TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YUMUŞAK DOKU SARKOMLU HASTALARDA RADYOTERAPİ SONUÇLARI ve PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr.Özgür ALTMIŞDÖRTOĞLU

RADYASYON ONKOLOJİSİ BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr.Serap AKYÜREK

ANKARA
2012

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YUMUŞAK DOKU SARKOMLU HASTALARDA RADYOTERAPİ SONUÇLARI ve PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr.Özgür ALTMIŞDÖRTOĞLU

RADYASYON ONKOLOJİSİ BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr.Serap AKYÜREK

ANKARA
2012

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık egitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Yumuşak Doku Sarkomlu Hastalarda Radyoterapi Sonuçları ve Prognostik Faktörler başlıklı, Dr Özgür ALTMIŞDÖRTOĞLU'na ait bu çalısma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmistir.

Tez savunma tarihi: 18/06/2012

Prof.Dr.Şaban Çakır GÖKÇE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Serap AKYÜREK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ayşe HİÇSÖNMEZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi ihtisasım boyunca her fırsatta eğitimime katkıda bulunan ve tezimin her aşamasında bana yardımlarını esigemeyen tez danışmanım ve hocam Doç.Dr. Serap AKYÜREK'e ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Şaban Çakır GÖKÇE, Prof. Dr.Meltem NALÇA ANDREIU, Prof. Dr.Ayşe HİÇSÖNMEZ ve Prof. Dr. Cengiz KURTMAN'a;

İhtisasımın başlangıcından itibaren birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarım; Dr.Metehan KARACA, Dr. Sercan YILMAZ, Dr. Caner AKTAŞ, Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ'a, bir dönem birlikte çalıştığımız Dr Hasan ATILGAN ve Dr. Filiz TEMEL'e ve yaklaşık son 3 yıldır birlikte çalıştığım Dr. İbrahim BABALIOĞLU ve Dr. Sevim İNEL'e;

Bıkmadan ve usanmadan tedavi planlamalarımızı hazırlayan Uzm. Fizikçi Tuğba ATAKUL, Fiz. Ayfer ŞAR ve Fiz. Adem PEHLİVANLI'ya;

İkinci ailem olarak saydığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi'nde çalışan tüm teknisyen, hemşire, memur arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde ve zorlu tıp eğitimimin başladığı günden bugüne kadar her zaman yanımda olan aileme ayrıca teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji 2
2.2. Yumuşak doku sarkomlarının anatomik dağılımı 9
2.3. Yumuşak doku tümörlerinin patolojik sınflandırılması 10
2.4. Yumuşak doku sarkomlarında evreleme 19
2.5. Yumuşak doku sarkomlarında klinik 29
2.6. Yumuşak doku sarkomlarının patolojik değerlendirilmesi 29
2.7. Yumuşak doku sarkomlarında radyolojik değerlendirme 29
2.8. Yumuşak doku sarkomlarında prognostik faktörler 33
2.9. Klinikte sık karşılaşılan yumuşak doku sarkomları 38
2.10. Yumuşak doku sarkomlarında tedavi yaklaşımları 47
2.11. Yerleşim yeri nedeniyle özellik gösteren yumuşak doku sarkomları 67
3. GEREÇ ve YÖNTEM 72
3.1. Hastaların genel özellikleri 72
3.2. Radyoterapi 75
3.3. Kemoterapi 76
3.4. Hasta izlem 77
3.5. İstatiksel yöntem 77
4. BULGULAR 78
4.1.Genel Sağkalım 78
4.2. Hastalıksız sağkalım 85
4.3. Lokal kontrol 92
4.4. Akut ve kronik yan etkiler 98

5. TARTIŞMA 99
6. SONUÇLAR 108
ÖZET (SUMMARY) 109
KAYNAKLAR 113

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
Ark:	Arkadaşları
BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca:	Karsinoma
ERT:	Eksternal radyoterapi
FDG PET:	Floro deoksi glikoz pozitron emisyon tomografisi
FNCLCC:	French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group
Gy:	Gray
GS:	Genel sağkalım
HS:	Hastalıksız sağkalım
HDR:	High dose rate
KİT:	CD117 nin uluslar arası sembolü
KT:	Kemoterapi
KRT:	Kemoradyoterapi
LDR:	Low dose rate
LK:	Lokal kontrol
MDACC:	M.D. Anderson Cancer Center
MDAH:	M.D. Anderson Hospital
MFH:	Malign fibroz histiositoma
MGH:	Massachusetts General Hospital
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCI:	National Cancer Institute
NCIC:	National Cancer Institute of Canada
NF 1:	Nörofibromatozis tip 1
PDGFRA:	Patelet-derived growth factor receptor alpha polypeptide
RT:	Radyoterapi
Rb 1:	Retinoblastom tip 1 geni
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
SBRS:	Stereotaktik vücut radyocerrahisi
TCDD:	2, 3, 7, 8- tetraklorodibenzo–para–dioxin
TNM:	Tümör-nod-metastaz evreleme sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Genel sağkalım grafiği

Şekil 4.2. Tümör çapına göre genel sağkalım grafiği

Şekil 4.3. Tümör derinliğine bağlı genel sağkalım grafiği

Şekil 4.4. Histolojik grade–genel sağkalım grafiği

Şekil 4.5. Cerrahi sınırlara göre genel sağkalım grafiği

Şekil 4.6. Evreye göre genel sağkalım grafiği

Şekil 4.7. Hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4.8. Tümör derinliğine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4.9. Histolojik grade-hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4.10. Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4.11. Cerrahi sınıra göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4.12. Lokal kontrol grafiği

Şekil 4.13. Yerleşim yerine göre lokal kontrol grafiği

Şekil 4.14. Tümör deriniğine göre lokal kontrol grafiği

Şekil 4.15 Cerrahi sınır durumuna göre lokal kontrol grafiği

Şekil 4.16. Histolojik grade-lokal kontrol grafiği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yumuşak doku sarkomları için genetik predispozan bazı sendromlar ve gelişen sarkom tipleri
Tablo 2.2. Yumuşak doku sarkomlarında yerleşim yeri.
Tablo 2.3. Yumuşak doku tümörlerinde sınıflandırma
Tablo 2.4. NCI'ın histolojik tiplere göre grade sınıflaması
Tablo 2.5. FNCLCC Grade tanımlama parametreleri
Tablo 2.6. FNCLCC sistemine göre histolojik grupların grade değerleri
Tablo 2.7. AJCC 2010 Evreleme Sistemi
Tablo 2.8. MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY Evreleme Sistemi
Tablo 2.9. MRG'de çeşitli dokuların sinyal intensitesi
Tablo 2.10. Yumuşak doku sarkomlarında prognostik parametreler ve rölatif risk
Tablo 2.11. Rölatif preoperatif radyoterapi endikasyonları
Tablo 2.12. Amerikan Brakiterapi Cemiyetinin genel önerisi
Tablo 2.13. DUTCH/MSKCC klasifikasyon sistemi
Tablo 3.1. Hasta Karakteristiği
Tablo 3.2. Hastaların kemoterapi durumu ve tedavi rejimleri
Tablo 4.1. Genel sağkalım için prognostik parametreler
Tablo 4.2. Genel sağkalım için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler.
Tablo 4.3. Genel sağkalım için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler.
Tablo 4.4. Hastalıksız sağkalım için prognostik faktörler
Tablo 4.5. Hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler
Tablo 4.6. Hastalıksız sağkalım için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktör.
Tablo 4.7. Hastaların metastaz yerlerine göre dağılımı
Tablo 4.8. Lokal-uzak relaps sonrası tedavi durumu
Tablo 4.9. Lokal kontrol açısından prognostik parametreler

Tablo 4.10. Lokal kontrol açısından anlamlı bulunan prognostik parametreler
Tablo 4.11. Lokal kontrol için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler
Tablo 4.12. Hastalarda akut toksisite dağılımı
Tablo 4.13. Hastaların uzun dönem fonksiyonel değerlendirmesi

1. GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen malign hastalık grubudur ve tüm malignitelerin %1'inden daha azını oluşturur. Medyan 40-60 yaş arasında görülür ve pik yaş 55 yaş civarıdır. Erkeklerde daha sık görülen hastalığa predispozan faktörler arasında iyonize radyasyon, herbisidler, thorotrast gibi çevresel faktörler öne sürülse de hastalığın Nörofibromatozis Tip I, Li Fraumeni, Gardner Sendromu gibi genetik hastalıklarla da güçlü bağlantısı mevcuttur (1).

Hastalık genellikle ağrısız kitle ile kendini gösterir, ancak hastaların 1/3'ünde kitleye ağrı da eşlik etmektedir. Retroperitoneal yerleşimli olanlar çevre organlara bası bulgusu vermeden uzun süre aseptomatik kaldıklarından daha büyük boyuta ulaşırlar.

Yumuşak doku sarkomlarında bölgesel lenf nodu tutulumu oldukça nadirdir ve hastaların yalnızca % 5 inden az oranda gözlenirken, sinovyal sarkom, clear cell sarkom, epiteloid sarkomda bu oran daha yüksektir.

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi tedavi altın standart olup hastalığın klinik seyrine etki eden histolojik grade, cerrahi sınırların durumu, tümörün derinliği gibi birçok prognostik parametre mevcuttur.

Radyoterapi son 30 yılda organ koruyucu tedavi yaklaşımının bir parçası olmuş ve amputasyondan uzaklaşılmasını sağlamıştır. Adjuvan RT uygulamaları özellikle cerrahi sınırın pozitif olduğu, tümör boyutunun 5 cm'den fazla olduğu gibi negatif prognostik özellikleri taşıyan durumlarda uygulanır. Adjuvan kemoterapi uygulamalarının etkinliği halen tartışmalı olup genel kanı seçili hasta grubuna uygulanmasını destekler niteliktedir.

Biz bu retrospektif çalışmada bölümüzde Ocak 1990-Ocak 2005 yılları arasında adjuvan olarak radyoterapi uygulanan 86 hastayı değerlendirdik ve hastaların genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal konrol oranlarına etki eden prognostik parametreleri araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ

Yumuşak doku kısaca; non epitelial iskelet dışı dokular (retikülo endotelial sistem ve glial sistem dışındakileri) ve çeşitli parankimal organlara destek görevi yapan yapılar olarak tanımlanabilir. Genel olarak damarları çevreleyen; kas, yağ ve fibröz dokular olarak da nitelendirilebilir. Bu dokulardan gelişen benign ve malign oluşumlu tümörlere benzer klinik tanı ve tedavilerindeki zorluklar nedeniyle periferik sinir sisteminden gelişen yumuşak doku kitleleri de bu gruba dahil edilmiştir. Embriyonel olarak yumuşak doku komponentleri temel olarak mezoderm kökenliyken, bir kısmı nöroektoderm kökenlidir. Yumuşak doku tümörleri oldukça heterojen bir gruptur. Bu nedenle histogenetik özellikleri baz alınarak sınıflandırılırlar.

Yumuşak doku sarkomları; tüm malignitelerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. En sık görüldüğü yaş grubu 50 -55 yaştır (1). ABD'de 2010 yılında 10.520 yumuşak doku sarkomu tanısı konulmuş yeni vaka mevcuttur ve aynı yıl içerisinde bu hastalığa bağlı olarak 3920 vaka kaybedilmiştir. Gerçek insidans olasılıkla daha fazladır. Yumuşak doku sarkomları erkeklerde daha sık görülür. Ancak cinsiyet ve yaş ile ilişkili olarak insidans histolojik tiplere göre geniş ölçüde varyasyon gösterir. Örneğin embriyonel rabdomyosarkom daima genç bireylerin hastalığı iken, malign fibröz histiositoma ileri yaş grubunun hastalığıdır. Yumuşak doku sarkomlarının kanıtlanmış ırksal değişkenliği yoktur.

Birçok malignitede olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarının da patogenezi net değildir. Tanımlanmış sebepler arasında fiziksel ve kimyasal faktörler, iyonize radyasyon, herediter veya edinsel immunolojik defektler vardır. Olası nedeni bulmak oldukça güçtür; bunun nedeni uzun bir latent

dönem sonrasında ortaya çıkması ve bu dönemde multipl çevresel ve herediter faktörlerin de etkili oluyor gibi görünmesidir.

2.1.1. Travma

Tartışmalı bir faktördür. Sıklıkla küçük bir travma, daha önceden varolan kitlenin fark edilmesine neden olabilmektedir. Pukkala ve ark., Fin atletlerinde kanser insidansını incelemiş ve kemik–yumuşak doku sarkomlarında anlamlı rölatif risk artışı olduğunu; bunu da aktif spor yaşamındaki travmalara bağlı olabileceğini ve bu gözlem ve ön hipotezinin detaylı analizlerle onaylanması gerektiğini; yine operatif travmanın (buna atroplasti de dahil olmak üzere) yumuşak doku sarkomu riskini arttırabileceğini bildirmiştir (2).

Yüz binin üzerinde yumuşak doku sarkomlu hasta içeren bir İskandinav çalışmasında, artroplasti yapılan vakalarda yumuşak doku sarkomu riskinde artış olduğuna dair kanıt bulunamamış ve operasyon alanlarında yumuşak doku sarkomu gelişmediği bildirilmiştir (3).

Desmoid tümörlerin sıklıkla gebeliği takiben karın ön duvarında gelişmesi ile ilgili olarak yeterli biyolojik ve travmatik bağlantı kurulamamıştır (4).

Cerrahiyi takiben oluşan skarlarda, termal veya asit yanığı ile gelişen skarlarda, fraktür alanlarında, vinil veya metalik implant uygulamaları sonrasında uzun bir latent dönem sonrası yumuşak doku sarkomu gelişimi ile ilgili çok az rapor mevcuttur (5,6).

2.1.2. Kimyasal Maddeler

Birçok kimyasal karsinojen; özellikle thorotrast, vinil klorid ve arsenik hepatik anjiosarkom yapmaktadır.

Vinil kloridin hepatik anjiosarkom yaptığı aşikar olarak gösterilmiştir ve uzun yıllardan beri etiyolojik bir faktör olarak bilinmektedir (7,8); etken ayrıca insidansı daha düşük olmak üzere ekstrahepatik anjiosarkom gelişimine de neden olmaktadır (9).

Fenoksi asetik asit içeren herbisidler, klorofenoller (sıklıkla ahşap koruyucu olarak kullanılır), dioksin (2,3,7,8-tetraklorodibenzo–para–dioksin veya TCDD) sarkomagenezle ilişkilidir (10,11).

Kısa bir süre tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılan thorotrastın (thorium dioksid) yumuşak doku sarkomunu; özellikle ekstravaze olduğu alanda anjiosarkom gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (12,13).

İsveç'de 1979-1990 yılları arasında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında fenoksi asetik asit veya klorofenol kullanımı ile yumuşak doku sarkomu gelişimi riskinin 6 kat arttığı gösterilmiş. 1976 yılında Seveso'da (İtalya) kaza sonucu dioksin salınmış ve bu bölgede daha sonra yumuşak doku sarkomu riskinde 3 kat artış saptanmıştır (14,15,16).

2.1.3. Radyasyon

Belki en çok öne sürülen risk faktörüdür; kaza sonucu, terapötik yaklaşım veya tanısal amaçlı radyasyona maruziyete bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Radyasyona bağlı sarkom gelişimi 1922 yılından beri bilinmektedir (17). Radyasyona maruz kalmak, sarkom gelişimi ile ilişkilidir; ancak

radyoterapi sıklığı dikkate alındığında yumuşak doku sarkomu gelişimi yine de nadirdir.

Radyoterapi sonrası sarkom gelişiminin gerçek insidansını bilmek çok güçtür, ancak yayınlanan raporlara göre genel insidansın %0.03-%0.80 arasında olduğu bildirilmiştir. Radyoterapi sonrası sarkom gelişimi insidansı ile ilgili verilerin çoğu postoperatif radyoterapi alan meme karsinomlu hastaların geniş kohortlarından elde edilmiştir. Radyoterapi sonrası sarkom (post radyasyon sarkom olarak da isimlendirilir) tanısı alması için sarkomun mutlaka radyoterapi alanı içerisinde gelişmesi, radyoterapi öncesinde bu alanın normal olduğunun gösterilmesi (fizik muayene, radyolojik vb.) ve en az 3 yıllık bir sürecin sonunda gelişmesi gereklidir (18).

