz açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi ve prognoz özelliklerine göre cerrahi sınırın dağılımı

Özellik		Cerrahi sınır ≤ 1 mm (n=29)	Cerrahi sınır >1 mm (n=26)	p değeri
Preoperatif radyoterapi	N(%)	23 (79,3)	19 (73,1)	0,587 [†]
Postoperatif radyoterapi	N(%)	6 (20,7)	3 (11,5)	0,475 ^{††}
Preoperatif kemoterapi	N(%)	5 (17,2)	7 (26,9)	0,385 [†]
Postoperatif kemoterapi	N(%)	6 (20,7)	9 (34,6)	0,247 [†]
Nüks	N(%)	3 (10,3)	5 (19,2)	0,455 ^{††}
Mortalite	N(%)	10 (34,5)	10 (38,5)	0,759 [†]
Metastaz	N(%)	11 (37,9)	10 (38,5)	0,968 [†]

^{††}Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre takipler sırasında izlenen nüks varlığının dağılımı analiz edildi, ancak nüks izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Demografik ve klinik özelliklerine göre nüks varlığının dağılımı

Özellik		Nüks (-) (n=47)	Nüks (+) (n=8)	p değeri
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	53,4 ± 18,8	63,0 ± 17,1	0,188 [†]
Cinsiyet	<i>N (%)</i>			0,120 ^{††}
Kadın		22 (46,8)	1 (12,5)	
Erkek		25 (53,2)	7 (87,5)	
Taraf	<i>N (%)</i>			0,241 ^{††}
Sağ		18 (38,3)	4 (50)	
Sol		28 (59,6)	3 (37,5)	
Bilateral		1 (2,1)	1 (12,5)	
ASA skoru	<i>N (%)</i>			0,132 ^{††}
1		22 (46,8)	2 (25)	
2		18 (38,3)	6 (75)	
3		7 (14,9)	0	
Tümör volümü (cm ³)	<i>Med (min-max)</i>	286 (17-4068)	161 (16-1534)	0,583 [*]
AJCC evre	<i>N (%)</i>			
IB		16 (34)	0	0,089 ^{**}
II		0	1 (12,5)	0,145 ^{**}
IIIA		15 (31,9)	4 (50)	0,426 ^{**}
IIIB		14 (29,8)	2 (25)	0,574 ^{**}
IV		2 (4,3)	1 (12,5)	0,382 ^{**}
Cerrahi süre (dk)	<i>Med (min-max)</i>	110 (25-365)	87 (35-250)	0,534 [*]
Takip süresi (ay)	<i>Med (min-max)</i>	18 (1-156)	24 (10-50)	0,670 [*]

[†]Bağımsız gruplarda *t* testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{*}Mann Whitney U testi, ^{**}Fisher Exact test

Nüks izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında tümör tiplerinin dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Tümör tiplerine göre nüks varlığının dağılımı

Özellik	Nüks (-) (n=47)	Nüks (+) (n=8)	p değeri
	N(%)	N(%)	
Pleomorfik sarkom	10 (21,3)	2 (25)	0,563 [†]
Liposarkom	10 (21,3)	0	0,326 [†]
Fusiform hücreli sarkom	6 (12,8)	3 (37,5)	0,113 [†]

[†]Fisher Exact test

Takipleri sırasında nüks izlenen hastalarda preoperatif kemoterapi (p=0,009), metastaz (p=0,001) ve mortalite (p=0,021) sıklığı nüks izlenmeyen hastalardan anlamlı derecede daha sıklı (Tablo 17)

Tablo 17. Tedavi ve prognoz özelliklerine göre nüks varlığının dağılımı

Özellik		Nüks (-) (n=47)	Nüks (+) (n=8)	p değeri
Preoperatif radyoterapi	N(%)	35 (74,5)	7 (87,5)	0,664 [†]
Postoperatif radyoterapi	N(%)	7 (14,9)	2 (25)	0,604 [†]
Preoperatif kemoterapi	N(%)	7 (14,9)	5 (62,5)	0,009[†]
Postoperatif kemoterapi	N(%)	11 (23,4)	4 (50)	0,193 [†]
Mortalite	N(%)	14 (29,8)	6 (75)	0,021[†]
Metastaz	N(%)	13 (27,7)	8 (100)	0,001[†]

[†]Fisher Exact test

Metastaz izlenen ve izlenmeyen hastalar demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Metastaz izlenen hastalarda erkek cinsiyet (p=0,033),

preoperatif değerlendirilen AJCC evrelerinden evre IV (p=0,023) sıklığı daha fazla iken, evre IB sıklığı (p=0,012) daha azdı (Tablo 18).

Tablo 18. Demografik ve klinik özelliklerine göre metastaz varlığının dağılımı

Özellik		Metastaz (-) (n=34)	Metastaz (+) (n=21)	p değeri
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	55,0 ± 18,7	54,5 ± 19,2	0,915 [†]
Cinsiyet	<i>N (%)</i>			0,033 ^{††}
Kadın		18 (52,9)	5 (23,8)	
Erkek		16 (47,1)	16 (76,2)	
Taraf	<i>N (%)</i>			0,089 ^{††}
Sağ		12 (35,3)	10 (47,6)	
Sol		22 (64,7)	9 (42,9)	
Bilateral		0	2 (9,5)	
ASA skoru	<i>N (%)</i>			0,575 ^{††}
1		16 (47,1)	8 (38,1)	
2		13 (38,2)	11 (52,4)	
3		5 (14,7)	2 (9,5)	
Tümör volümü (cm ³)	<i>Med (min-max)</i>	366 (17-3189)	193 (16-4068)	0,822 [*]
AJCC evre	<i>N (%)</i>			
IB		14 (41,2)	2 (9,5)	0,012 ^{††}
II		0	1 (4,8)	0,382 ^{**}
IIIA		9 (26,5)	10 (47,6)	0,109 ^{††}
IIIB		11 (32,4)	5 (23,8)	0,498 ^{††}
IV		0	3 (14,3)	0,023 ^{**}
Cerrahi süre (dk)	<i>Med (min-max)</i>	110 (30-310)	105 (25-365)	0,917 [*]
Takip süresi (ay)	<i>Med (min-max)</i>	16 (3,5-156)	24 (1-60)	0,914 [*]

[†]Bağımsız gruplarda *t* testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{*}Mann Whitney U testi, ^{**}Fisher Exact test

Tümör tiplerine göre metastaz sıklığı değerlendirildi, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Tümör tiplerine göre metastaz varlığının dağılımı

Özellik	Metastaz (-) (n=34)	Metastaz (+) (n=21)	p değeri
	N(%)	N(%)	
Pleomorfik sarkom	7 (20,6)	5 (23,8)	0,516 [†]
Liposarkom	8 (23,5)	2 (9,5)	0,287 [†]
Fusiform hücreli sarkom	5 (14,7)	4 (19)	0,719 [†]

[†]Fisher Exact test

Metastaz izlenen hastalarda postoperatif kemoterapi ($p<0,001$) ve mortalite sıklığı ($p<0,001$) metastaz izlenmeyenlere kıyasla daha fazla idi (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi ve prognoz özelliklerine göre metastaz varlığının dağılımı

Özellik		Metastaz (-) (n=34)	Metastaz (+) (n=21)	p değeri
Preoperatif radyoterapi	N(%)	26 (76,5)	16 (76,2)	0,614 [†]
Postoperatif radyoterapi	N(%)	5 (14,7)	4 (19)	0,719 [†]
Preoperatif kemoterapi	N(%)	5 (14,7)	7 (33,3)	0,177 [†]
Postoperatif kemoterapi	N(%)	3 (8,8)	12 (57,1)	<0,001[†]
Mortalite	N(%)	4 (11,8)	16 (76,2)	<0,001[†]

[†]Fisher Exact test

Hastaların demografi ve klinik özelliklerine göre mortalite sıklıkları analiz edildi. Kaybedilen hastaların yaş ortalaması sağkalanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,047$). Kaybedilen hastalarda evre IV sıklığı ($p=0,043$) daha fazla, evre IB sıklığı ($p=0,018$) daha az idi (Tablo 21).

Tablo 21. Demografik ve klinik özelliklerine göre mortalitenin dağılımı

Özellik		Mortalite (-) (n=35)	Mortalite (+) (n=20)	p değeri
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	51,0 ± 17,4	61,5 ± 19,7	0,047[†]
Cinsiyet	<i>N (%)</i>			0,179 ^{††}
Kadın		17 (48,6)	6 (30)	
Erkek		18 (51,4)	14 (70)	
Taraf	<i>N (%)</i>			0,056 ^{††}
Sağ		12 (34,3)	10 (50)	
Sol		23 (65,7)	8 (40)	
Bilateral		0	2 (10)	
ASA skoru	<i>N (%)</i>			0,889 ^{††}
1		16 (45,7)	8 (40)	
2		15 (42,9)	9 (45)	
3		4 (11,4)	3 (15)	
Tümör volümü (cm ³)	<i>Med (min-max)</i>			0,583 [*]
AJCC evre	<i>N (%)</i>			
IB		14 (40)	2 (10)	0,018^{††}
II		0	1 (5)	0,364 ^{**}
IIIA		13 (37,1)	6 (30)	0,592 ^{††}
IIIB		8 (22,9)	8 (40)	0,178 ^{††}
IV		0	3 (15)	0,043^{**}
Cerrahi süre (dk)	<i>Med (min-max)</i>	105 (25-310)	147 (30-365)	0,141 [*]
Takip süresi (ay)	<i>Med (min-max)</i>	22 (5-156)	12 (1-144)	0,214 [*]

[†]Bağımsız gruplarda *t* testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{*}Mann Whitney U testi, ^{**}Fisher Exact test

Tümör tiplerine göre mortalite sıklıkları anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo 22).

Tablo 22. Tümör tiplerine göre mortalite sıklığının dağılımı ve analizi

Özellik	Mortalite (-) (n=35)	Mortalite (+) (n=20)	p değeri
	N(%)	N(%)	
Pleomorfik sarkom	5 (14,3)	7 (35)	0,096 [†]
Liposarkom	9 (25,7)	1 (5)	0,075 [†]
Fusiform hücreli sarkom	5 (14,3)	4 (20)	0,709 [†]

[†]Fisher Exact test

Kaybedilen hastalarla sağkalanlar perioperatif tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldı. Postoperatif kemoterapi sıklığı kaybedilen hastalarda sağkalanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,026) (Tablo 23).