Radyoterapi sonrası gelişen sarkomların neredeyse tamamı erişkinlerde gelişmekte ve kadınlarda erkeklere göre daha sık geliştiği görülmektedir. Bunun nedeni olarak radyoterapinin, meme ve jinekolojik karsinomalarda daha sık kullanımı gösterilebilir. Karlsson ve arkadaşları, İsveç'te 1958-1992 yılları arasında meme Ca tanısı ile radyoterapi alan 122.991 vakayı incelemiş ve 116 vakada yumuşak doku sarkomu geliştiğini bildirmişlerdir (19). Radyoterapi sonrasında en sık gelişen yumuşak doku sarkomu malign fibröz histiositoma'dır ve tüm vakaların %70'ini oluşturmaktadır; bunu osteosarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, kondrosarkom ve anjiosarkom izler. Radyoterapi sonrası gelişen sarkomlar sporadik sarkomlara göre daha yüksek grade'li lezyonlardır ve tanı anında sporadik vakalara göre daha ileri evrededirler. Bu nedenle sağkalım oranları da düşüktür.

Radyoterapiye bağlı sarkom gelişiminde toplam dozun da etkili olduğu ve bu dozun 5000 cGy ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (20,21). Bu tür sarkomların patogenezde p53 gen mutasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (22).

2.1.4. Lenfödem

Lenfödemin, lenfanjiosarkom gelişimine neden olduğu uzun süredir bilinmektedir ve buna en iyi örnek, Stewart ve Treves tarafından tanımlanan post mastektomi; postradyoterapiye bağlı kolda gelişen lenfanjiosarkomdur (23). Bu sarkom radyasyona bağlı bir sarkom değildir; radyoterapi alanında veya dışındaki ödematoz alandan gelişmektedir. Benzer sarkomlar filariazis ve kronik lenfödem zemininde de gözlenebilir (24).

Lenfödeme bağlı lenfanjiosarkomun gelişminde olası mekanizmanın; bölgesel edinsel immun yetmezlik veya bölgesel bağışıklık kaybı olarak düşünülmektedir.

2.1.5. Onkojenik Virüsler

Onkojenik virüsların yumuşak doku sarkomu gelişimdeki rolleri yeterli anlaşılamamıştır; bununla birlikte Human Herpes Virus Tip 8'in (HHV 8) Kaposi Sarkomu yaptığına ait önemli kanıtlar mevcuttur (25, 26, 27).

Ebstein Barr virüsünün, düz kas tümörlerinin patogenezinde rol alabileceği ile ilgili olarak; immun yetmezlik sendromları, transplantasyon öncesi terapötik immun supresyon gibi durumlarda etken olduğuna dair geniş bir literatür desteği mevcuttur (28). Diğer taraftan bu etkenlerin dışında yumuşak doku sarkomu gelişimine risk faktörü olduğuna dair insana bulaşabilen viral ajan için kesin kanıt yoktur.

2.1.6. Genetik Faktörler

Birçok yumuşak doku sarkomunda neden belirlenememesine rağmen çok sayıda predispozan faktör tanımlanmıştır. Çoğu vaka sporadiktir, ancak genetik değişikliklerin de hastalığın gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler 2 major grup olarak incelenebilir. Birinci grupta spesifik

genetik değişiklikler; örneğin translokasyonlar, spesifik onkojenik mutasyonlar (KİT ve platellet derivesi büyüme faktörü - PDGFRA) ve ikinci grupta ise nonspesifik genetik değişiklikler; örneğin dengesiz karyotip, genetik kayıp vb. Rb 1 ve p 53 gen değişiklikleri de sarkom gelişimde rol oynamaktadır.

Sarkomların; benign yumuşak doku tümörlerinden gelişimi oldukça nadirdir ve buna örnek olarak Nörofibromatozis Tip I de nörofibromadan periferik sinir kılıfı tümörü gelişmesi verilebilir.

Sarkomlara predispozan olan birçok genetik sendrom bildirilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri p53 tümör supresyon geninde mutasyon ile karakterize olan ve osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarında artış ile seyreden Li Fraumeni Sendromu, özellikle periferik sinir kılıfı tümörleri ile seyreden Nörofibromatozis Tip I, fİbrosarkom ve desmoid tümör gelişimi ile seyreden Gardner Sendromu örnek verilebilir. Tablo 2.1.'de yumuşak doku sarkomları için predispozan bazı sendromlar gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Yumuşak doku sarkomları için genetik predispozan bazı sendromlar ve gelişen sarkom tipleri

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

2.2. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARININ ANATOMİK DAĞILIMI

Yumuşak doku sarkomları vücudun herhangi bir bölgesinden gelişebilir. Çoğu vakada lezyonun yerleşim yeri ekstremitelerdir. Çeşitli çalışmalarda yerleşim yerleri ile ilgili küçük farklar olsa da genelde benzer oranlar verilmiştir.

Tablo 2.2. Yumuşak doku sarkomlarında yerleşim yeri

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

MD ANDERSON Kanser Merkezi'nin 4207 vakalık hasta grubunda dağılım; %34 alt ekstremite, %14 üst ekstremite, %14 visseral organ, %15 retroperiton ve %4 baş-boyun olarak bildirmiştir (29). Özellikle alt ekstremitede uyluk yerleşimi en sık görüldüğü anatomik bölgedir (30).

2.3. YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Yumuşak doku tümörlerinin klinik için yararlı ve kapsamlı histolojik sınıflandırılması amacıyla yapılan çalışmalar yavaş bir süreçte olmuştur. Daha önceki sınıflandırmalar büyük ölçüde tümör hücrelerinin şekli ve çekirdek yapısı ile ilgili olmuştur. Round cell sarkom (yuvarlak hücreli sarkom), spindle cell sarkom (iğsi hücreli sarkom) gibi. Ancak bu sınıflama tümörün doğası ve belirli potansiyel davranışlarını göstermek için yeterli değildir. Daha güncel klasifikasyonlar ise prensip olarak tümörün diferansiyasyonu yani tümörün farklılaştığı doku doğrultusuna dayanmaktadır. Son üç dekatta yumuşak doku tümörleri için kapsamlı ve yararlı olan çeşitli sınıflama girişimleri olmuştur (31).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2002 yılında dünya çapında patologların çalışmaları sonucu bir sınıflama yaptı. Öncelikle her histolojik kategori benign ve malign olarak ikiye ayrıldı. Buna ek olarak birçok tümör kategorisine intermediate (borderline veya düşük malignite potansiyeli) grubunu ekledi. Bu grubun özelliği yüksek lokal rekürrens yapmasına karşın düşük metastaz riski olmasıdır (32).

Tablo 2.3.'de yumuşak doku tümörlerinde histolojik sınıflandırma verilmektedir.

Tablo 2.3. Yumuşak doku tümörlerinde sınıflandırma

- **Fibroblastik miyobroblastik tümörler**
  - Benign
    - Nodüler fasiitis (intravaskuler/kranial)
    - Proliferative fasiitis/myositis
    - Organ-ilişkili psödosarkomatöz myofibroblastik proliferasyon
    - Iskemik fasiitis
    - Tendon kılıfı fibroması
    - Derinin pleomorfik fibroması
    - Gardner sendromu ile ilişkili fibrom
    - Elastofibrom
    - Nazofarengeal anjiofibrom
    - Keloid
    - Kollajenöz fibrom (desmoplastik fibroblastom)
    - İnfantil fibröz hamartom
    - İnfantil dijital fibromatozis
    - Myofibroma/myofibromatosis
    - Juvenil hyalin fibromatosis
    - Gingival fibromatosis
    - Fibromatosis kolli
    - Infantil fibromatosis
    - Kalsifik aponevrotik fibrom
    - Kalsifik fibroz psödotümör
  - Intermediate
    - Erişkin tip fibromatozis
      - Yüzeyel (palmar, plantar, penile, knuckle pads)
      - Derin (ekstra-abdominal, abdominal, intra-abdominal)
  - Malign
    - Pleomorfik andiferansiye sarkom/malign fibröz histiositoma
      - Storiform-pleomorfik tip

Miksoid tip

Giant cell tipe

Inflamatuar tip

Lipomatöz tümörler

Benign

Lipom

Anjiolipom

Myolipom

Kondroid lipom

Spindle cell/pleomorfik lipom

Lipoblastoma/lipoblastomatosis

Myelolipom

Hibernom

Lipomatozis

Intermediate

Atipik lipom (yüzeyel iyi diferansiye liposarkom)

Malign

Atipik lipomatöz tümor/iyi diferansiye liposarkom

Lipom benzeri

sklerozan

İğsi

Inflamatuar

Miksoid/round cell liposarkom

Pleomorfik liposarkom

Dediferansiye liposarkom

Düz kas tümörleri ve lezyonları

Benign

Leyomyom

Anjiomyom

Intranodal palisadik myofibroblastom

Memenin myofibroblastomu

Benign genital stromal tümörler

Anjiomyofibroblastom

Selüler angiofibrom/angiomyofibroblastom-dişi genital trakt

Agresiv anjiomiksoma

yüzeyel servikovaginal myofibroblastom

Intravenöz leyomyomatozis

Leyomyomatozis peritonealis disseminata

Malignt

Leyomyosarkom

Ekstra gastrointesinal stromal tümörler

Benign

Malign

İskelet kası tümörleri

Benign

Kardiak rabdomyom

Erişkin rabdomyom

Fetal rabdomyom

Miksoid (klasik)

Intermediate (selüler, juvenil)

Genital rabdomyom

Malign

Embryonal rabdomyosarkom

Klasik tip

Botryoid tip

Spindle hücreli tip

Alveolar rabdomyosarkom

Pleomorfik rabdomyosarkom

Sklerozan rabdomyosarkom

Diğer (rabdoid ve anaplastik içerikli)

Gangliyon hücreleri içeren rabdomyosarkom

Kan ve lenf damarlarının tümörleri

Benign

Papillar endotelyal hiperplazi

Hemanjioma

kapiller hemanjiom

kavernöz hemanjiom

Venöz hemanjiom

Arteriovenöz hemanjiom

Piyojenik granüloma

Edinsel kökenli hemanjiom

Hobnail hemanjiom

Spindle hücreli hemajiom

Lenfanjiom

Lenfomyoma lenfanjiomatozis

Anjiomatozis

Lenfanjiomatozis

Intermediate

Epiteloid hemanjioendotelyoma

Hobnail hemanjioendotelyoma (retiform, Dabska-tip)

Epitelioid sarkom

Kaposiform hemanjioendotelyoma

Polimorfoik hemanjioendotelyoma

Malign

Anjiosarkom

Kaposi sarkomu

Perivasküler tümörler

Benign

Glomus tümörü

Klasik tip

Glomanjiom (glomuvenöz malformasyon)

Glomanjiomyom

Glomanjiomatosis

Myoperisitom

Hemanjioperisitom

Malign

Malign glomus tümörü

Sinovyal tümörler

Benign

Tenosinovyal giant cell tümör

Lokalize tip

Diffüz tip

Malign

Malign tenosinovial giant cell tümör

Mezotelial tümörler

Benign

Adenomatoid tümörler

Intermediate

Multikistik mezotelioma

İyi diferansiye papiller mezotelioma

Malign

Diffüz mezotelioma

Epitelial tip

Sarkomatoid tip

Bifazik tip

Periferal sinir kılıfı tümörleri ve ilişkili lezyonlar

Benign

Travmatik nöroma

Mukozal nöroma

Pacinian nöroma

Palisad oluşturan enkapsüle nöroma

- Mortonun interdijital nöroması
- Sinir kılıfı ganglionu
- Nöromuskuler hamartom
- Nörofibrom
  - Klasik tip (lokalize)
  - Diffüz
  - Pleksiform
  - Epiteloid
  - Pigmente
- Schwannoma
  - Klasik tip
  - Selüler
  - Pleksiform
  - Dejenere
  - Epiteloid
  - Nöroblastoma benzeri
- Melanotik schwannoma
- Perinöroma
  - Intranöral
  - Ekstranöral
- Granular hücreli tümör
- Nörotekoma
  - Miksoid tip
  - Selüler tip
- Ektopik meninjiom
- Glial heterotopia

Malign

- Malign periferal sinir kılıfı tümörleri
  - Klasik tip
  - Malign periferal sinir kılıfı tümörleri ile rabdomyoblastik diferansiyasyon (malign Triton tümörü)

Glandular

Epiteloid

Malign granular hücreli tümör

Clear cell sarkom (tendon ve aponeurozun)

Malign melanotik schwannoma

Ekstra spinal ependimoma

Primitif nöroektodermal tümörler ve ilişkili lezyonlar

Benign

Ganglionöroma

Pigmente nöroektodermal tümör (infantil)

Malign

Nöroblastom

Ganglionöroblastom

Ewing sarkomu /primitif nöro ektodermal tümör

Malign pigmente nöroektodermal tümör (infantil)

Paraganglionik tümörler (paraganglioma)

Benign

Malign

İskelet dışı osseoz ve kartijenöz tümörler

Benign

Myozitis ossifikans

Fibro-osseoz psödotümör (dijital)

Fibrodisplazi ossifikans progressiva

İskelet dışı kondrom

İskelet dışı osteom

Malign

İskelet dışı kondrosarkom

İyi diferansiye kondrosarkom

Miksoid kondrosarkom

Mezenşimal kondrosarkom

İskelet dışı osteosarkom

- Diğer çeşitli tümörler
  - Benign
    - Tümöral kalsinozis
    - Konjenital granular cell tümör
    - Miksoma
      - kutanöz
      - intramuskular
    - Juksta-artikular miksoma
    - Ganglion
    - Amiloid tümör
  - Intermediate
    - Ossifiye fibromiksoid tumor
    - Inflamatuar miksohyalin tümör
    - Miks tümör / parakordoma
    - Pleomorfik hyalinize anjiektatik tümör
    - Hemangioperisitom/soliter fibröz tümör/giant cell anjiofibrom
    - Perivasküler epiteloid hücre ailesi tümörleri (PEComa)
  - Malign
    - Sinovyal sarkom
    - Alveolar yumuşak komponentli sarkom
    - Epiteloid sarkom
    - Desmoplastik küçük round cell tümör
    - Malign ekstra renal rabdoid tümör

2.4. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA EVRELEME

Birkaç istisna dışında histolojik tip, hastalığın klinik gidişi hakkında belirleyici olmayacaktır; bu nedenle mutlaka grade ve evrelendirme tamamlanmalıdır.

2.4.1. Grade Sistemleri

Yumuşak doku sarkomlarında grade ile ilgili ilk çalışmayı Broders ve ark. yapmış ve 1939 yılında yayınlamıştır (33). Bu çalışmada mitotik aktivite, tümördeki dev hücreler ve fibröz stroma kombinasyonunu kullanarak fibrosarkomlar için grade değerlendirmesi yapılmıştır ve grade için hücresel farklılaşmanın önemli olduğunu ilk kez bildirilmiştir. Bu prensipler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Bu yayını takiben yıllarca çok sayıda çalışma yapılmış; grade için nekroz ve mitotik aktivite önceliğine vurgu yapan yayınlar bildirilmiştir (34-35). Bazı çalışmalarda Ki 67 immun reaktivitesi veya MIB -1 skor indeksinin kullanılması önerilmiştir (36-39).