Tablo 23. Tedavi ve prognoz özelliklerine göre mortalitenin dağılımı ve analizi

Özellik		Mortalite (-) (n=35)	Mortalite (+) (n=20)	p değeri
Preoperatif radyoterapi	N(%)	27 (77,1)	15 (75)	0,553 ^{††}
Postoperatif radyoterapi	N(%)	5 (14,3)	4 (20)	0,709 ^{††}
Preoperatif kemoterapi	N(%)	7 (20)	5 (25)	0,740 ^{††}
Postoperatif kemoterapi	N(%)	6 (17,1)	9 (45)	0,026*

[†]Fisher Exact test, * Ki-kare testi

7.TARTIŞMA

Sarkomlar yumuşak doku veya kemikten köken alan heterojen mezenkimal malignitelerdir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilir, vücudun herhangi bir yerinde izlenebilir. Sarkomlar yetişkin tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. En sık izlenen sarkomlar yumuşak doku sarkomlarıdır ve genellikle ekstremitelerde görülür. Primer tedavi cerrahi olmasına rağmen, sarkomun kendisine veya tedaviye bağlı morbidite ve mortalite izlenebilmektedir. Geçmişte cerrahi ampütasyon şeklinde uygulanmaktayken, günümüzde ekstremit koruyucu cerrahi teknikler uygulanmaktadır. Bu şekilde kabul edilebilir düzeyde lokal kontrol ve sağ kalım oranları yakalanmaktadır. Cerrahi eksizyon primer tedavi olmasına ve kür şansı olmasına rağmen, tedaviden sonra rekürensler ve metastazlar izlenebilmektedir. Bu nedenle yeterli cerrahi sınırın ne olması gerektiği önem taşımaktadır (91). Pozitif cerrahi sınırın prognoz üzerindeki etkisi hakkında çok sayıda veri bulunmasına rağmen (92- 96), negatif cerrahi sınırdaki marjın mesafelerinin etkisi hakkında oldukça sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırın etkisini değerlendiren çalışmaların birçoğunda tüm vücuttaki ekstremit sarkomları değerlendirilirken çalışmamıza sadece uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomları dahil edilmiştir. Çalışmamızda negatif cerrahi sınır varlığında rezeksiyon marjinlerinin prognoz üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Cerrahi sınır ana bulgu

Çalışmamızda uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere edilen tüm hastalarda negatif cerrahi sınır elde edilmişti. Bununla birlikte negatif cerrahi sınır 1 mm ve altı olan hastalar ile 1 mm üzeri olan hastalar arasında nüks, metastaz ve mortalite açısından farklılık olmadığı izlendi. Bulgularımız negatif cerrahi sınır mesafesinin hastaların prognozu üzerinde belirgin etkisi olmadığı yönündeydi. Bu nedenle negatif cerrahi sınır varlığında, rezeksiyon marjinlerinin öneminin daha az olduğu söylenebilir. Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırla ilişkili daha önce çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Benzer çalışmalar

Çalışmamızda cerrahi sınırın nüks ve metastaz sıklığıyla ilişkili bulunmamasında bazı faktörler etkili olmuş olabilir. Yumuşak doku sarkomlarında

prognozla ilişkili çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler içerisinde kemoterapi, tümör histolojisi, tümörün evresi, tümörün çapı ve hasta ile ilişkili özellikler sayılabilir (97-99). Bu nedenle tüm faktörlerin bir arada değerlendirilmesi ile daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilir. Kim ve ark'ının (100) çalışmasında ekstremit ve gövde yumuşak doku sarkomu olan 150 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır: Radyoterapi alan cerrahi sınırı negatif olanlar ve radyoterapi alanlar ve cerrahi sınırı pozitif olanlar. İki grup karşılaştırıldığında ise sağ kalım açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu nedenle bulgularımıza benzer şekilde cerrahi sınırın sağ kalımla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak cerrahi sınırın ilişkisiz bulunmasında hastaların tedavisinde radyoterapi kullanılmasına bağlanmıştır. Radyoterapinin olumlu etkisi nedeniyle cerrahi sınırın sağ kalım üzerindeki etkisinin baskılandığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda da hastaların birçoğu radyoterapi ve kemoterapi almıştı. Cerrahi dışı tedaviler diğer çalışmalarda olduğu gibi cerrahi sınırın etkisinin gösterilmesini engellemiş olabilir. Bir diğer önemli bir neden ise çalışmamızdaki tüm hastalar cerrahi sınırı negatif hastalardan oluşmaktaydı. Çoğu çalışmada cerrahi sınır pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında prognoz açısından bir farklılık olduğu bildirilmiştir (101,102). Ancak cerrahi sınırı negatif hastalarda cerrahi sınır ölçümlerinin etkisi değerlendirilmemiştir. Harati ve ark'ının (103) yaptığı kapsamlı çalışmada 643 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar cerrahi sınırlarına göre mikroskopik olarak negatif sınır, mikroskopik olarak pozitif ve makroskopik olarak pozitif şeklinde ayrıldığında mikroskopik olarak negatif cerrahi sınırı olan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğunu bildirmiştir. Ancak mikroskopik olarak negatif olan hastalarda negatif marjin büyüklüğü 1mm ve altı, 1-5 mm ve 5 mm üzeri şeklinde tekrar sınıflandırıldığında ise bulgularımıza benzer şekilde prognoz açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Harati ve ark'ının (103) çalışmasının sonuçları bulgularımızı desteklemekteydi. Bu bulgular ışığında negatif cerrahi sınır varlığında marjin mesafesinin prognozla belirgin bir ilişki içerisinde olmadığı ve negatif cerrahi sınır varlığında rezeksiyon sınırının çok önemli olmadığı söylenebilir. Ayrıca, elde ettiğimiz sonuçlarda negatif cerrahi sınırın diğer prognostik faktörlerden daha önemli bir prognostik gösterge olması etkili olmuş olabilir.

Cerrahi sınırın pozitif ve negatif şeklinde sınıflandırıldığı, buna rağmen cerrahi sınırla sağ kalım arasında ilişki gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur. Kamat ve ark'ının (104) çalışmasında alt ekstremitde yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere

edilen 55 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece 6 hastada cerrahi sınır pozitif bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan hastalar arasında lokal rekürens ve metastaz sıklığı açısından bulgularımıza benzer şekilde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada sadece andiferansiye pleomorfik sarkom hastaları dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda cerrahi sınırı pozitif olan hasta bulunmamaktaydı. Hasta sayısının az olması pozitif cerrahi sınırın prognostik öneminin gösterilmesini engellemiş olabilir. Çalışmamızda da hasta sayısının az olması önemli bir kısıtlılıktı.

Farklı çalışmalar

Bununla birlikte pozitif cerrahi sınırın yumuşak doku sarkomlarının prognozu üzerindeki etkisi hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır. Novais ve ark'ının (92) çalışmasında ekstremitte yumuşak doku sarkomu olan 248 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların Median 0,4 yıl takip edildiği çalışmada pozitif cerrahi sınır olan veya cerrahi sınırı 2 mm veya altında olan hastaların sağ kalımı cerrahi sınırı 2 mm üzerinde olanlardan daha kötü bulunmuştur. (%47 & %70). Gronchi ve ark'ının (105) çalışmasında yumuşak doku sarkomu nedeniyle ilk lokal rekürensi olan 238 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada ilk operasyonda cerrahi sınırı pozitif olanların sağ kalımının negatif olanlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Herbert ve ark'ının (93) çalışmasında ise ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan yumuşak doku sarkomu olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada 5 yıllık sağ kalım %70, lokal nüks oranı ise %27 bildirilmiştir. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda lokal rekürens ve metastazın daha fazla izlendiği, sağ kalımın ise daha kötü olduğu bildirilmiştir. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %58, cerrahi sınırı yakın olarak sınıflandırılan hastaların %72, cerrahi sınırı negatif olanların ise %89 bildirilmiştir. Pisters ve ark'ının (94) çalışmasında ise lokalize ekstremitte yumuşak doku sarkomu olan 1041 hastada prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama 4 yıl takip edildiği çalışmada cerrahi sınırların mikroskopik olarak pozitif olmasının lokal rekürenste belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi sınır mesafeden ziyade negatif ve pozitif şekilde ayrılmış, ancak çalışmamızdaki gibi negatif cerrahi sınır mesafelerinin etkisi değerlendirilmemiştir.

Sekonder bulgular

Kemoterapi, radyoterapi??

Çalışmamızda radyoterapi alan ve almayan hastaların prognostik göstergeler açısından benzer olduğu izlendi. Bununla birlikte, postoperatif dönemde kemoterapi verilen hastalarda takipleri sırasında metastaz ve mortalite sıklığının daha yüksek izlendiği çalışmamızın sonuçları postoperatif kemoterapinin öncelikle daha yüksek gradeli hastalara verildiğine işaret etmekteydi. Bununla birlikte kemoterapinin sağ kalımı arttırdığı hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır (106). Bununla birlikte kemoterapi alan hastalar ile almayanlar arasında lokal rekürens ve metastaz açısından farklılık bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (104). Harati ve ark'ının (103) çalışmasında sadece cerrahi sınırı negatif olan hastalar karşılaştırıldığında bulgularımıza benzer şekilde radyoterapi alanlar ve almayanlar açısından sağ kalım benzer bulunmuştur.

Rekürens, metastaz, mortalite

Çalışmamızda takipleri sırasında metastaz izlenen hastalarda AJCC evrelerinden evre IV sıklığı daha fazla, evre IB sıklığı daha azdı. Metastaz izlenen hastalarda postoperatif kemoterapi ve mortalite sıklığı belirgin derecede daha yüksekti. Ayrıca yaşlı hastaların mortalite oranları daha yüksekti. Kaybedilen hastalarda da postoperatif kemoterapi sıklığı ve AJCC evre IV sıklığı daha fazla iken evre IB sıklığı daha azdı. Bulgularımızı destekleyen sonuçlar daha önce bildirilmişti. Novais ve ark'ının (92) çalışmasında metastaz gelişimi, yüksek histopatolojik evre, yüksek AJCC evresi (evre III), ileri yaş ve erkek cinsiyetin sağ kalımı azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda lokal rekürensle sağ kalımla negatif yönde ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Pisters ve ark'ı da (94) benzer şekilde yumuşak doku sarkomlarında sağ kalımla tümör evresi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir.

Tümör histolojisi

Çalışmamıza dahil edilen 55 hastada en sık izlenen yumuşak doku sarkomları pleomorfik sarkom (n=12), liposarkom (n=10) ve fusiform hücreli sarkom (n=9) idi. Sayıları az olduğu için diğer tümör tipleri analizlere dahil edilemedi. Ancak analizlere dahil edilen sık izlenen yumuşak doku sarkomları arasında nüks, metastaz ve mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Herbert ve ark'nın (93) çalışmasında

bulgularımızdan farklı olarak liposarkom olan hastalarda lokal kontrolün diğer histolojik tiplere kıyasla daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Yumuşak doku sakromları içerisinde liposarkomların daha düşük rekürensse neden olduğu hakkında başka veriler de bulunmaktadır (107; 109). Ancak bu çalışmalar radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tekniklerin yeterli düzeyde olmadıkları bir zamanda yapılmıştır. Ek olarak çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve sadece uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarının dahil edilmesi histolojik tiplerin karşılaştırılabilirliğini sınırlandırmaktaydı. Pisters ve ark'ının (94) çalışmasında hasta sayısının çok olması nedeniyle tümörlerin histolojik açıdan analizleri yapılabilmektedir. Çalışmada fibrosarkom ve malign periferik sinir tümörlerinde lokal rekürens daha fazla olduğu, uzak metastazın ise liposarkom olmayanlarda ve leiomyosarkom olanlarda daha sık izlendiği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki hasta sayısı tümör histolojilerinin etkisi hakkında çıkarım yapabilmek için yeterli değildi.