Ki 67 proteini, hücre proliferasyonu ile eksprese olur. İnterfaz süresince nükleus içerisinde tespit edilirken mitozda kromozomların üzerinde gözlenir. Ki 67 proteini hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) mevcut iken, G0'da (dinlenme fazı) mevcut değildir. Ki 67 tespitinde MIB–1 olarak da bilinen antikor kullanılır. Ki 67 pozitif olan hücrelerin oranı, Ki 67 indeksini belirler. Ki 67 ile ilgili çalışmalar en sık prostat ve meme karsinomlarında yapılmıştır ve tümör tiplerinde sağkalım ve tümör rekürrensi ile ilişkilisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle gösterilmiştir. Ki 67 geni, protein yapısının mRNA'ya eklenmesi ve ekspresyonu ile ilşkisi mevcuttur ve Ki 67 protein ekspresyonu, hücre bölünme döngüsünün ilerlemesi için gereklidir.

Grade ile ilişkili olarak; FDG PET görüntülemesinin yalnız tanıda değil, sarkomlarda grade değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirilmiştir (42).

İlk geniş kapsamlı grade ve evrelemenin birlikte kullanıldığı çalışma 1977'de Russell ve ark.'nın 1000 vakalık bir hasta grubunda, TNM evrelemesi kullanarak yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada grade, evrelemeye katılarak sonuçları birlikte değerlendirilmiş, ancak paradoksal olarak grade için objektif kriterler verilmemiştir (43). Bu ufuk açan çalışmadan sonra birçok grade sistemi yayınlanmıştır.

Patolojik olarak grade tanımlanırken; selülarite, histolojik tip-alt tip ve hücresel farklılaşma, pleomorfizm, nekroz, mitoz sayısını içeren tanımlar kullanılır. Ancak günümüzde hala standardize edilememiştir.

Grade ile ilgili olarak Jensen (43), Costa (44), Hashimato (45), van Unnik (46) ve Markhede (47) gibi araştırmacılar da uluslararası yayınlar yapmışlardır. Bu çalışmalarda mitotik aktivite ve nekroz grade için en önemli ve güvenilir parametreler olmalarına rağmen bazı araştırmacılar grade için sarkoma spesifik parametreleri de ekleyerek farklı grade sistemlerinin ortaya çıkmasına neden olmuşlardır.

Grade sistemi genel olarak varyasyon göstermekle birlikte ikili, üçlü ve dörtlü sistemler mevcuttur. Üçlü grade sistemi sağkalım paterni ve tedaviye yanıtta en kullanışlı sistem gibi görünmektedir (48). AJCC nin daha önce 2002 yılında önerdiği dörtlü grade sisteminde, gradeler arası fark küçüktür. Grade I ve II düşük grade'i temsil ederken; III ve IV yüksek grade olarak tanımlamaktaydı. Yalnız düşük ve yüksek grade içeren sistem ise intermediate olarak tanımlanan grubun gerçekte hangi gruba dahil edilmesi gerektiği sorusuna yanıt verememesi nedeniyle sorun yaratmaktaydı ve 2010 yılında üçlü grade sistemine geçilmiştir.

Grade ile hastalık seyri konusunda çeşitli yayınlar mevcuttur. Markheda, dörtlü grade sistemi kullanmış (bu sistem selülarite, selüler pleomorfizm ve mitotik aktivite ile değerlendirilir) ve sağkalım oranlarıyla grade'in korele olduğunu bildirmiştir. Bu sistemi kullandığı bir çalışmasında

grade I ve II'de tümöre bağlı ölüm bildirilmemişken; grade III'de 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %68 ve %55, grade IV de ise sırasıyla %47 ve %26 olarak bildirmiştir (49).

Jehsen ve ark. 'Aarhus Musculoskeletal Tumour Center'da 200'den fazla hasta üzerinde üçlü grade sistemini kullanarak inceleme yapmışlar ve 5 yıllık sağkalımı grade I'de %97, grade II'de %67 ve grade III de %38 olarak ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %93, %57 ve %23 olarak bildirmişlerdir (50).

Costa ve ark. 1984'de Cancer dergisinde, NCI'ın 163 sarkom vakası tabanlı bir değerlendirmesini kaynak alarak bir grade sistemi yayınladılar ve ABD'de güçlü bir destek sağladılar. Bu grade sisteminde selülarite, selüler pleomorfizm, mitotik oran kriterlerine ek olarak nekroz da rekürrens ve sağkalım oranlarında bir belirteç olarak sisteme dahil edilmiştir. Bu çalışmada üçlü grade sistemi kullanılmış ve %15'in üzerindeki nekrozun anlamlı zayıf prognostik faktör olduğunu, 5 yıllık genel sağkalım oranlarını Grade I'de %100, grade II'de %92 ve grade III'de %46 olarak bildirmiştir (51). Bu çalışmanın sonucunda NCI grade sistemi ortaya çıkmıştır (tablo 2.4.).

Tablo 2.4. NCI'ın histolojik tiplere göre grade sınıflaması

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

Aynı yıl Trojani ve ark. Fransız sistemini yayınlamıştır. ‘French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group’(FNCLCC) tabanlı, 155 erişkin yumuşak doku sarkomlu hasta incelenmiş ve grade değerlendirmesinde; hücresel farklılaşma, mitotik oran ve nekroz parametreleri kullanılmıştır. Bu çalışmada histolojik grade sağkalım oranlarında en önemli tek belirteç olarak vurgulanmış ve tümör derinliğinin (yüzeyel veya derin yerleşimli) diğer bir önemli parametre olduğu bildirilmiştir (52).

Grade değerlendirilmesinin yapılamadığı veya sınırlandığı yumuşak doku sarkomu türleri de mevcuttur. Epiteloid sarkoma, berrak hücreli sarkoma ve alveoler komponent içeren bazı sarkoma türlerinde grade değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bu hasta grubu ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Bu vakaların diğerlerine göre nadir görülmeleri, histolojik parametrelerden daha çok non histolojik faktörlerin tanımlayıcı olması gibi nedenlerden dolayı net bir veri elde edilememiştir. Yine kutanöz anjiosarkomda grade değerlendirilmesi yapılamamaktadır; bunun nedeni hastalığın gidişinde major belirleyicilerin; hastalığın multifokal veya lezyon büyüklüğü ile korele olmasıdır.

FNCLCC ve NCI Grade sistemleri günümüzde en sık kullanılan grade sistemleridir.

French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) grade değerlendirme parametreleri aşağıda tablo 2.5’de belirtilmiştir.

Tablo 2.5. FNCLCC Grade tanımlama parametreleri

Parametre	Kriter
Tümör diferansiyasyonu	
Skor 1	Normal erişkin mezenşimal dokuya benzeyen sarkomlar (örneğin iyi diferansiye liposarkomlar)
Skor 2	Histolojik tipi ile belirgin olanlar (miksoid liposarkomlar)
Skor 3	Embrional veya andiferansiye tip (belirgin olmayan tanımlanamayan tip)
Mitoz sayısı	
Skor 1	0–9/10 HPF
Skor 2	10–19/10 HPF
Skor 3	≥ 20/10 HPF
Tümör nekrozu	
Skor 0	Nekroz yok.
Skor 1	≤ 50% tümör nekrozu
Skor 2	> 50% tümör nekrozu
Histolojik grade	
Grade 1	Toplam skor 2, 3
Grade 2	Toplam skor 4, 5
Grade 3	Toplam skor 6, 7, 8

Tablo 2.6. FNCLCC sistemine göre histolojik grupların grade değerleri

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

2.4.2. Evreleme Sistemleri

Yumuşak doku sarkomlarının evrelemesinde birçok sistem kullanılmıştır. Benzer prognostik faktörler; örneğin histolojik grade, tümör boyutu ve tümör yerleşim yeri ve metastaz varlığı/yokluğu gibi durumlar göz önüne alınarak bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır (53).

1- AJCC evreleme sistemi
2- Musculoskeletal Tumour Society Sistemi

Ayrıca son zamanlarda yayınlanan ve tanımlanan **SIN sistemi.**

AJCC Evreleme Sistemi

Temelini 1954-1969 yılları arasındaki 703 vakalık retrospektif bir çalışmadan alır. TNM evreleme sisteminin karsinomalardaki kullanımına benzemektedir ve ek olarak grade prognostik değişken olarak eklenmiştir (56).

AJCC sistemi geniş kapsamlı ilk 1992'de yayınlanmıştır. Primer tümör boyutu (T), tutulu lenf nodu (N), metastaz (M) ve grade (G) içerir. 1997'de AJCC de önemli modifikasyonlar yapılmıştır. Tümör derinliğinin prognostik olarak etkin olduğunun gösterildiği Weiss ve Enzinger'in geniş tabanlı çalışmaları (55,56) baz alınarak, tümör derinliği de evrelemeye dahil edilmiştir (57).

Bu evrelemede yüzeyel tümör tanımı fasya invazyonu olmadan tümörün yüzeyel fasya üzerinde yer almasını ifade eder. Derin yerleşimli tümör tanımı ise yüzeyel fasyanın altında olan ya da yüzeyel fasyaya invazyon gösteren, fasya altında olan tümörleri tanımlar. Retroperitoneal, mediastinal ve pelvik sarkomalar derin yerleşimli tümörler olarak tanımlanır. 2002 yılında yayınlanan AJCC evrelemesinde lenf nodu tutulumu olan

hastaları evre IV olarak sınıflarken, 2010 yılı AJCC evrelemesinde lenf nodu tutulumu hastaları evre III olarak sınıflandırmıştır (tablo 2.6.).

Tablo 2.7. AJCC 2010 Evreleme Sistemi

Primer tümör (T)	Uzak metastaz (M)
TX primer tümör değerlendirilemiyor.	M uzak metastaz değerlendirilemiyor.
T0 Primer tümöre ait kanıt yok.	M0 uzak metastaz yok
T1 tümör 5 cm veya daha az çapa sahip.	M1 uzak metastaz var.
T1a yüzeyel yerleşimli tümör	**Histopatolojik grade**
T1b derin yerleşimli tümör	
T2 tümör 5 cm ve üzeri çapa sahip	GXgrade değerlendirilemiyor
T2A yüzeyel yerleşimli tümör	G1 iyi diferansiye
T2B derin yerleşimli tümör	G2 orta diferansiye
	G3 az diferansiye
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.	
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var	

Stage	Grade	Primer tümör	Bölgesel lenf nodları	Uzak metastaz
IA	G1 veya GX	T1a veya T1b	N0	M0
IB	G1 veya G X	T2a veya T2b	N0	M0
IIA	G2 veya G 3	T1a veya T1b	N0	M0
IIB	G2	T2a veya T2b	N0	M0
III	Herhangi bir G veya G3	Herhangi bir T T2a veya T2b	N1 N0	M0 M0
IV	Herhangi bir G	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.3. ‘ Muskuloskeletal Tumour Society ’ Evreleme Sistemi

Enneking sistemi olarak da bilinen bu sistem; hem kemik hem de yumuşak doku sarkomları için geliştirilmiş bir sistemdir (58, 59, 60).

Bu evrelemede 2 adet anatomik grup mevcuttur:

T 1: İntra kompartmanal (anatomik yapılarla açık olarak tanımlanan)
T 2: Ekstra kompartmanal veya doğal anatomik bariyerleri aşan

Bu sistemde 2 grade mevcuttur ve Grade I ve Grade II olarak belirtilir. Bu evreleme sisteminde grade’in 2 basamak olarak tutulmasının nedeni; bu evreleme sisteminin cerrahlar için geliştirilmiş olmasıdır. (Geniş ve radikal eksizyon amaçlı)

Tablo 2.8. MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY EVRELEME SİSTEMİ

Intrakompartmanal (T1)		Ekstrakompartmanal (T2)
Intra-artikuler	→	Yumuşak doku ekstansiyonu
Yüzeyel – derin fasia	→	Derin faysa ekstansiyonu
Paraosseöz	→	Intraosseöz veya ekstrafasyal ekstansiyon
Intrafasial kompartman	→	Ekstrafasyal kompartman

Evre	Grade	Yerleşim	Metastaz
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1 veya G2	T1 veya T2	M1

2.4.4. SIN Sistemi

Yeni tanımlanan ve kısaca 3 faktörün baş harfleri kullanılarak S (boyut), I (vaskuler invazyon) ve N (nekroz) oluşturulmuş; İsveç ve Fransa'da yapılan toplam 200 sarkom vakasi içeren bir kohort çalışması sonucu geliştirilmiş bir sistemdir (61).

Tümör çapı 8 cm altı ise 0 puan; üzerinde ise 1 puan; vaskuler invazyon yoksa 0; varsa 1 puan ve nekroz yoksa 0 puan ve mevcutsa 1 puan olarak değer verilir. Daha sonra bu değerler matematiksel olarak toplanır. 0–1 puan düşük riski ifade ederken 2 ve üzeri değerler yüksek riski gösterir. Bazı araştırmacılar bu ikili (binary) sisteminin AJCC'den daha kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir.

2.5. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA KLİNİK

Birçok hastada yumuşak doku sarkomu ağrısız kitle ile semptom verir, ancak 1/3 olguda ağrı da kliniğe eşlik eder. Tanı sıklıkla gecikir, hastalar çok sık olarak travmatik veya spontan hematom ya da lipom tanısı alırlar. Geç tanı özellikle retroperitoneal sarkomlarda daha belirgindir ve diğer organlara bası yapmadan semptom vermezler. Semptomlar çoğunlukla bası uyguladıkları organlara özgüdür. Yerleşim yeri olarak özellik arz eden diğer bir yumuşak doku sarkom tipi de baş-boyun sarkomlarıdır. Bu hastalarda semptomlar retroperitoneal sarkomlara göre daha erken bulgu verirler ve genel olarak semptomlar diğer organlara bası sonucu gelişmektedir.

2.6.YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Öncelikle histopatolojik tanı, grade ve diğer prognostik faktörlerin değerlendirilmesi için yeterli doku örneği alınmalıdır. Genelde 5 cm'den küçük ve yüzeyel lezyonlarda eksizyonel biyopsisi önerilir.

Tru cut biyopsi: Ucu keskin bir iğne ile yapılan biyopsi tipidir. Giderek populer olmaktadır. Genelde bu tür biyopside sorun; bazen yeterli doku örneği alınamamasıdır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi: Hem primer tanıda hem de rekürenslerde de kullanılabilen bir tanı aracıdır. Kolay, ucuz ve az komplikasyon riski nedeniyle tercih edilebilir. Biyopsi alınırken olası tümör permeasyonu riski nedeniyle mümkün olduğunca sonradan uygulanacak cerrahi alan veya RT alanı içerisinde olabilecek bir alandan uygulanmalıdır. Hem cerrahi uygulama hem de RT uygulamaları biyopsi alanlarını içermek zorunda olduğundan, biyopsi işlemi dikkatle yapılmalıdır (62,63).

2.7. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Yumuşak doku tümörlerinin radyolojik olarak değerlendirilmesi son 20 yılda bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin de gelişmesiyle önemli oranda ilerlemiştir.

Yumuşak doku kitlelerinin tanısal görüntülemesinde amaç ve hedefler kısaca 5 maddede özetlenebilir:

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

BT veya MRG gibi yöntemlerle %25-%50 arasında tanı konulabilir. Özellikle MRG görüntüleme yönteminde lezyonlara spesifik bulguların sürekli güncellenmesi ve tanımlanmaları ile bu oran %75-%90'a kadar yükselebilir.

2.7.1. Direkt Grafiler

Yüksek teknolojik görüntüleme yöntemlerinin varlığı nedeniyle yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde sıklıkla unutulan bir yöntemdir. Röntgen filmleri sıklıkla normal olarak değerlendirilecek ya da yetersiz bilgi verecektir. Ancak direkt grafiler kesitsel görüntüleme yöntemlerinin zor ayrımlaştırabileceği ince kalsifikasyon ve kemik anomalilerini daha iyi gösterebilirler.

Direkt grafilerin avantajı; hemanjioma içindeki flebolitleri, sinovyal kondromatizisdeki kondral oluşumları, miyozitis ossifikanstaki ayırt edici kalsifikasyonlar gibi patognomik kalsifikasyonları gösterirken; osteokondroma, travma deformiteleri, periost reaksiyonu, kortikal destruksiyon ve kemik iliği invazyonunu da göstermede yardımcı olabilmesidir. Bu nedenlerden dolayı ucuz bir yöntem olan direkt grafiler, yumuşak doku kitlelerinde ilk tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır.

2.7.2. Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri

Yüksek kontrast çözünürlüğü nedeniyle yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde kullanımları belirgin olarak artmıştır. Özellikle MRG, yumuşak doku kitlelerinde optimal radyolojik görüntüleme yöntemi olmuştur. Yumuşak doku kitlesinin aksiyal planda değerlendirilmesi en uygun yöntemdir. Konvansiyonel T1 ağırlıklı (lezyonların optimal anatomik özellikleri ve evreleme için en uygun kesitlerdir) ve T2 ağırlıklı (anormal dokuların tespitinde en uygun kesitlerdir) görüntülerin her ikisinin de kombine edilerek kitlenin potansiyel doku tipi hakkında bilgi elde etmek en uygun yöntemdir.

Tablo 2.9. MRG'da çeşitli dokuların sinyal intensitesi

Doku Tipi	T1 sinyal intensitesi	T2 sinyal intensitesi
Yağ doku	Yüksek	yüksek
Kemik iliği (sarı)	yüksek	orta
Kemik iliği (kırmızı)	orta	orta
TÜMÖR	**ORTA**	**YÜKSEK**
Kas	orta	orta - düşük
Hyalen kıkırdak	orta	yüksek
Su	çok düşük	çok yüksek
Tendon ve ligament	çok düşük	çok düşük
Korteks	çok düşük	çok düşük
Fibrokartilaj	çok düşük	çok düşük
Fibröz doku	düşük - orta	değişken
Kan	değişken	değişken

Bir kompartmanda lateral veya medial lokalizasyondaki kitleleri göstermek için koronal, anterior–posterior yerleşimli lezyonlar için sagital kesitlerden yararlanılır. Radyolojik değerlendirmede T1 ve T2 sekanslarının hangisi olduğunu ayırmada pratik yöntem olarak; normalde su içeren yapılar örneğin BOS, mesane, ekstremite sıvısı gibi yapılar düşük sinyal intensitesi içeriyorsa siyahtır ve bu T1 ağırlıklı sekanstır; yüksek intensite gösteriyorsa beyaz görülecektir ve bu da T2 ağırlıklı sekanstır.

BT ve MRG'de intravenöz kontrast madde kullanımı ile yumuşak doku tümörünün kontrast rezolüsyonu arttırılır ve sonuçta değerlendirmede ek katkı sağlanır. Özellikle bu yöntem BT için daha da önemlidir. Birkaç kontrastsız çekim alındıktan sonra alınacak görüntülerle kitlenin sıvı içeriği, nekrotik veya hemorajik odaklar ayırt edilebilir. Beş cm'den büyük tümörlerde veya yüksek grade'li tümörlerde toraks BT ile akciğer metastazı araştırılmalı ve retroperitoneal sarkomlarda karaciğer metastazı riski nedeniyle abdomen BT eklenmelidir.

2.7.3. PET BT

Yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde primer görüntüleme yöntemi değildir. Yumuşak doku sarkomlarında 18 FDG tutulumu değişkenlik göstermektedir. PET BT lezyonun benign / malign ayrımında (malign ve yüksek grade'li lezyonlarda SUV maks. değeri artar) kullanılabilir. RT veya KT'ye yanıt değerlendirmesi, cerrahi sonrası rekürrenslerin takibinde kullanılabilir. Retrospektif bir çalışmada PET BT ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarının preoperatif değerlendirilmesi ve evrelemesinde en doğru bilgiyi vermektedir (64).

2.8. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yumuşak doku sarkomlarında hastaların tedavi planlarını oluşturmada sonuçları etkilecek klinik ve patolojik faktörlerin anlaşılması önemlidir. Üç major klinikopatolojik faktör tanımlanmıştır: Tümör boyutu, derinlik ve grade (65,66).

Bu 3 faktör ayrıca AJCC evreleme sisteminin de bileşenleridir. Yukarı belirtilen faktörlere ek olarak anatomik bölge, histolojik subgrup ve cerrahi sınırların durumu da önemlidir; ancak bu bilgiler günümüz evreleme sisteminde yer almamaktadırlar. Diğer solid tümörlerin aksine yumuşak doku sarkomlarında bu faktörler lokal rekürrens, uzak metastaz ve tümöre bağlı sağkalım için belirteçtirler. Bu nedenle klinisyen ve patolog yüksek riskli hasta grubu terminolojisini kullanmada özen göstermeli ve riskin fazla olduğu hasta grubunu belirlemelidir. Lokal rekürrens, uzak rekürrens ve hastalığa spesifik sağkalıma etkisi olan prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. MSKCC'de yapılan ve 1996 yılında yayınlanan çalışmada ekstremite yumuşak doku sarkomlarında rölatif riske etki eden parametreler bildirilmiştir (65) (Tablo 2.9.).

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

Uzak rekürrensi arttıran etkenler: Tümör boyutunun 5 cm ve üzerinde olması, derin yerleşim, yüksek grade'li tümör olması, leyomysarkom subgrubu ve nonliposarkomatöz histoloji ve lokal rekürrens varlığı;

Hastalığa spesifik sağkalımı etkileyenler: Yüksek grade, 10 cm'den büyük tümör, pozitif cerrahi sınır varlığı, leyomysarkom subgrubu, malign periferal sinir kılıfı tümörü ve alt ekstremite yerleşimi.

Tablo 2.10. Yumuşak doku sarkomlarında prognostik parametreler ve rölatif risk (Pisters –MSKCC -1996 multivaryan analiz sonuçları)

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

2.8.1. Cerrahi sınırların sınıflaması ve prognostik önemi

UICC (Union Internationale Contre le Cancer) tarafından tanımlanan ve tüm dünyada kısaca R ile ifade edilen sınflama sistemi cerrahi bulgular ve mikroskopik değerlendirmeler sonucunda cerrahi sınırların durumunu bildiren sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

Bu klasifikasyon sistemine göre;

R0 rezeksiyon: Makroskopik olarak tümörün komplet olarak çıkarıldığı ve mikroskopik cerrahi sınırların negatif olduğunu,

R1 rezeksiyon: Tümörün makroskopik olarak komplet çıkarıldığı ve mikroskopik cerrahi sınırların pozitif olduğunu,

R2 rezeksiyon: İnkomplet cerrahi rezeksiyonu ve makroskopik olarak cerrahi sınrların pozitif olduğu durumu belirtir.

Birçok çalışmada cerrahi sınırların lokal kontrole etkisi olduğu gösterilmiştir. Tanebe bir çalışmasında, 5 yıllık lokal hastalıksızlığı negatif cerrahi sınır için %91 ve pozitif cerrahi sınır için %61 olarak bildirmiştir (67); benzer olarak Suit ve Spiro; 5 yıllık lokal kontrolu negatif cerrahi sınırda %97 ve pozitif cerrahi sınır için %81 olarak bildirmişlerdir (68).

Cerrahi sınırlarda tümör varlığının sağkalıma olan etkisi ise halen tartışmalı bir konudur. Tanebe, 5 yıllık genel sağkalım sonuçlarını her iki cerrahi sınır durumunda da yakın olarak; negatif cerrahi sınırda %65 ve pozitif cerrahi sınır için %70 olarak bildirmiştir (67). Ancak Heslin, yüksek riskli hasta grubunda (yüksek grade, derin yerleşim ve 5 cm'den büyük tümör) cerrahi sınırlarda tümör varlığının daha zayıf sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (69). Birçok araştırmacı lokal rekürrenslerin sağkalıma negatif etkisi olduğuna hemfikirdir (67-69).

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

2.8.2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Moleküler Prognostik Faktörler

Moleküler patolojik prognostik faktörler üzerine özellikle yakın dönemde odaklanılmıştır. Ki 67 veya MIB 1 in yumuşak doku sarkomlarında bağımsız prognostik faktör olduğunu belirten en az 3 çalışma mevcuttur (70, 71,72). Ayrıca p 53 ve MDM 2'nin de anlamlı prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (73) ve artmış ekspansiyonlarının kötü sonuç ile korele olduğu belirtilmiştir. Plazma metalloproteaz-9 düzeyi (MMP) yumuşak doku sarkomlu hastalarda benign hastalığı olanlar ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (74). Bu çalışmada tam cerrahi rezeksiyon uygulanan 9 hastada seviyesinin düşmesi ve 3 vakada relaps esnasında yükselmesi; potansiyel bir tümör belirteç olarak yararlanabileceğini gösterilmiştir. Yumuşak doku sarkomlarında proliferasyon ve hastalık gidişatı ile ilgili biyomarkerların tespit ve kullanımı için önemli çalışmalar mevcuttur (74,75,76)

.

2.9. KLİNİKTE SIK KARŞILAŞILAN YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

2.9.1. Malign Fibröz Histiositom (Pleomorfik Andiferansiye Sarkom)

İlk kez 1963'de tanımlanmıştır. İleri yaş grubu yumuşak doku sarkomalarının önemli kısmını oluşturur (78,79). Histolojik olarak geniş bir yelpazede kendini gösterdiğinden subgruplara ayrılmıştır; storiformpleomorfik, miksoid (miksofibrosarkom olarak da bilinir), giant cell, inflamatuar (ksantosarkoma) ve anjiomatoid.

Malign fibröz histiositomun en sık karşılaşılan tipi storiform ve pleomorfik alanların karıştığı storiform–pleomorfik tiptir. Bu tip göreceli olarak daha iyi diferansiyasyon gösterip dermatofibrosarkom protuberans benzeri veya daha anaplastik bir patern gösterebilirler.

Malign fibröz histiositomun ikinci en sık karşılaşılan tipi miksoid tiptir ve tüm malign fibröz histiositomların 1/4'ünü oluşturur. Bu tür; stromada belirgin mixoid değişiklikler ile karakterize olup storiform–pleomorfik tipten; ayırt edilemeyen hücresel alanlar içermesi ve daha iyi prognoza sahip olmasıyla ayrılır. Diğer 3 subgruba ise nadir rastlanır.

Malign fibroz histiositom; klinikte tüm subgruplar için klinik özellikleri benzer şekilde karşımıza çıkar. Malign fibroz histiositom karakteristik olarak geç erişkin yaş grubunun hastalığıdır ve çoğu vaka 50-70 yaş grubundadır (79). Erişkin formların çocukluk çağında görülmesi oldukça nadirdir. Özellikle 20 yaş altında tanı konulurken oldukça dikkat edilmelidir.

Malign fibroz histiositomlu vakaların 2/3'ü erkektir ve beyaz ırk siyah ırka nazaran hastalıktan daha çok etkilenir. En sık yerleşim yeri uyluktur. Bunu sırası ile üst ekstremite ve retroperiton izler. Klinik en sık prezentasyon aylar içinde büyüyen kitledir. Kitlenin hızla büyümeye başlaması hastanın

genel başvuru nedenidir. Retroperitoneal yerleşimli olanlar ekstremite yerleşimli olanlardan daha büyük boyuta ulaşabilirler.

Malign fibroz histiositom sitokinlere bağlı paraneoplastik semptomalara yol açabilir. Bu nedenle hastalarda hipoglisemi gibi semptomlara rastlanabilir.

Hastalarda primer lezyon klinik olarak belirgin olmadan tanı anında nadiren metastatiktir (80). Hastalığın %10'luk kısmı çeşitli tümörlere sekonder olarak bulunur; bu birliktelik istatiksel olarak anlamlı gözükmemekle birlikte hastaların ileri yaşta olması ve ilk hastalığın tedavisinin bir komplikasyonu olarak da gelişebileceğine dair teoriler de mevcuttur.

2.9.2. Liposarkom

Liposarkom erişkin yaş grubunda en sık rastlanan yumuşak doku sarkomlarından biridir ve tüm yumuşak doku sarkomlarının %9.8-%16'sını oluştururlar (81,82). İsveç'te yapılan bir çalışmada normal populasyonda insidansı kabaca 2.5/milyon olarak bulunmuştur (83).

Liposarkomlar histolojik, biyolojik, sitogenetik ve moleküler analizlere göre çeşitli subgruplara ayrılmışlardır (81,84,85). Bu subgruplar non metastatik neoplazilerden (atipik lipomatoz / iyi diferansiye liposarkomdan), en metastatik pleomorfik liposarkoma kadar çeşitlilik gösterir. Bu çeşitliliği ilk kez belirten 1962'de Enzinger ve Winslow olmuştur. İki araştımacı liposarkomların çok geniş bir yapıda ve davranış spektrumunda olduğunu bildirmişlerdir (86).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); liposarkomları 4 grup olarak tanımlamışlardır:

- ANL/WDL (atipik lipomatoz neoplazi /iyi diferansiye liposarkom)
- Miksoid / round cell iyi diferansiye sarkom

- Dediferansiye sarkom (andiferansiye)
- Pleomorfik sarkom

Atipik lipomatoz neoplazi–iyi diferansiye liposarkom: 50-70 yaş arası yaş grubunda görülür. %75 ekstremite yerleşimlidir; ikinci en sık yerleşim yeri retroperitondur. Lokal agresif ve non metastatik tiptir, bu klinik tipin en önemli özelliği derin yerleşimli olması, yıllarca büyüyen dev bir kitle olarak klinik belirti vermesidir. Bu tipin de kendi içerisinde subgrupları mevcuttur; adipositik (lipom benzeri), sklerozan, inflamatuar ve spindle hücreli.

Bu hastalarda sonuçları belirleyici olan tümörün lokalizasyonudur. Ekstremite yerleşimli olanlar nadiren rekürrens gösterirler ve mortal değildirler. MSKCC'de bir seride 5 yıl için lokal rekürrens yapan vakaların tamamının sklerozan tip olduğu bildirilmiştir. Retroperiton ve mediastinal yerleşimli olanlarda ise rekürrensler sıktır ve kontrolsuz büyüme ölümle sonuçlanabilir. İyi diferansiye liposarkom histolojisine sahip 177 vakalık retroperitoneal liposarkom grubunda 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım %83 ve lokal rekürensizlik oranı %54 olarak bildirilmiştir (87).

Bu hastalığın klinik olarak diğer bir önemli özelliği de %5-15 vakanın dediferansiye tipe dönüşümüdür.

Dediferansiye Liposarkom: 50 -70 yaş grubunun hastalığıdır. En sık yerleşim yeri % 75 oranla retroperitoneal bölgedir. Yüksek lokal rekürrens ve metastaz ile karakterizedir.

Miksoid veya round cell liposarkom: Tüm liposarkomların %40'ını oluşturur. İlk 2 subgrubun aksine 25-45 yaş arası yaş grubunun hastalığıdır. %75 ekstremite yerleşimlidir ve sıklıkla ekstremitelerin derin bölgelerine yerleşir. Nadiren retroperiton ve subkutan yerleşim gösterir. En sık yerleşim yeri %66 oranıyla uyluktur. Metastaz ve prognostik faktör round cell içeriğidir. Yüksek grade, %5'den fazla round cell içeren vakalarda prognoz daha

kötüdür. Düşük grade'de 5 yıllık sağkalım %90 iken, yüksek grade için bu oran %50'ye düşer (88). Diğer liposarkomların aksine alışık olmadık şekilde kemik ve yumuşak doku metastazı yapma eğilimi mevcuttur. Pulmoner metastaz olmadan senkron veya metakron olarak retroperitoneal ve aksillar bölgedeki yağ planlarında hızla yayılım yapabilir (89). Diğer en önemli özelliği ise radyoterapiye diğer yumuşak doku sarkomlarından daha iyi yanıt vermesidir.

Pleomorfik liposarkom: Yüksek grade'li malign plomorfik lipoblastlardan oluşur. Mitotik aktivitesi yüksektir; hemoraji ve nekroz oldukça sıktır. Nadir görülen bir tiptir ve tüm liposarkomların %5'inden daha azını oluşturur. Hastalar tipik 50 yaş üzeridir. Genelde alt ekstremite (derin yerleşimlidir) ve retroperitoneal yerleşimlidir. Hastaların %50'sinden fazlasında tanı esnasında akciğer metastazı mevcuttur. Hastalar genellikle kısa sürede kaybedilir. Yüzeyel lezyonlar göreceli olarak daha iyi prognoz gösterirler.