Tümör büyüklüğü-hacmi

Çalışmamızda tümör büyüklüğü ile rekürens, metastaz ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak daha önceki çalışmalarda bulgularımızdan farklı sonuçlar bildirilmiştir. Pisters ve ark'ının (94) çalışmasında tümör büyüklüğü 10 cm üzerinde olanlarda sağ kalımın daha kötü olduğu ifade edilmiştir. Salcedo Hernandez ve ark'ının (109) çalışmasında tümör büyüklüğünün fazla olması metastaz için belirleyici olduğu, tümör büyüklüğü artış gösterdikçe sağ kalımın azaldığı bildirilmiştir. Gross ve ark'ının (110) çalışmasında ise sadece göğüs duvarı yumuşak doku sarkomu olan 55 hasta değerlendirilmiştir, çalışmada tümör çapının 5 cm altında olanlarda sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda böyle bir ilişkinin gösterilememiş olmasında çalışmamızda her ne kadar evre hastalar uzak metastaz olmasa da, tüm AJCC evrelerindeki hastaların dahil edilmesi olabilir. Sağ kalımla tümör büyüklüğünü ilişkilendiren çalışmaların neredeyse tamamında AJCC evre III'ten büyük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Gagnet ve ark'ının (111) yakın zamanda yaptığı çalışmada da benzer şekilde tümör çapı 5 cm üzerinde olanların daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Kolovich ve ark'ının (112) çalışmasında ise cerrahi olarak tedavi edilmiş yüksek gradeli yumuşak doku sarkomlarında tümör büyüklüğünün 8 cm üzerinde olması durumunda mortalite riskinin 3,1 kat artış gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda tümör büyüklüğü ile prognoz açısından bir ilişki gösterilememesinde hastaların tamamın negatif cerrahi sınıra sahip olmasıyla

ilişkili olabilir. Harati ve ark'ının (103) çalışmasında sadece cerrahi sınırı negatif olan hastalar değerlendirildiğinde tümör çapı 5 cm altındaki ve üzerindeki hastaların sağ kalım açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmamızda tümör hacminin değerlendirilmesine rağmen bu sonuçlar bulgularımızla örtüşmekteydi. Yumuşak doku sarkomu olan hastaların prognozunda etkili çok sayıda faktör bildirilmiş olmasına rağmen, cerrahi sınırın negatif olması bildirilen prognostik faktörler arasında ön sıralarda yer alması nedeniyle tümör çapı, yaş, radyoterapi gibi diğer faktörlerin etkisi görülememiş olabilir.

Tümör grade

Çalışmamızdaki hastaların çoğu AJCC evresi IIIA, IIIB veya IV idi. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamıza evre IV hastalar da dahil edilmişti. Ancak evre IV hastalar uzak metastaz olan hastalar değildi. Çalışmamızda yüksek AJCC evresi olanlarda metastaz ve mortalitenin daha yüksek olduğu, düşük evrelerde ise daha düşük olduğu izlendi. Çok sayıda çalışmada bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmişti. Gross ve ark'ının (110) çalışmasında düşük histolojik grade yüksek sağ kalımla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, düşük gradeli yumuşak doku sarkomlarında 5 yıllık sağ kalım %100 ifade edilirken, yüksek gradeli sarkomlarda %69,2 bildirilmiştir.

Mortalite-rekürens

Çalışmamızda median 20 ay takip edilen hastalarda rekürens oranı %14,5, metastaz oranı %38,2, mortalite oranı ise %36,4 idi. AJCC evre I hastalarda nüks izlenmezken, evre IV hastalarda bu oran %33,3'e kadar çıkmaktaydı. Evre III hastaların %31,6'sı kaybedilirken, evre IV hastaların tamamı kaybedilmişti. Bulgularımız uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarının özellikle yüksek grade olanlarda mortalite oranlarının yüksek olduğuna işaret etmekteydi. Daha önce yumuşak doku sarkomları için 5 yıllık ve 10 yıllık mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir. Maretty-Nielsen ve ark'ının (113) çalışmasında 1246 hastada 5 yıllık mortalite %32,8, 10 yıllık mortalite %36 bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde mortalitenin yüksek gradeli tümörlerde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca düşük gradeli yumuşak doku sarkomlarında mortalitenin genel popülasyona yakın olduğu bildirilmiştir. Maretty-Nielsen ve ark'ının (114) bir başka çalışmasında ise 5 yıllık rekürens oranı %16, 5 yıllık mortalite ise %24 bildirilmiştir. Yumuşak doku

sarkomlarının prognozunu daha iyi bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Novais ve ark'ının (92) çalışmasında hastaların sadece %2,8'inde lokal rekürens, %24,1'inde metastaz izlenmişti. Hastaların %19,3'ü ise kaybedilmişti. Lokal rekürens, metastaz ve mortalite oranlarının çalışmamızdan düşük olmasında bu çalışmaya AJCC evresi IV olan hastaların dahil edilmemesi önemli bir neden olabilir. Ayrıca Novais ve ark'ının (92) çalışmasında ekstremitte sarkomları olan hastalar dahil edilmişti. Bizim çalışmamızda ise sadece uyluk bölgesinde izlenen yumuşak doku sarkomları incelenmişti.