2.9.3. Anjiosarkom

En nadir yumuşak doku sarkomlarından birisidir. Kan veya lenfatik damarlardan gelişir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) verilerine göre, 1966-1976 yılları arasında 366 anjiosarkoma vakasının yerleşim yeri dağılımı; deri 121(%33), yumuşak doku 89(%24), meme 30(%8), karaciğer 31(%8) olarak bildirilmiştir (90). Anjiosarkomlar genel davranışları ve tabiatları gereği diğer yumuşak doku sarkomlarından farklılık gösterdiğinden TNM sınflamasından kaldırılmıştır.

Anjiosarkomlar; lenfödemle ilişkili veya ilişkisiz kutanöz anjiosarkom, memenin anjiosarkomu, yumuşak dokunun anjiosarkomu, radyasyonla ilişkili anjiosarkom olarak gruplandırılabilir.

Lenfödemle ilşkisiz kutanöz anjiosarkom; en sık rastlanan anjiosarkom tipidir. Hasta tipik olarak yaşlı erkektir. Tipik olarak baş ve boyunda yerleşir. Kutanöz anjiosarkomlarda prognoz kötüdür.

Lenfödemle ilişkili anjiosarkom: 1949'da Stewert ve Treves; radikal mastektomi yapılmış ve bir kısmı radyoterapi tedavisi almış 6 hastada vasküler sarkom geliştiğini tespit etmişlerdir. Bu vakalarda kronik lenfödem zemininde kutanöz lenfanjiosarkom geliştiği gözlemlemişlerdir, bu klinik duruma Stewart Treves Sendromu adı verilmiştir.

Memenin anjiosarkomu: Memenin parankiminin anjiosarkoması çok nadirdir ve klinik olarak RT sonrası gelişen kutanöz anjiosarkomadan farklıdır. İnsidansı 1/1700 -2000 primer meme Ca'dır. Klinik, memede hızla büyüyen kitledir. Hastalar tipik olarak 30–40 yaş grubudur. Postmenapozal vaka nadirdir, hastalık agresif seyirlidir ve metastaz sıktır. Metastatik lezyonlar sıklıkla kanamalıdır ve ölümle sonuçlanabilir. Üç yıllık sağkalım genel olarak %50 civarındadır.

Yumuşak doku anjiosarkomu: Oldukça nadirdir ve herhangi bir yaş ve dekatta gelişebilir. 1/3 vakada başka hastalıklar kliniğe eşlik eder (Nörofibramatozis, Klippel–Trenaunay Sendromu, Mafucci Sendromu gibi…). En sık ekstremite ve abdominal yerleşim gösterirler. Klinik olarak geniş ve hemorajik kitle ile prezente olurlar. Çok büyük kitleler nedeniyle trombositopeni, arteriovenöz şantlar ve masif transfüzyonlar sonucu kalp yetmezliği geilşimi ile hasta kaybedilebilir. Yumuşak doku anjiosarkomları agresif seyirlidir ve hastaların yarıdan çoğu ilk yılda kaybedilir. Sırasıyla akciğer, lenf nodu, kemik ve yumuşak doku metastazı yaparlar. Yaşlı hastalarda, retroperitoneal yerleşimli tümörlerde, büyük boyutlu tümörlerde ve Ki 67 indeksi >%10 olanlarda prognoz oldukça zayıftır.

Radyasyona bağlı anjiosarkom: Geçmiş yıllarda serviks, over ve uterin malignitelerde RT sonrası gelişirken günümüzde meme kanseri

tedavisi sonrasında gelişmektedir. Klinik olarak meme derisinde multipl, ciltten kabarık ekimotik lezyonlarla ortaya çıkar. Lezyonların genişliği 0.4-20 cm arasında değişir. Klinik özellik kutanöz anjiosarkoma gibidir.

2.9.4. Sinovyal Sarkom

Genellikle genç erişkin yaş grubunun hastalığıdır (91). Tipik olarak paraartiküler alandaki tendon kılıfı ve eklem yerleşimlidir. En az %50 vakada lezyon diz eklemi bölgesindedir. Erkekler kadınlara nazaran hastalıktan daha çok etkilenir.

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

Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Kalp, böbrek, karaciğer, prostat, gastrointestinal yerleşimli sinovyal sarkomlar bildirilmiştir. Bu lokalizasyondaki sinovyal sarkomların tanısı oldukça güçtür ve ancak moleküler genetik inceleme ile tanı konulabilir (92,93,94,95,96).

Tanıda radyolojik olarak mevcut lezyonlarda kalsifikasyon varlığı yardımcı olabilir. Rutin grafilerde yuvarlak veya oval şekilli kitle ve şişlikler şeklinde görülür.

Sinovyal sarkomlar karakteristik olarak bifazik patern gösteren; epiteloid hücreler ve bunları çevleyen spindle veya fibröz yapılardan oluşur. Hastalık klinik olarak yavaş ve ağlı ile büyüyen kitle şeklinde seyreder. Kitle psödokapsüllü ve multiloküle özelliktedir.

Bu hastalıkta karakteristik translokasyon t(x;18) (p 11-2;q11-2)'dur ve tanıda altın standart olarak kabul edilir . Sinovyal sarkomun diğer bir özelliği de %1.4– 13.7 oranında bildirilen lenf nodu metastazı riskidir (97).

2.9.5. Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom, hem görülme yaşı hem de klinik davranışı gereği farklılık gösteren bir yumuşak doku sarkomudur ve çocukluk çağının beşinci en sık tümörüdür. Erişkin yaş grubunda da görülebilmekle birlikte bu yaş grubunda çocukluk çağına nazaran daha kötü seyirlidir. Bunun tek istisnası spindle cell rabdomyosarkomdur ve erişkin yaş grubunda daha iyi seyirli olma eğilimindedir.

Rabdomyosarkomlar esas olarak 4 subgrupta incelenir: embriyonel, alveoler, pleomorfik ve miks tip (98). Rabdomyosarkomaların klasifikasyonu için birçok sınıflama geliştrilmiştir: Modifiye konvansiyonel (Horn ve Enterline) sınıflaması, Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti Sınıflaması, NCI sınıflaması gibi…Bu sınıflamalar genel itibariyle benzer olmakla birlikte küçük farklılıklar gösterirler.

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

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

2.9.6. Fibrosarkom

Genelde 3-8 cm çaplı, soliter, yumuşak kıvamda yavaş ve ağrısız büyüyen kitle olarak karşımıza çıkar. Küçük tümörler iyi sınırlı ve parsiyel veya tam bir kapsülle çevrilidir. Büyük tümörlerin sınırları belirsiz ve çevre dokuya invaziv ve destrüktif şekildedir. Küçük tümörlerin düzgün vasıfta

olması ve karakteristik bir semptom yaratmaması nedeniyle benign bir lezyon sanılıp tanı atlanabilir. Vakalar herhangi bir yaş grubunda olabilir; ancak en sık yaş grubu 30-50 yaştır. Erkekler hastalıktan daha çok etkilenir. En sık yerleşim yeri alt ekstremitenin derin kısımlarıdır.

Fibrosarkomlar; major olarak erişkin tip ve juvenil/infantil tip fibrosarkom olarak 2 ana gruba ayrılırken; erişkin tipin klasik, miksoid (miksofibrosarkom) , fibromiksoid, sklerozan ve epiteloid tipleri mevcuttur.

Fibrosarkomlar; metastazlarını hematojen yolla yaparlar. Primer metastaz bölgesi akciğerlerdir ve bunu iskelet sistemi izler (özellikle vertebra ve kafatası). Metastazlar genelde tanıdan sonra ilk 2 yılda gelişir. Bu hastalıkta lenf nodu metastazı nadirdir ve tüm metastazların % 8' inden azını oluştururlar (99). Metastaz oranlarını Scott bir çalışmasında; 1,2 ve 5 yıl için sırasıyla % 34, % 52 ve % 63 olarak bildirmiştir (100).

Radyoterapi sonrası gelişen fibrosarkom: Yüksek grade'lidir. Latens süresi 4– 15 yıldır; literatürde daha kısa sürede olmak üzere; 15 ay sonra gelişen vaka da bildirilmiştir (101). Gelişiminde radyoterapi dozu önemlidir ve ortalama değer 50 Gy dir. Prognozu oldukça kötüdür ve hastalar tanıdan sonra ilk 2 yıl içerisinde kaybedilir. Radyoterapi sonrası gelişen fibrosarkomun patogenezinde RET onkogeni rol oynamaktadır (102).

2.9.7. Dermatofibrosarkoma Protuberans

İlk kez 1924'de Darrier ve Ferrand tarafından progresif ve rekürren kutanöz nodüler dermatofibroma olarak tanımlanmıştır. Erken veya orta yaş erişkin yaş grubunun hastalığıdır. Nadiren çocuklarda gelişir ancak son yıllarda pediatrik yaş grubunda bildirilen vaka sayısının arttığı gözlenmiştir, ağrısız ve yavaş büyümesi preklinik dönemin uzun sürmesi ve sonuçta çocukluk çağında başlayan lezyonun erişkin yaş grubunda belirgin hale gelmesine neden olmuş olabilir (103). Erkekler hastalıktan kadınlara oranla

daha fazla etkilenmektedir. Hastalık vücudun herhangi bir yerinde başlayabilse de en sık gövde ve proksimal ekstremitede yerleşir. Vulva ve parotis gibi alışık olunmayan yerlerde de gelişebilir. Hastaların %10-20'sinde travma öyküsü vardır ve bu muhtemelen rastlantısaldır (104,105,106).

Başlangıç lezyonu, etrafı kırmızı- mavi renkli deriden kabarık plak rengi lezyondur. Dermatofibrosarkoma protuberansın en önemli özelliği uzak metastaz riskinin az ve lokal agresif olmasıdır. Basit eksizyon sonrası rekürrens riski % 50'nin üzerideyken, radikal eksizyon sonrası bu oran % 5'in altına inmektedir.

Hastalık histolojik olarak fibröz histiositoma benzer; ancak dermatofibrosarkoma protuberansın CD34 (+) pozitif olması ile bu hastalıktan ayrılır.

2.9.8. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümör

Malign schwannoma, nörofibrosarkom veya nörojenik sarkom olarak da bilinirler. Tüm yumuşak doku sarkomlarının %5-10'unu oluştururlar. Tipik olarak üçüncü ve dördüncü dekat erişkin yaş grubunun hastalığıdır. Çoğu lezyon büyük sinirlerin gövdesinden gelişir. Genelde ekstremite (özellikle alt ekstremite) ve retroperiton yerleşimlidir.

Tümör hücreleri genellikle sık mitoz, hiposelüler miksoid stroma ve belirgin atipi ve epiteloid özellikle karakterizedir. Genel olarak yüksek grade'li tümörlerdir ve S100 antijenik proteini karakteristiktir. Rabdomyosarkomatöz elemanlar içerdiğinde ise Triton Tümörü adı verilir.

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri sıklıkla derin yerleşimlidirler. Klinik olarak aylar içerisinde büyüyen kitlenin hızlı büyüme paterni göstermesiyle tanı konulur. Bu nedenle çoğu vakada kitle 5 cm'nin üzerinde büyüklüktedir, kitlede hemorajik ve nekrotik odaklar gözlenebilir.

Nörofibromatozis tip I'de malign periferik sinir kılıfı tümörü gelişme riski %3-5 oranındadır (107) ve ömür boyu kümülatif risk ise %10 civarındadır (108). Şayet hastada semptomatik pleksiform nörofibromatozis varsa bu oran pik yaparak %30'a kadar çıkar. Tam kanıtlanmış olmasa da NF 1 gen mutasyonlarının malign periferik sinir kılıfı tümörü gelişinde risk oluşturduğu düşünülmektedir. Nörofibromatozis zemininde gelişen malign periferik sinir kılıfı tümörleri, zayıf prognozu olan bu tümör tipinin daha da kötü prognozlu bir hale getirir.

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri en sık olarak akciğere metastaz yaparken; ikinci olarak kemik ve ardından plevraya metastaz yaparlar. Lenf nodu metastazları genellikle yaygın metastatik hastalıkta gözlenir.

2.10. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.10.1. Cerrahi Yaklaşım

Enneking ve ark., yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde uygulanan cerrahi protokolleri 4 kategoride tanımlamıştır (109);

I - İntralezyoner eksizyon: Tanı amacıyla tümörün bir kısmının psödokapsülü ile birlikte çıkarılmasıdır. Gross rezidü tümör kalması ve işlem sırasında çevre dokulara potansiyel kontaminasyon riski olması bu yaklaşımın en önemli özellikleridir.

II – Marjinal Eksizyon (Eksizyonel biyopsi): Tümör ve psödokapsülünün çıkarıldığı işlemdir. Mikroagregatların kalma riski ve çevre dokulara potansiyel kontaminasyon riski vardır.

III – Geniş eksizyon: Tümöre 2-3 cm'ilk bir sınır verilerek sağlam doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Daha önceden insizyonel biyopsi yapıldıysa geniş eksizyon yapılırken skar da bu alana dahil edilmelidir. Bu cerrahi yaklaşımda

mikroskopik hastalık riski olabilir ancak kaslar, nörovasküler yapılar ve kemik yapı korunmuştur.

IV – Radikal lokal eksizyon: Tümör ve bulunduğu tüm kompartman en-blok olarak çıkarılır. Fasyal kompartmanda yerleşmişse kas, sinir ve kemik dokular da çıkarılır. Amputasyon da bu gruba dahildir ve ekstra kompartmanal lezyonlar için kullanılır.

Cerrahi tedavi yaklaşımı, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde primer tedavi yöntemidir. Burada amaç, organ fonksiyonlarının optimal şekilde korumak ve minimal morbidite ile bu tedavi yöntemini uygulamak olmalıdır. Cerrah tarafından çıkarılan cerrahi spesmen tüm cerrahi sınırları içermelidir. Geniş eksizyon en sık uygulanan cerrahi yöntemdir. Sağlam dokuyu da içerecek şekilde uygulanan bu yöntemde kısıtlayıcı olan; nörovaskuler yapılar ve eklemlerin birleşim yerinde yerleşik tümörlerde bu yöntemin uygulanma zorluğudur.

Birçok yumuşak doku sarkomu; direkt olarak kemiği invaze etmez, bu nedenle nadiren kemik rezeksiyonu ihtiyacı olur ve yine birçok yumuşak doku sarkomu nadiren cildi tutar. Bu nedenle cerrahi major cilt rezeksiyonu ile sınırlı tutulur.

Cerrahide en uç nokta olan amputasyon; uzuv koruyucu cerrahi yaklaşımlar sonucunda endikasyonu giderek sınırlı hale gelmiştir. Bu yaklaşım başka hiçbir şekilde rezeke edilemeyen, metastatik olmayan hastalar için saklanmalıdır. MSKCC'de 1960'ların sonunda amputasyon oranı %50'lerde iken bugün bu oran %5'in altındadır.

2.10.2. Radyoterapi

Adjuvan RT'de amaç, lokal kontrolu sağlamak ve lokal kontrolu sağlarken organ ve organ fonksiyonlarını da korumaktır. RT ile lokal kontrolun sağlanması sonucunda amputasyondan uzaklaşılmasına neden olmuştur. Yüzeyel ve küçük lezyonlarda yalnız cerrahi yeterli olabilir. Cerrahi ile tam olarak çıkarılamayan ve lokal kontrolun cerrahi ile sağlanamadığı durumlarda; lezyon küçük olduğu halde lezyonun olumsuz davranacağı durumlarda RT uygulanabilir.

Küçük lezyonlarda (5 cm'den küçük) ve grade yüksek olduğunda tedaviye RT eklenmesinin faydası tartışmalıdır (110).

Uzuv koruyucu cerrahide eksternal radyoterapi, brakiterapi ve bu iki tedavi kombine olarak uygulandığında lokal kontrolde yüksek değerler bildirilmiştir (111,112,113).