Cerrahi tipi

Çalışmamızda uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde primer tercih edilen yöntem neredeyse hastaların tamamında geniş rezeksiyon idi. Uzun dönem sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle geniş rezeksiyon yumuşak doku sarkomlarının asıl tedavi yöntemi haline gelmiştir. Daha önce marjinal rezeksiyon ile tedavi edilen hastalarda rekürens oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (110). Bu nedenle yumuşak doku sarkomlarında ekstremitte ve fonksiyonları koruyan ancak olabildiğince geniş bir rezeksiyon yapılması ile daha iyi prognostik sonuçlar alınmaktadır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Hasta sayısının az olması nedeniyle uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarının histolojisi ve evresine göre kapsamlı bir analiz yapılamamıştır. Ayrıca hastaların sağ kalımlarından ziyade nüks, mortalite ve metastaz durumları değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda cerrahi sınırın negatif olması daha önce yumuşak doku sarkomları ile ilişkilendirilen prognostik faktörlerin gösterilememesine neden olmuş olabilir. Diğer taraftan çalışmamız retrospektif bir çalışma dizaynındaydı. Yapılacak olan prospektif dizayndaki çalışmalarla yumuşak doku sarkomlarında sağ kalım, sağ kalım üzerindeki etkisi olan prognostik faktörler daha kapsamlı değerlendirilebilir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırı negatif olduğunda, cerrahi sınırı 1 mm ve altı olanlar ile, 1 mm üzeri olanlar arasında nüks, metastaz ve mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı izlendi. Bulgularımız uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında negatif cerrahi sınır varlığında cerrahi marjinlerin prognostik etkisinin azaldığına ve negatif cerrahi sınır varlığında rezeksiyon sınırının klinik açıdan daha az önemli olduğuna işaret etmekteydi. Uyluk bölgesi yumuşak doku sarkomlarında negatif cerrahi sınır varlığında dahi nüks (%14,5), metastaz (%38,2) ve mortalite oranları (%36,4) yüksektir. Özellikle yüksek evre yumuşak doku sarkomlarında ve yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür.

Daha önceki tedavisi içerisinde amputasyon olan yumuşak doku sarkomları günümüzde ekstremit ve fonksiyonların en yüksek oranda korunmasını hedefleyen geniş rezeksiyon yöntemleriyle opere edilmektedir. Buna rağmen sağ kalım oranları istenen seviyelerde değildir. Bu nedenle sağ kalım ve prognozla ilişkili göstergelerin bilinmesi hastaların yönetilmesini kolaylaştıracak, başarı oranlarını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Foersch S, Eckstein M, Wagner DC, Gach F, Woerl AC, Geiger J, Glasner C, Schelbert S, Schulz S, Porubsky S, Kreft A, Hartmann A, Agaimy A, Roth W, Deep learning for diagnosis and survival prediction in soft tissue sarcoma, *Annals of Oncology* (2021)
2. Goldblum JR, Andrew LF, Weiss SW, Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th Ed., Philadelphia: Elsevier, 2014.
3. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors ,World Health Organization. Classification of Tumours. In: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue. Lyon: IARC Press;2002. Pp.12-224.
4. Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar KM, Maki RG. Management of Soft Tissue Sarcoma. 2nd Ed., Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
5. The Effect of Resection Margin on Local Recurrence and Survival in High Grade Soft Tissue Sarcoma of the Extremities: How Far Is Far Enough? Annika Bilgeri , Alexander Klein , Lars H. Lindner , Silke Nachbichler , Thomas Knösel , Christof Birkenmaier , Volkmar Jansson , Andrea Baur-Melnyk and Hans Roland Dürr
6. Rydholm, A.; Rooser, B. Surgical margins for soft-tissue sarcoma. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 1987, 69, 1074–1078
7. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004; **100**: 2048– 2051.
8. Pilcher JE. Guy de Chauliac and Henri de Mondeville. A surgical retrospect. *Ann Surg.* 1895; **21**: 84– 102.
9. Abernethy J. *Surgical Observations on the Constitutional Origin and Treatment of Local Diseases*. London: Longman; 1809.
10. Muller J. *Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwulste*. Berlin: G Reimer; 1838.
11. MacFarlane J. *Clinical Reports of the Surgical Practice of the Glasgow Royal Infirmary*. Glasgow: Glasgow Royal Infirmary; 1832.
12. Lebert H. *Physiologie Pathologique*. Paris: JB Bailliere; 1845.
13. Borst M. *Die Lehre von den Geschwulsten mit einem Mikroskopischen Atlas*. Wiesbaden: JF Bergmann; 1902.
14. 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– 280.
15. Russell WO , Cohen J , Enzinger FM , et al. Yumuşak doku sarkomları için klinik ve patolojik bir evreleme sistemi . *Yengeç Burcu*. 1977 ; **40** : 1562 – 1570 .
16. Rosenberg SA , Kent, H . Costa J , et al. Erişkin yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde ekstremitte koruyucu cerrahi, radyasyon tedavisi ve adjuvan kemoimmünoterapinin rolünün prospektif randomize değerlendirmesi . *Ameliyat*. 1978 ; **84** : 62 – 69 .