Tarihsel olarak RT kullanımı başlangıçta, sadece lokal ileri, inoperabl, rekürren veya metastatik hastalıkla sınırlıydı. Dozlar genellikle düşüktü ve RT'nin esas kullanım amacı palyasyon sağlamaktı. Cade, 1951 yılında 22 vakalık inoperabl bir hasta grubundaki 6 vakanın uzun dönem hastalıksız sağkalım sonuçlarını 5-26 yıl arası olarak açıkladı (114). Mc Neer ve ark. 1935–1959 yılları arasında 25 vakaya yalnız RT uygulanmış ve 14 vakanın 5 yıldan fazla hastalıksız yaşadığını bildirmiştir (115).

Tepper ve Suit, 51 vakalık hasta grubunu yalnız primer RT ile tedavi etti ve 5 yıllık genel sağkalımı %25 ve lokal kontrolü %33 olarak bildirdi. Bu çalışmada 64 Gy ve üzeri dozlarda 5 yıllık GS'nin %28'e ve lokal kontrolun % 44'e yükseldiği görüldü. Bu çalışmanın iki önemli sonucu olmuştur; opere edilemeyen hastalarda (anatomik lokalizasyon, medikal inoperabl vb.) yüksek doz RT uygulanabileceğini ve sarkomların sanıldığı kadar radyorezistan olmadığıdır (116).

Eksternal radyoterapi, en sık uygulanan RT şeklidir. Brakiterapi gibi özel teknik ve ekipman gerektirmemesi avantajıdır.

Postoperatif Radyoterapi

1951'de Cade geniş eksizyona RT eklenmesiyle %61 oranında bir sağkalım bildirdi ve radyoterapi ile cerrahinin kombine kullanılmasını savundu (117). 1960'larda Suit ve ark. uzuv koruyucu cerrahi uygulamalarında, fonksiyonların korunmasında ve rekürensin azaltılmasında RT'nin rolünü araştırmışlardır (118). 1975-1981 yılları arasında NCI prospektif bir çalışma başlatmış ve 43 vakalık yüksek grade'li hastaya amputasyon ve uzuv koruyucu cerrahi + adjuvan radyoterapi uygulamıştı. Radyoterapi ilk fazda 50 Gy geniş alan ışınlaması şeklinde, daha sonra alan küçültülerek primer tümör yatağına 60-70 Gy olacak şekilde uygulanmıştı. Tüm hastalara postoperatif doksorubisin + siklofosfamide + yüksek doz metotreksat uygulanmış ve medyan takip süresi 58 ay olmak üzere hastalar takibe alınmıştı. Amputasyona giden 16 hastanın hiçbirinde lokal rekürens gelişmemişti. Yirmi yedi vakalık uzuv koruyucu cerrahi uygulanan grupta ise 4 vakada lokal relaps gelişmiştir. Bununla birlikte hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım her 2 grupta da benzerdi. Bu çalışmada uzuv koruyucu cerrahi + RT kombinasyonu önerilmişti ve bu kombinasyon günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Postoperatif radyoterapi uygulamaları ile ilgili ilk en geniş çalışma MDAH'dan gelmiştir. 300 vakalık, baş boyun ve retroperitoneal yerleşimli yumuşak doku sarkomlu hastaya konservatif cerrahi sonrası 60-75 Gy external radyoterapi 6 ile 7.5 hastalık sürede verilmiştir. Lokal rekürrens oranları ekstremite için %20, abdomen için %38 ve baş-boyun yerleşimliler için %23 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada genel lokal kontrol oranı yaklaşık %78 olarak bildirilmiştir (119).

Leibel ve ark; 1982 yılında 29 vakalık bir yumuşak doku sarkomlu hasta grubuna 55-70 Gy eksternal radyoterapi uygulamışlar ve lokal kontrol oranını %90 olarak bildirmişlerdir (120).

Suit ve Spiro; 150 vakalık bir hasta grubuna 60-68 Gy eksternal radyoterapi uygulamışlar ve lokal kontrolu %87 olarak bildirmişler; ayrıca bu çalışmada amputasyona alternatif olarak uzuv koruyucu cerrahi yapılan vakalarda 60 -65 Gy eksternal radyoterapi uygulaması ile 2 cm ve daha yakın cerrahi ve pozitif cerrahi sınırlı olan vakalarda amputasyona denk bir lokal kontrol sağlandığı bildirilmiştir. (121).

Adjuvan RT uygulaması; küçük ve düşük grade'li tümörlerde tartışmalıdır. Randomize bir çalışmada (122) ve bir retrospektif çalışmada postoperatif radyoterapinin 5 cm'den büyük tümörlerde ve cerrahi sınırı pozitif (+) olan vakalarda uygulanması önerilmiştir ve genel olarak küçük lezyonlarda geniş cerrahi eksizyon sonrasında cerrahi sınırlar temiz olduğunda adjuvan radyoterapi önerilmemiştir (123).

Preoperatif Radyoterapi

Birçok radyasyon onkoloğu tarafından preoperatif radyoterapi savunulmaktadır. Nielsen ve ark., preoperatif radyoterapi uygulamasında tedavi volümündeki azalmayı kantitatif olarak ilk kez bildiren çalışmayı yapmıştır. Yirmi altı vaka preoperatif ve postoperatif olarak planlanmıştır. Preoperatif sınır primer tümörün grade değeri I ve II için 5 cm, grade III için 7 cm olarak verilmiş; post operatif olarak bu sınırlar tümör yatağına verilerek tedavi planı yapılmıştır. Preoperatif planlamada hedef volüm ortalama 214 ml; postoperatif planlamada 391 ml olarak hesaplanmıştır ($p < 0.001$)(124).

Preoperatif RT uygulamalarının etkinliği ile ilgili olarak; Barkley ve ark. 1970–1984 yılları arasında 110 vakaya preoperatif RT ardından geniş cerrahi eksizyon uygulanmış ve lokal kontrol ve hastalıksız sağkalımı sırasıyla %90

ve %61 olarak bildirmişlerdir (125). Suit, özellikle büyük lezyonlarda preoperatif RT uygulamasının postoperatif uygulamalara göre lokal kontrolde avantaj sağladığını bildirdi. Bu 15 cm'den büyük lezyonlarda preoperatif uygulamalarda %86 iken postoperatif uygulamalarda %56 olarak değerlendirilmiştir (126). Bu çalışmaların retrospektif özellikte olmaları nedeniyle sonuçları tartışma konusu olmuştur.

NCIC'nin bir çalışmasında; preoperatif ve postoperatif RT için yara iyileşmesi, lokal kontrol, fonksiyonların korunması, ekonomik değerlendirme, RT planlama parametreleri ve tedaviye bağlı toksisite gibi parametreleri incelenmiş. Çalışmada preoperatif kolda 25 fraksiyonda 50 Gy; postoperatif kola ise 33 fraksiyonda toplam 66 Gy eksternal radyoterapi uygulanmış; preoperatif kolda akut yara iyileşmesi komplikasyonları yüksek olduğundan çalışma erken kapatılmıştır. Medyan 3.3 yıl takip süresinde her 2 kolda lokal kontrol ve fonksiyonel değerler eşit bulunmuş. Yara iyileşme komplikasyonu preoperatif kolda %35 iken; postoperatif kolda bu %17'de kalmıştır (127).

Bir grup araştırmacı preoperatif radyoterapi ile eşzamanlı ya da ardışık kemoterapi uygulamışlardır. RTOG'nin bir faz II çalışmasında eşzamanlı mesna + doksorubisin + ifosfamide + dekarbazine uygulanmış; radyoterapi split course olarak 44 Gy uygulanmış; daha sonra hastalara cerrahi işlem uygulanmıştır. Bu çalışmada seçilen hasta grubu yüksek riskli hasta grubundan seçilmiştir ve hastalardaki tümör özelliği grade II ve III, tümör çapı 8 cm ve üzerindedir. Altmış altı vakalık bu seride % 83 vakada grade IV toksisite gözlenmiş ve 3 vaka bu toksisite ile ilşkili olarak kaybedilmiştir (128).

Preoperatif ve Postoperatif Radyoterapinin Karşılaştırılması

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi ile RT uygulamasının optimal sırası halen tartışmalı bir konudur ve bu tümörlerin nadir olması nedeniyle bu konuyla ilgili yeterli veri yoktur. Yalnız tek bir Faz III çalışmada O'Sullivan ve ark., preoperatif RT uygulaması ile genel sağkalımda anlamlı iyileşme gözlemişler ancak bu uzun dönem takipte (7 yıllık) bu durum devamlılık göstermemiştir (129-130). Retrospektif küçük çalışmalarda preoperatif ve postoperatif RT uygulamalarında, nedene spesifik sağkalım ve lokal başarısızlıkta farklılık olmadığı bildirilmiştir (131, 132, 133).

Preoperatif ve postoperatif uygulamalarını karşılaştıran bilinen yalnız 3 retrospektif çalışma vardır:

Zagars'ın 517 hastalık retrospektif çalışmasında, RT uygulama sırasının hastalığa spesifik sağkalım için bağımsız ve anlamlı bir faktör olarak bulamamıştır (131). Cheng; 112 hasta içeren tek merkezli çalışmasında pre ve post operatif uygulamalar arasında farklılık tespit edemedi (132). Kuklo; 117 hasta içeren çalışmasında preoperatif RT ile lokal kontrol gelişiminde anlamlı bir iyileşme olmadığını bildirdi. (132) Bu çalışmalar düşük hasta sayıları nedeniyle istatiksel güç olarak sınırlı olabilir.

Preoperatif veya post operatif uygulamalarının avantaj ve dezavantajları vardır:

Postoperatif radyoterapinin avantajları: Yara iyileşmesinde ek sorun yaratmaması, cerrahi sınırların durumunun bilinmesi ve RT endikasyonun tam olarak belirlenmesiyken,

Dezavantajları: Daha geniş bir radyoterapi alanı ve volümü ve radyoterapiye başlamada gecikmedir.

Preoperatif radyoterapinin avantajları: Planlama yapılırken gerçek tümör boyutu gözlemlendiğinden daha küçük tedavi sınırları kullanılabilmesi, Cerrahi sırasında oluşabilecek disseminasyonu engellenmesi, cerrahi alanın küçültülmesi ve rezektabiliteyi arttırması, doku vaskülaritesi ve dolayısıyla kanlanması iyi olduğundan hipoksik hücre…vb sorunlar olmadığından daha düşük dozlarda RT uygulama şansı vermesi.

Dezavantajı ise yara ile ilgili komplikasyonlarda artıştır.

Bu avantajlara bağlı olarak preoperatif RT'yi savunan birçok klinisyen mevcuttur, ancak bu tedavi modalitesinin postoperatif uygulamaya göre daha faydalı olduğu literatürde şimdiye dek gösterilememiştir. Bazı durumlarda preoperatif RT yara komplikasyonu vb. yan etkilerin artışı göz ardı edilerek uygulanır. Tablo 2.10.'da, preoperatif radyoterapi uygulaması ile ilgili klinik durumlar ve amaçları gösterilmektedir.

Tablo 2.11. Rölatif preoperatif radyoterapi endikasyonları

Baş boyun	Optik yapıların korunması (göz, orbita, kiazma)
Paranazal sinüs	
Kafa kaidesi	Spinal kord ve beyin sapının korunması
Yüz ve yanak	
Split-thickness cilt grefti ile rekonstruksiyon (özellikle alt ekstremitede)	Deri greftinin bozulması ve enfeksiyona yatkınlık
Çölemik kavitede büyük GTV veya CTV	İncebarsak, böbrek ve karaciğerin korunması.
Retroperiton	Cerrahi olarak kontaminasyonu azaltmak
Bazı incebarsak lezyonlarında	İncebarsak yapışıklıklarını engellemek
Toraks duvarı / plevra	Kalp ve akciğeri korumak
Abdomen ve pelvis duvarı	Böbrek, barsak, karaciğer ve overleri korumak
Torasik inlet ve üst toraks	Brakial pleksus'u korumak
Medial uyluk (erkek hasta)	Testisleri korumak
Ekstremite ortası yerleşim	Diğer kompartmanların korunması.

Radyoterapi Zamanlaması

Yumuşak doku sarkomlarının radyoterapi tedavisinde cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, radyolog, patolog ve fizyoterapist arasında yakın işbirliği gereklidir. Radyasyon onkoloğu tarafından hedef hacmin belirlenmesi için preoperatif ve postoperatif radyolojik ve klinik olarak değerlendirme yapmalıdır. Cerrahlar hedef hacmin daha iyi belirlenebilmesi için cerrahi alan ve tümör yatağının dış kenarlarına metalik klipsler koyabilirler. Radyasyon onkoloğu şayet mevcutsa; tümörün nörovasküler yapılar ve kemik doku ile ilişkisini, satellit lezyonların varlığını, cerrahi sınırların durumunu ve rezidüel hastalık da dahil olmak üzere hastayı tam olarak değerlendirmelidir.

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

Preoperatif RT uygulanacaksa cerrahi RT tedavisi bitiminden itibaren 1.5–3 hafta içerisinde uygulanmalıdır.

Simülasyon ve Tedavi Alanı

Simulasyon esnasında hasta için en uygun pozisyon seçilmelidir. Hastanın çevre yumuşak dokulardaki dozu en düşük olacak şekilde pozisyon verilmelidir ve extremite bu amaçla çevrilebilir. Uyluk bölgesinin tedavisi için kurbağa bacağı pozisyonu (frog leg) tedavi için oldukça uygundur. Üst ekstremitede ekstremitenin gövdeden uzaklaştırılması (throwing pozisyonu) tedavi için oldukça uygundur. Bu tedavi pozisyonunun sağlanması için omuz ve dirsek eklemine fleksiyon ve abduksiyon yaptırılır (134). Perineal sarkomalarda litotomi pozisyonu uygun olabilir, retroperitoneal sarkomlarda prone pozisyonda hastanın simulasyonu ile tedavi alanına giren incebarsak

volümü azaltılabilir. Bazen hastanın pozisyonizasyonu cerrahi sonrası fibrozise bağlı olarak güç olabilir. Bu ve benzeri durumlarda hastaya özel alfa cradl veya termoplastik maske ile hastanın immobilzasyonu sağlanabilir.

Preoperatif uygulamada radyolojik olarak gross tümör volümü (GTV) tanımlanır. Hastanın peritümöral ödem alanı da tedavi alanı içine dahil edilmelidir. Postoperatif tedavi planında GTV tanımlanamadığından preoperatif görüntülerden yararlanılarak cerrahi olarak çıkarılan kitlenin yeri, tüm skar dokusu ve dren bölgesi tedavi alanı içine alınmalıdır. Bazı merkezlerde planlanan hedef volüm (PTV) oluşturulurken GTV ve CTV ye verilen marjinler toplamda longitudinal sınır grade I tümörler için 5 cm ve grade II – III tümörler için 7 cm olarak tanımlanmaktadır (135). Tüm muskuler anatomik kompartmanı içermelidir. 50 Gy'e kadar geniş alandan tedavi uygulanır. Bunu takiben primer lezyona 3-4 cm marjin verilerek boost tedavisi uygulanır.

MGH'nin uygulaması küçük, grade I lezyonlara PTV oluştururken GTV ve CTV'ye verilen marjinler toplamı sonucu 5 cm; grade I ancak tümör boyutu büyük ya da küçük ancak grade II ve III lezyonlarda 5-10 cm ve büyük ve grade'i yüksek lezyonlarda 10 -15 cm marjin verilmektedir. Bu tedavilerde de ilk 5 hafta geniş alandan tedavi uygulanır ve 6-7. haftalarda alan küçültülerek tedavi tamamlanır.(136).

PMH' nin uygulamasında proksimal ve distal 5 cm; radyal alanlardan 2 cm cerrahi skar ve dren yerlerine sınır verilmek suretiyle tedavi alanı oluşturulur. Tüm hastalara 3 boyutlu konformal tedavi planı yapılmakta; tedavi alanlarında -field within field- tekniği kullanılarak daha iyi bir doz homojenitesi ve tümör volümünün sarılması sağlanır.