- 17.Enzinger FM, Lattes R, Torloni H. Histological typing of soft tissue tumours / F.M. Enzinger in collaboration with R. Lattes, H. Torloni and pathologists in fourteen countries Geneva: World Health Organization, 1969.
- 18.Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-20.
- 19.Shidham VB, Gellman H.Benign and Malignant Soft Tissue Tumors.Medscape.2012:1-7.
20. Enneking WF. Staging of musculoskeletal neoplasms. Uthoff HK, ed. *Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1984.
21. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1985 Mar. 3 (3):353-66.
- 21.Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, Zhang RH, Daniels DS, Ragsdale BD, Brann EA: Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology* 1999;10:300–306
22. Zahm SH, Fraumeni JF: The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504–514
23. Blattner WA: Human retroviruses: Their role in cancer. *Proc Assoc Am Phys* 1999;111:563–572
24. Purgina B, Rao UNM, Miettinen M, Pantanowitz L. AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases, *Pathology Research International* 2011;2011:561548.
25. Olsson H:A review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1999;70(suppl 285): 8–10
26. 9 Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 1979;2(8152):1120–1123
- 27.Patel SG, See AC, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH: Radiation induced sarcoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:346–354
28. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, Lagarde P, Rambert P, Torteaux J, Seng SH, de la Fontan B, RemeSaumon M, Bof J, Ghnassia JP, Coindre JM for the Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Sarcoma after radiation therapy: Retrospective multiinstitutional study of 80 hisologically confirmed cases. *Radiology* 2000;216:197–205.
29. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1994 Jun. 259:1-31.
30. Chhabra A, Soldatos T. Soft-tissue lesions: when can we exclude sarcoma? *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):1345-57.
31. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213-23.

32. Aga P, Singh R, Parihar A, Parashari U. Imaging spectrum in soft tissue sarcomas. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):271-9.
33. Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, Nadkarni KS, Joshi MS, Shinde SR. Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences. *Clin Radiol*. 2000;55(3):193-7.
34. Wilkerson BW, Crim JR, Hung M, Layfield LJ. Characterization of synovial sarcoma calcification. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):W730-4.
35. Kenney RJ, Cheney R, Stull MA, Kraybill W. Soft tissue sarcomas: current management and future directions. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):235-47
36. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal D, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):237-46.
37. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, Carrino JA, Farber AJ, Frassica FJ. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 Suppl 3:103-15.
38. 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.
39. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:960194.
40. London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol* 2012;42(4):418-30.
41. Early JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(9):1149-54.
42. Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, Fedenko A, Conti PS. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2008;33(1):8-13.
43. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856-63.
44. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS: The hazards of the biopsy, *J Bone Joint Surg* 1996;78-A:656-63.
45. Aboulafia AJ: Biopsy. *Instr Course Lect* 1999;48:587-90.
46. Buckwalter JA, Brandser EA : Metastatic disease of the skeleton. *Am Fam Physician* 1997;55:1761-8.
47. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone and Joint Surg Am* 1982;64:1121-7.

48. Bickels J, Jelinek JS, Shmookler BM, Neff RS, Malewer MM. Biopsy of musculoskeletal tumors. Current concepts. Clin orthop Relat Res 2001;37-45
49. The Issue of the Biopsy. William F. Enneking. J Bone Joint Surg Am, 1982 Oct; 64
50. Pisters PWT. Clinical Evaluation and Treatment of Soft Tissue Tumors in Weiss S and Goldblum JR (eds) Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors 5th Ed. China Mosby 2008.
51. Rougraff BT, Aboulafia A, JS Biermann, Healey J. Biopsy of Soft Tissue Masses Evidence-based Medicine for the Musculoskeletal Tumor Society Clin Orthop Relat Res 2009, 467:2783-91
52. Barış YS. Biopsinin patolojik değerlendirilmesi. in: Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri, TOTBİD yayınları Ankara, 2013
53. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle Core Biopsy and Fine-Needle Aspiration for diagnostic Accuracy in Musculoskeletal Lesions Arch Pathol Lab Med.2004, 128:759-64
54. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, o masses. Outcomes analysis of 155 patients at a sarcoma referral center. Cancer 2000, 89(12):2677-86
55. Şimşek A, Deveci MA, Çakmak G. Kas İskelet Tümörlerinde Biopsi Teknikleri. Türkiye klinikleri J Surg Med Sci. 2(52), 7-13, 2006
56. Miettinen M. Modern Soft Tissue Pathology. Tumors and Non-neoplastic conditions. Cambridge Uni. Press. Cambridge, 2010
57. Bülbül AM. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinde biopsi. in: Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri, TOTBİD yayınları Ankara, 2013
58. Enneking WF, Spanner SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 2003;415:4.
59. Simon MA, Biermann JS. Biopsy of Bone and Soft-tissue lesions. J Bone Joint Surg Am 1993;75:616-21
60. Springfield DS, Rosenberg. Biopsy: complicated and risky (Editorial) J. Bone and Joint Surg. 1996, 78-A(5):639-43
61. Schwartz HS, Spengler DM: Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma. Ann Surg Oncol 1997, 4(3):228- 36
62. Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen JL. Imaging of Soft Tissue Tumors. 4th Ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2017;3-18,45-59,61-71.
63. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Ed., Union for International Cancer Control, John Wiley & Sons, 2017. 119-126.
64. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed., American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017.

65. Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, Hameed M, Pinkhasik A, Singer S, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3377-83.
66. Ozzello L, Stout AP, Murray MR: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer* 1963; 16:331–334.
67. O'Brien JE, Stout AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445–1455.
68. Nascimento AF, Raut CP. Diagnosis and management of pleomorphic sarcomas (socalled “MFH”) in adults. *J Surg Oncol*. 2008. doi:10.1002/jso.20972
69. C.D.M. F, P. G, A. R, H. W, M. Å. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: Prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*. 2001.
70. Corey RM, Swett K, Ward WG. Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: A national cancer database report. *Cancer Med*. 2014. doi:10.1002/cam4.288
71. Svarvar C, Bohling T, Berlin O, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the scandinavian sarcoma group. *Cancer*. 2007.doi:10.1002/cncr.22395
72. Ma X, Huang D, Zhao W, et al. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: A ten-year retrospectivemulticenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015.
73. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001. doi:10.1200/JCO.2001.19.12.3091
74. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Saab R, Yasir S, Casanova M, Ferrari A. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer*. 2009;115(15):3537–3547. doi: 10.1002/cncr.24424.
75. Vlenterie M, Ho VK, Kaal SE, Vlenterie R, Haas R, van der Graaf WT. Age as an independent prognostic factor for survival of localized synovial sarcoma patients. *Br J Cancer*. 2015;113(11):1602–1606. doi: 10.1038/bjc.2015.375.
76. Smith ME, Fisher C, Wilkinson LS, Edwards JC. Synovial sarcoma lack synovial differentiation. *Histopathology*. 1995;26(3):279–281. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb01444.x.
77. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39:311–314.
78. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009;249:1014–1022.
79. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:66–72.

80. Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:878–885.
81. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors MOHAMAD FARID, ELIZABETH G. DEMICCO, ROBERTO GARCIA, LINDA AHN, PAMELA R. MEROLA, ANGELA CIOFFI, ROBERT G. MAKI Tisch Cancer Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA
82. Randomized P, Plus LS, Rosenberg SA, et al. The Treatment of Soft-tissue Sarcomas of the Extremities of Adjuvant Chemotherapy. October.
83. 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.
84. 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
85. Davis AM, O’Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472-7.
86. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
87. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, Randall RL, Shrieve DC, Wong JY. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):498-505.
88. Haas RL, Delaney TF, O’Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):572-80.
89. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37(7):870-7.
90. Cesne AL, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Van Hoesel R, Verweij J, Bonvalot S, Steward WP, Gronchi A, Hogendoorn PC, Litiere S, Marreaud S, Blay JY, Van Der Graaf WT. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014 25(12):2425-32.
91. Kandel R, Coakley N, Werier J, et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2013;20(3):e247-e254.

92. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas?. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(11):3003-3011.
93. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, Coia LR. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer*. 1993;72(4):1230-8.
94. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-89.
95. Liu CY, Yen CC, Chen WM, Chen TH, Chen PC, Wu HT, Shiau CY, Wu YC, Liu CL, Tzeng CH. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2102-11 : yazarı bilinmiyor.
96. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):704-709.
97. Maretty-Nielsen K. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Dan Med J*. 2014;61(11):B4957.
98. Lochner J, Menge F, Vassos N, Hohenberger P, Kasper B. Prognosis of Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma: Advances in Recent Years. *Oncol Res Treat*. 2020;43(11):613-619.
99. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-43 : yazarı bilinmiyor.
100. Kim YB, Shin KH, Seong J, Roh JK, Kim GE, Hahn SB, Suh CO. Clinical significance of margin status in postoperative radiotherapy for extremity and truncal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 ;70(1):139-44.
101. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol*. 1993;52:223–230.
102. 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;73:1652–1659.
103. Harati K, Goertz O, Pieper A, et al. Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It. *Oncologist*. 2017;22(11):1400-1410.
104. Kamat NV, Million L, Yao DH, Donaldson SS, Mohler DG, van de Rijn M, Avedian RS, Kapp DS, Ganjoo KN. The Outcome of Patients With Localized Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the Lower Extremity Treated at Stanford University. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(2):166-171 : yazarı bilinmiyor.

105. Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, Lozza L, Grosso F, Mariani L, Casali PG. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5):1583-90.
106. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2016;122(19):2952-60.
107. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer*. 1981; 47:2391-7.
108. Collin C, Hadju SI, Godbold J, Shiu MH, Hilaris BI, Brennan MF. Localized, operable soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Arch Surg* 1986; 121:1425-33.
109. Salcedo Hernández RA, Lino-Silva LS, de León DC, et al. Importance of tumor size in soft tissue sarcomas: a proposal for a nomogram based on a score system to staging soft tissue sarcomas in the postoperative setting. *Med Oncol*. 2014;31(3):873.
110. Gross JL, Younes RN, Haddad FJ, Deheinzeln D, Pinto CA, Costa ML. Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors. *Chest*. 2005;127(3):902-8.
111. Gagnet P, Nelson J, Wallace N, et al. Analysis of the Effect of the Size and Grade of Soft Tissue Sarcoma on Rates of Unplanned Resection, Metastatic Disease, Mortality, and Morbid Re-Resection Over 20 Years. *Orthopedics*. 2021;44(3):166-171.
112. Kolovich GG, Wooldridge AN, Christy JM, Crist MK, Mayerson JL, Scharschmidt TJ. A retrospective statistical analysis of high-grade soft tissue sarcomas. *Med Oncol*. 2012;29(2):1335-44.
113. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Keller J, Safwat A, Baerentzen S, Pedersen AB. Relative mortality in soft tissue sarcoma patients: a Danish population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14:682.
114. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, et al. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients. *Acta Orthop*. 2014;85(3):323-32.