Yumuşak doku sarkomlarında nodal tutulum düşük olduğundan rutin nodal proflaktik ışınlama uygulanmamaktadır. Bununla birlikte epiteloid

sarkom, clear cell sarkom, yüksek grade'li rabdomyosarkomda ve sinovyal sarkomda bölgesel nodal tedavi düşünülebilir.

Ekstremite ışınlaması yapılırken sirkümfarensiyal ışınlama yapılmamalıdır. Bu tür uygulamalarda ciddi fibrozis ve bunun sonucunda şiddetli ağrı; fonksiyon kaybı ve amputasyona kadar gidebilen komplikasyonlar gelişimine yol açabilir. Bu nedenle mutlaka olabildiğince geniş sağlam doku RT alanı dışına çıkarılmalıdır. Hastalarda RT'ye bağlı fraktür gelişimini engellemek için tutulu olmayan kemik doku da alan dışına çıkarılmalıdır. Tedavinin ilk bölümünde yeterli cilt dozunun sağlanabilmesi için bolus kullanılmalıdır (genel olarak 50 Gy'e kadar). Pelvik bölge yerleşimli lezyonlarda gonad koruması yapılmalıdır.

Radyoterapi dozları

Postoperatif RT uygulamalarında uygulanan geleneksel doz 60-66 Gy'dir (137). NCI, postoperatif dozu 1.8 Gy'lik fraksiyon dozuyla 63 Gy olarak önermektedir. Yalnız RT dozuna karar verirken tümör büyüklüğü, cerrahi sınırların durumu, tümör yerleşim yeri göz önünde bulundurulmalıdır. 70-75 Gy'lik dozlar gross rezidüel hastalıkda uygulanmalıdır.

Radyoterapinin yan etkileri

Akut ve kronik yan etkiler (erken ya da gecikmiş olarak da tanımlanabilir) olarak iki grupta incelenebilir.

Akut ya da erken yan etkiler: Tedavi sırasında ya da tedavi bitiminden sonraki 3 ay içerisinde gelişen yan etkilerdir. En sık cilt ile ilgili reaksiyonlar gözlenmektedir. Cilt yan etkileri eritemle yaş deskuamasyon arasında çeşitlilik gösterir. Deskuamasyon, doz ile koreledir ve özellikle eşzamanlı doksorubisin alanlarda daha sık görülür. Yara ile ilişkili komplikasyonlar da bu grupta önemli yer tutar. Yara iyileşmesinde gecikme

ya da cerrahi müdahale gerektirecek yara komplikasyonları gelişebilir. Özellikle preoperatif RT uygulamalarında postoperatif uygulamalara göre daha sık yara komplikasyonlarına rastlanır. Diğer sık karşılaşılan bir akut yan etki de yorgunluktur.

Kronik ya da geç yan etkiler: Özellikle uzuv koruyucu cerrahi sonrası uygulamalarda eklem kontraktürüne bağlı hareket kısıtlılığı, anormal kemik ve yumuşak doku gelişimi, etkilenen kemik dokuda zayıflık sonucu özellikle ilk 18 ay için riskin maksimum olduğu kemik fraktürleri, ciltte kalıcı renk değişiklikleri ve telanjiektazi, lenfödem gelişimi en sık geç yan etkilerdir. Ödem ve fraktür riski alt ekstremite tümörlerinde daha yüksektir (138). En önemli geç yan etki, RT alan hastalarda gelişmesi muhtemel sekonder malignitelerdir.

Genel olarak akut yan etkilerin yoğun yaşandığı hastalarda kronik yan etki görülme riski de artmıştır.

Brakiterapi

Birçok tedavi merkezinde brakiterapi, boost tedavisi olarak veya daha önce RT almış hasta grubuna uygulanmaktadır, ancak lokal başarısızlık riski nedeniyle reküren tümör cerrahisini takiben uygulanmaktadır.

Brakiterapinin avantajları: Direkt tümör yatağına verilmesi, normal çevre dokularda minimal hasara yol açması, repopulasyon ve hipoksi gibi durumlardan etkilenmemesi, tedavi süresinin kısa olması.

Brakiterapinin dezavantajları: İyi deneyim gerektirmesi, tedavi volümünün yalnızca tümör yatağı ile sınırlı olması, hastane şartlarında uygulama zorunluluğu.

Amerikan Brakiterapi Cemiyeti, yumuşak doku sarkomlarında brakiterapi kullanımını önermektedir (139). MSKCC'de brakiterapi, yüksek grade'li lezyonlarda tek veya eksternal radyoterapi ile kombine olarak, cerrahi sınır pozitifliğinde ve gross rezidü kitle varlığında kullanılmaktadır.

Uygulama Şekli: Kateter yerleşiminde; tümör yatağına 2-3 cm'lik sınır verilir ve cerrah ve radyasyon onkoloğu birlikte ortak karar vererek radyoopak işaretleyicileri yerleştirir. Afterloading kataterler perkütan olarak 1–1.5 cm'lik aralıklarla yerleştirilir, hedef bölgedeki fasya, kas veya cilde sabitlenir. Kritik organlar gelfoam ile alandan uzaklaştırılır. Genelde tek düzlem implantlar tercih edilir; çünkü daha az morbiditeye sahiptir. İşlem retroperitoneal bölgede yapılacaksa cerrah mümkün olduğunca incebarsakları alan dışına çıkarmalıdır.

Kataterlerin yüklenmesi, yara iyileşmesinin sağlanması için 5-14. günler arasında yapılmalıdır. Yalnız adjuvan monoterapi olarak uygulanacaksa, boost olarak uygulanacaksa ya da toplam brakiterapi dozu 20 Gy olarak uygulanacaksa bu durumlarda cerrahi sonrası 2 -3 gün sonra da uygulanabilir. Ortalama 15-25 Gy'in 50 cGy / saat boost tedavisi olarak uygulanması güvenilir bir yöntemdir. Uygulamalarda doz 5 -10 mm uzaklıkta tanımlanır. Uygulamalarda HDR veya LDR kaynaklar kullanılabilir.

LDR brakiterapide; yüksek grade'li tümörlerde 42–45 Gy'in 4-6 günde uygulanması önerilmektedir. ERT ve brakiterapi uygulaması birlikte uygulanacaksa doz 45 -50 Gy ERT + 15-25 Gy doz uygulaması tercih edilmelidir.

HDR brakiterapi uygulamalarında 2-5 Gy'lik fraksiyon dozlarının günde 2 kez uygulanması ile toplam doz 35-50 Gy olarak uygulanabilir.

Amerikan Brakiterapi Cemiyeti şu durumlarda brakiterapi tedavisinin tek başına uygulanmasını önermemektedir:

- CTV yi geometrik olarak kapsayamıyorsa
- Kritik organlar korunamıyorsa
- Cerrahi sınırlar pozitif olduğunda
- Cilt tutulumu varlığında

Brakiterapi sıklıkla ERT'ye boost kombinasyonu olarak kullanılmaktadır; ancak bu kombinasyonun tüm hastalar için ihtiyaç olduğu net olarak bilinmemektedir (139).

Yumuşak doku sarkomlarında brakiterapi uygulaması ile ilgili ilk prospektif çalışmayı yapan Hilaris olmuştur. Çalışmasında yüksek grade'li tümörlerde brakiterapi uygulaması ile lokal kontrol istatiksel olarak anlamlı bulunmuşken, düşük gradeli tümörlerde bu anlamlılık gözlenmemiştir (140).

Alektier'in çalışmasında ise; 105 vakalık primer veya lokal nüks olan yüksek gradeli yumuşak doku sarkomlu hastada geniş lokal eksizyon sonrası 87 vakaya brakiterapi ve 18 vakaya ERT+brakiterapi uygulamış ve hastaların medyan 22 aylık takibi sonucunda 2 yıllık lokal kontrol değerleri arasında istatiksel anlamlılık tespit etmemiştir.(brakiterapi kolunda %82 ve kombine kolda %90 lokal kontrol oranı p=0.32) Bu çalışma tartışmaya açıktır; hasta seçiminde 2 grubun karşılaştırılması tam değildir ve hedef volümler farklılık arz etmektedir (141).

Merkezlerin brakiterapi uygulamaları farklılık gösterebilir. Brakiterapiye eksternal radyoterapinin eklendiği 2 durum mevcuttur: Cerrahi sınırlarda tümör varlığı ve uygulanan implantların geometrisinin suboptimal olması durumu. Tablo 2.11.'de Amerikan Brakiterapi Cemiyetinin genel önerisi görülmektedir.

Tablo 2.12. Amerikan Brakiterapi Cemiyetinin genel önerisi

DURUM	LDR ^{192}Ir yalnız	LDR ^{92}Ir + ERT	Fraksiyone HDR-yalnız	Fraksiyone HDR + ERT	IOHDR + EBRT	IORT + ERT
Yüksek grade, negatif veya pozitif sınır	++	++	+	+	+	+
Düşük grade; negatif veya pozitif sınır	–	+	–	+	+	+
Pozitif sınırlar, tüm gradelerde	–	++	–	+	–	–
Gross rezidü hastalıkta	+	++	–	+	–	–
Küçük volümlü rekürrens	++	++	0	+	+	+
Geniş volümlü rekürrens	–	++	–	+	+	+
Pediatrik, küçük volümlü hastalık	++	+	++	0	+	+
Pediatrik, ileri hastalık	–	++	–	++	++	++

Bu tablo 2001'de Janjan tarafından modifiye edilmiştir.

++: önerilen,

+: kullanılmakta olan

–: önerilmeyen

0: verileri bulunmayan

2.10.3. Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi

Preoperatif Kemoterapi

Preoperatif kemoterapi uygulaması teorik olarak postoperatif uygulamalardan daha avantajlı olarak düşünülebilir. Preoperatif uygulamalarla ilgili olarak kemoterapi sensitivitesi invivo gösterilmiştir. Ancak bu noktada asıl önemli olan hastaların kemoterapi tedavisine yanıt verenler ve vermeyenler şeklinde gruplandırılmasıdır. Preoperatif KT'ye yanıt veren hastalık grubu daha az agresif seyirlidir ve hasta grubu sistemik tedaviye daha iyi yanıt verecektir. İkinci potansiyel avantaj, hastaya yumuşak doku sarkomu tanısı konulduktan sonraki olası mikroskopik metastazların tedavisidir. Üçüncü potansiyel avantaj ise KT'nin indüklediği sitoredüksiyon ile daha radikal cerrahi yaklaşımlardan uzaklaşılması ile cerrahi morbiditenin azaltılmasıdır. (örneğin yalnız amputasyon uygulanacak bir hastaya ekstremite koruyucu cerrahi uygulanabilir hale gelmesi gibi…)

MDACC'da, doksorubisin bazlı preoperatif KT uygulanan AJCC evre II ve III extremite yumuşak doku sarkomlu hastada radyolojik yanıt oranları; komplet yanıt (%9), parsiyel yanıt (%19), minör yanıt (%13) ve stabil hastalık (%30) ve progresyon (%30) olarak bildirilmiş ve bu çalışmanın 5 yıllık sonuçlarında olaysızlık, yanıt veren ve vermeyen kollarda benzer olarak bulunmuştur (142).

MSKCC'de yapılan prospektif bir çalışmada evre IIIB, 10 cm'den büyük yumuşak doku sarkomu olan hastalara 2 kür KT sonrası lokal tedavi uygulanmış. Bu tedavi sonucunda birçok vakada kitlede radyolojik değişiklikler (intratümöral nekroz ve hemoraji) gözlenmiş ancak bu durum kantitatif olarak gözlenememiştir. Yalnız tek hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir. Sağkalım oranları postoperatif doksorubisin uygulaması ve yalnız lokal tedavi ile benzer bulunmuştur (143).

MDACC ve MSKCC'nin raporladığı yanıt oranlarında olası farklılığın görülmeme nedeni bilinmemektedir. Olası nedenler; yüksek riskli grupların seçilmiş olması, uygulamada kullanılan doksorubisin dozu ve kür sayısının az olmasıdır. Doksorubisin uygulama dozu doz-yanıtta anlamlı etki etmektedir (144).

Günümüzde ifosfamide içeren kombinasyonlar daha sık kullanılmaktadır. Agresif ifosfamide bazlı rejimlerin; ifosfamide içermeyen formlarla karşılaştırıldığında daha iyi yanıt oranları elde edilmiştir (145).

Bir faz II çalışmada, özellikle sağkalım avantajını belirlenmesi tasarlanmamış olmasına rağmen, neoadjuvan ifosfamide ve doksorubisin kolları için tedavi yararı gösterilememiştir (146).

Diğer solid tümörlerde kombine tedavi modalitesinde sağlanan avantaj, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde preoperatif kombine kullanımı (eşzamanlı veya ardışık uygulama) ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.

Preoperatif KRT'nin varsayılan avantajı, preoperatif uygulama ile lezyonda potansiyel küçülmenin sağlanması ve hastalara uzuv koruyucu cerrahi yapılma şansının arttırılmasıdır. Eilber, UCLA'da eşzamanlı KRT uygulamasını yoğun şekilde uygulamış (147, 148, 149) ve başka merkezler de ya aynı şekilde ya da modifiye ederek bu tedaviyi uygulamışlardır. Burada başlangıç KRT tedavi protokolu sık karşılaşılmayan yüksek fraksiyon dozuyla (10 fraksiyonda 35 Gy veya toksisiteden kaçınılmak isteniyorsa 5 fraksiyonda 17.5 Gy) tutulum olan bölgeden intraarterial KT uygulaması şeklindedir. İntraarterial KT uygulaması kompleks, pahalı ve komplkasyon riski daha yüksek olan bir uygulama şeklidir. Doğrusu prospektif çalışmada preoperatif intraarterial doksorubisin uygulaması ile İntravenöz doksorubisin uygulaması ile 28 Gy RT uygulaması arasında lokal rekürrens veya sağkalım farkı gözlenmemiştir (150).

Alternatif ardışık KT ve RT rejimleri gösterilmeye çalışılmış; lokalize, yüksek grade'li, 8 cm'den büyük tümörü olan yumuşak doku sarkomları üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada 3 kür doksorubisin, ifosfamide, mesna ve dakarbazin ile 22 Gy'lik 2 kür halinde toplam 44 Gy RT uygulanmış. Hastalara daha sonra operasyon uygulanmış. Cerrahi sonrası mikroskopik cerrahi sınır pozitif olan vakalara 2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 16 Gy RT boost tedavisi olarak uygulanmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 yıllık lokal kontrol için istatiksel olarak farklılık yok iken, uzak metastazsız sağkalım, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım parametreleri istatiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir. Bu çalışmada dikkat çeken bir nokta da % 25 oranında gelişen febril nötropenidir.

Adjuvan Kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının farklı alt tipleri KT'ye farklı yanıt vermektedir. Örneğin malign periferal sinir kılıfı tümörleri doksorubisine daha az duyarlıyken, leyomyosarkomlar ifosfamide diğer sarkomlardan daha az duyarlılık gösterirler. Sinovyal sarkom ve miksoid / round cell liposarkom KT'ye diğer alt tiplerden daha duyarlıdır (hem antrasiklinlere hem de ifosfamide)(51). Bu nedenle bu tiplerde ister adjuvan ister neoadjuvan KT kullanılabilir. Evre III yumuşak doku sarkomlarında da adjuvan KT kullanımının yeri sınırlıdır.

Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda (5 cm'den büyük, yüksek grade'li, derin yerleşimli) adjuvan veya neoadjuvan KT nin yararı sınırlıdır. Bu nedenle uygulamalar hastalara göre seçilmeli kemosensitif alt tipler ve daha genç adaylar bu uygulamalarda tercih edilmelidir.

2.10.4. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi

Erişkinlerde lokalize yumuşak doku sarkomlarında lenf nodu metastazı oldukça nadirdir (%2-3). Bu nedenle birçok hastaya rutin bölgesel lenf nodu disseksiyonu yapılmamaktadır (152,153). Ancak anjiosarkom, embriyonel/alveoler rabdomyosarkom, clear cell sarkom, epiteloid sarkomda lenf nodu metastazı riski vardır. Bu hastalarda fizik muayenede lenfadenopatiler dikkatle incelenmelidir. Bu hastalarda küratif cerrahi yaklaşım uygulanırken sentinal lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Lenf nodu örneklemesi ayrıca radyolojik olarak tespit edilemeyen metastatik hastalığı da gösterecektir. Terapötik lenf nodu disseksiyonu sağkalımda yaklaşık % 34'lük bir avantaj sağlamaktadır (152).

Yumuşak doku sarkomlarında lenf nodu pozitifliği 2002 AJCC evreleme sisteminde hastayı evre IV hastalık grubuna sokmaktaydı gerçekte ise izole lenf nodu tutulumunda kombine tedavi modaliteleri ile daha iyi sonuçlar alınmakta hastalarda evre III benzeri sonuçlar alınmaktadır (154-155). Bu nedenle AJCC 2010 evreleme sisteminde lenf nodları ile ilgili yeni düzenleme yapılmış ve izole lenf nodu metastazı yapılan hastalar evre III hastalık olarak değerlendirilmiştir.

2.10.5. İzole pulmoner metastazların cerrahi tedavisi

Yumuşak doku sarkomlarının en sık uzak metastaz yeri akciğerlerdir. İzole pulmoner metastazlı hastalarda neoadjuvan ve adjuvan KT kullanımı ile ilgili randomize veri olmamasına rağmen günümüzde en sık kabul gören yaklaşım; büyük lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ve adjuvan KT uygulanması veya küçük lezyonlarda neoadjuvan KT uygulaması ardından cerrahi uygulanmasıdır.

Pulmoner metastatektomiye uygun hasta grubu; Primer tümörü kontrol altında olan, rezektabl lezyon ve lezyonlar, 4 ya da daha az lezyon olmalı ve tümör ikilenme zamanı 40 günden daha uzun ve hastalıksız 12 aydan daha uzun bir interval varsa uygulanmalıdır.

Birçok çalışmada cerrahi rezeksiyonun yarararı gösterilmiştir (156,157). Komplet rezeksiyon yapılan vakalarda 5 yıllık sağkalım %25 (%15-35) olarak bildirilmiştir (158). Cerrahi uygulanamayan hastalara SBRS (Stereotaktik vücut radyocerrahisi) uygulanabilir ve bu hastalarda lezyonların kontrolu % 80 -95 arasındadır (159).

2.11. Yerleşim yeri nedeniyle özellik gösteren yumuşak doku sarkomları

2.11.1. Retroperitoneal Sarkomlar

Retroperitoneal sarkomlar nadir rastlanan neoplazilerdir. Retroperitoneal bölgedeki kitlelerin yaklaşık 1/3'ü yumuşak doku sarkomudur. Retroperitoneal sarkomların % 70'i abdomen yerleşimliyken, %30 pelvis yerleşimlidir. Stoeckle, 1382 yumuşak doku sarkom içeren bir hasta grubunda 165 (%12) hastanın retroperitoneal sarkom hastası olduğunu bildirmiştir (160). Liposarkom en sık histolojik tip olup bunu leyomyosarkom ve malign fibröz histiositoma takip eder. Retroperitoneal bölgede malign periferal sinir kılıfı tümörleri, rabdomyosarkom, sinovyal sarkom ve fibrosarkom da görülebilir.

Oldukça geniş bir yaş grubunda görülebilmesine karşın, pik görüldüğü dönem beşinci dekattır. Kadın erkek insidansı benzerdir. En sık semptom abdominal kitle, ağrı, kilo kaybı ve alt ekstremitede nörolojik semptomlardır. MSKCC' da tedavi alan 500 vakalık seride hastaların %80 inde abdominal kitle, %42 alt ekstremitede nörolojik semptom ve %37 ağrı olarak bildirilmiştir. Geç fark edilmeleri nedeniyle genellikle tanı anında lokal ileri evrededir ve

genelde kitle oldukça büyüktür. Lewis bir çalışmasında tanı anında %60'dan fazla hastada tümör boyutunu 10 cm'den büyük olarak bildirmiştir (161).

Retroperitoneal sarkomlarda da diğer yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi primer tedavi cerrahidir. Makroskopik total eksizyon %50-70 vakaya uygulanabilir. Beş yıllık sağkalım negatif cerrahi sınır durumunda % 50 iken, pozitif olduğunda %28'e düşmektedir (162).

Postoperatif RT lokal rekürrensi azaltmaktadır, ancak sağkalıma katkısı tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi uygulamasının etkinliği yoktur. Tüm bu nedenlerden dolayı komplet makroskopik rezeksiyon halen en önemli prognostik unsurdur.

Retroperitoneal sarkomların evrelemesi AJCC ya da 'Musculoskleratal Tumor Staging System' ile yapılabilir. Retroperitoneal sarkomlarda cerrahi önemli bir prognostik faktör olduğundan bazı merkezler daha farklı sınıflandırma sistemleri geliştirmişlerdir. Örneğin Dutch / MSKCC Sınıflama Sistemi (tablo 2.12.) gibi…

Tablo 2.13. DUTCH/MSKCC klasifikasyon sistemi

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

Retroperitoneal sarkomlarda radyoterapi preoperatif veya postoperatif olarak uygulanabilir. Ancak preoperatif radyoterapi; rezektabiliteyi arttırması, kitlenin neden olduğu yer değişikliği nedeniyle riskli organların alan dışına çıkması, ortalama dozlarla daha efektif sonuç alınabilmesi, operasyona bağlı hipoksi sorununun olmaması, postoperatif uygulamalarda intestinal adezyonlar nedeniyle hedef hacimlerin tanımlanmasındaki güçlükler, postoperatif uygulamalardaki daha geniş alan ışınlama zorunluluğu gibi nedenlerden dolayı preoperatif ışınlamalar tercih edilmelidir.

Retroperitoneal sarkomlarda İORT de uygulanabilir. İORT'nin avantajı; eksternal radyoterapi ile birlikte kullanılabilmeleri, uygulamanın direkt olarak kitleye uygulanabilmesidir. Ortalama doz 15-20 Gy'dir. Bu tür uygulamalarda en önemli komplikasyon periferik nöropati gelişmesidir.

Retroperitoneal sarkomlar için Stoeckle, çok değişkenli analizde lokal kontrol için RT uygulamasını pozitif, grade III olmasını negatif prognostik faktör olarak bulmuş ve genel sağkalım açısından inkomplet rezeksiyon, grade III, nörovasküler ve kemik metastazı olması negatif prognostik parametre olarak bildirilmiştir (160).

2.11.2. Baş boyun Sarkomları

Tüm baş boyun tümörlerinin %1'inden daha azını ve tüm yumuşak doku sarkomlarının % 2- 15 'ini oluşturur. Anatomik yerleşim nedeniyle geniş cerrahi eksizyon uygulası zordur. Tam rezeke edilmesindeki zorluk nedeniyle vücudun diğer bölgelerinde karşılaşılan sarkomlara nazaran yüksek lokal rekürrens ve düşük hastalığa spesifik sağkalım gösterirler.

Baş boyun sarkomları nonspesifik klinik semptom ve bulgular gösterirler. En sık tutulum bölgeleri skalp, yüz, sinonazal trakt, anterior kafa tabanı ve parotistir. Semptom yelpazesi oldukça geniştir ve yerleşim yerine bağlı olarak disfaji, horlama, dispne, nazal obstruksiyon görülebilir.

Semptomatik hastalarda en sık semptom ağrıdır ve tüm vakaların %14-25'inde görülür. BT ve MRG lezyonun lokalizasyonu, yumuşak doku invazyonu, kemik destruksiyonu değerlendirilmesi ve preoperatif evrelemede ve cerrahi tedavinin planlanmasında temel iki tanı yöntemidir. Tanıda diğer yerleşim yerlerinde de olduğu gibi ince iğne aspirasyon biyopsisi, kor biyopsi ya da açık biyopsi uygulanabilir. Histolojik olarak oldukça heterojendir. Malign fibröz histiositoma, fibrosarkom, anjiosarkom ve malign periferal sinir kılıfı tümörleri en sık rastlanan histolojik tiplerdir ve histolojik olarak en iyi prognoz liposarkomlardadır

Diğer sarkomlarda olduğu gibi bu bölge sarkomlarında da cerrahi ana tedavi şeklidir. Cerrahi rezeksiyon için major belirleyiciler; tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, çevre dokulara invazyon ve invazyon derinliği, rekonstruksiyon ihtiyacı ve hastanın performans statusudur. Cerrahi uygulama esnasında düşük lenf nodu metastazı riski nedeniyle elektif nodal disseksiyon endike değildir, ancak klinik olarak tutulu lenf nodu mevcutsa lenf nodu disseksiyonu eklenebilir.

Adjuvan RT genel olarak eksizyon sonrası grade, tümör boyutu, cerrahi sınırlar ve lenf nodlarının durumuna göre uygulanmaktadır. Çoğu vakada lokal kontroldeki artış; uzak metastazlar nedeniyle hastanın genel sağkalımına beklenen katkıyı sağlayamamaktadır.

Preoperatif RT uygulamaları uygulanan daha düşük dozlar nedeniyle ve daha küçük alandan uygulama yapılması; spinal kord, beyin sapı, orbita ve kiazmanın korunmasını sağlamaktadır.

Baş boyun sarkomlarında tümör çapı 5 cm'den büyük olduğunda lokal kontrol ve genel sağkalım düşmektedir. Bunun nedeni bu tümörlerde karşılaşılan yüksek grade ve cerrahi sınırların genelde pozitif olmasıdır. Tümör grade'i, cerrahi sınırlar ve tümör boyutu kadar tümörün yerleşim yeri de prognostik özelliktedir. Örneğin Harb, sinovyal sarkomun boyun ve kafa

kaidesi yerleşimli olanlarında üst gastrointestinal veya hava yolu yerleşimli olanlara göre prognozun daha kötü olduğunu bildirmiştir(163). Mucke intraoral sarkomların, ekstraoral ve boyun sarkomlarına göre daha iyi prognozlu olduğunu bildirmiştir (164).

Baş boyun sarkomlarında lenf nodu metastazları ve kemik invazyonu mevcutsa prognoz daha da kötüdür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Genel Özellikleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde Ocak 1990–Ocak 2005 tarihleri arasında yumuşak doku sarkomu tanısı almış, postoperatif veya primer radyoterapi uygulanan 86 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tablo 3.1.'de hasta karakteristikleri gösterilmektedir.

Uterin sarkomlar, tanı anında metastatik olan hastalar, 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Tablo 3.1. Hasta karakteristiği

Hasta karakteristiği	n	%
Cinsiyet		
Kadın	41	47.7
Erkek	45	52.3
Yaş dağılımı		
40 yaş altı	31	36
40-59 yaş arası	34	40
60 yaş ve üzeri	21	24
Başvuru şikayeti		
Kitle	63	73.3
Ağrı	10	11.6
Kitle + ağrı	9	10.5
Nörolojik semptom	2	2.3
Şikayet yok	2	2.3
Tanıda kullanılan radyolojik yöntem		
Bilgisayarlı tomografi (BT)	24	27.9
Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)	35	40.7
CT +MRI	12	14.0
Ultrasonografi	5	5.8
Direkt grafi	3	3.5
Görüntüleme yok .	7	8.1
Yerleşim yeri		
Extremite	68	79.1
Baş- boyun	1	1.2
Gövde	13	15.1
Retroperiton	4	4.7
Grade		
Grade I	7	8.1
Grade II	42	48.8
Grade III	35	40.7
Grade IV	2	2.3
Derinlik		
Derin	44	52.3
Yüzeyel	42	47.7

Tümör çapı		
< 5 cm	26	30.2
5-10 cm	50	58.1
≥10 cm	10	11.6
Histolojik subgrup		
Malign fibröz histiositom	23	26.7
Liposarkom	17	19.8
Fibrosarkom	10	11.6
Sinovyal sarkom	12	14.0
Malign scwannoma	9	10.5
Rabdomyosarkom	1	1.2
Leyomyosarkom	8	9.3
Malign mezenşimal tümör	6	7
Evre (AJCC 2010)		
Evre I	9	10.5
Evre II	53	61.6
Evre III	24	27.9
Cerrahi Tipi		
Geniş eksizyon	49	57.0
intralezyoner eksizyon	12	14.0
Marjinal eksizyon	24	27.9
Operasyon yok	1	1.2
Cerrahi sınır durumu		
Negatif	44	51.2
Pozitif	30	34.9
Yakın	7	8.1
Bilinmeyen	4	4.7
Gross rezidü	1	1.2
Kemoterapi uygulaması		
Adjuvan	45	52.0
Neo adjuvan	2	2.3
Yalnız RT ile eşzamanlı	2	2.3
KT almayan	37	43.0
Radyoterapi tipi		
Adjuvan	74	86.0
Primer	1	1.2
Relaps nedeniyle uygulama	11	12.8
Radyoterapi dozu		
< 60 Gy	22	26
≥ 60 Gy	64	74

Hasta grubunda yaş sınırı olarak alt sınır 18 olarak alınmıştır ve üst yaş sınırlaması yapılmamıştır. Hastaların yaş dağılımı 18-80 arasında olup medyan yaş 45'dir. En sık hastalık yerleşim yeri ekstremitedir. Hastaların ilk başvuru şikayeti, en sık ağrısız kitledir ve tanıda en sık kullanılan radyolojik yöntem MRG'dir. Hastalara uygulanan en sık cerrahi yöntem geniş lokal eksizyondur ve tüm vaka grubunun %57'sine uygulanmıştır. Hastalarda en sık tespit edilen histopatolojik subgrup malign fibröz histiositomdur ve tüm vakaların %27'sini oluşturmaktadır. Hastalar AJCC 2010 evreleme sistemi ile tekrar evrelendirilmiştir.

3.2. Radyoterapi

Operasyon sonrasında cerrahi sınırların pozitif olması, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, metastatik lenf nodu varlığı, rekürrens nedeniyle tedavi alması, gross rezidü hastalık gibi faktörlerden en az birine sahip hastalara radyoterapi uygulanmıştır.

Hastalara adjuvan veya postoperatif nüks nedeniyle RT uygulanmıştır. Hastalara RT, LINAC (lineer hızlandırıcı) ve Co 60 (Kobalt 60) cihazıyla uygulanmıştır. Hastalara RT uygulaması konvansiyonel ve 3 boyutlu konformal tedavi yöntemleriyle uygulanmıştır.1999 yılına kadar Co 60 ve konvansiyonel planlama uygulanırken; bu tarihten itibaren 3 boyutlu konformal radyoterapi planlama da kullanılmıştır.

Ekstremite yerleşimli tümörlerde 2 boyutlu konvansiyonel planlama uygulanırken tümör lojuna dikey eksende 5-7 cm, yatay eksende en az 2-3 cm emniyet sınırı verilirken, diğer yerleşimli tümörlerde primer tümör yatağına en az 1.5–2.0 cm'lik emniyet sınırı verilmiştir. Ekstremite yerleşimli lezyonlarda ileride gelişebilecek olası lenfödemin engellenmesi için tümör yerleşim yerine göre medyal ya da lateral kısımlardan normal doku bırakılmıştır. Üç boyutlu konformal tedavi planlanan hastalara, uygun simulasyon ve tedavi pozisyonu ile planlama tomografisi çekilmiştir. Planlama

esnasında hastaların preoperatif görüntülemelerinden yararlanılarak 3-6 cm marjin verilerek CTV oluşturulmuş ve CTV'ye 1-2 cm marjin verilerek PTV oluşturulmuştur. Gross rezidü olan bir hastada ise diğer hastalardakine benzer marjinler GTV'ye verilerek PTV oluşturulmuştur. Operasyon skarı ve drenler mutlaka alan içerisine dahil edilmiştir. Hastalara ilk 50 Gy RT bolus ile uygulandıktan sonra alan küçültülerek tedavileri tamamlanmıştır.

Hastalara uygulanan RT dozu standart 1.8-2.0 Gy günlük fraksiyon dozuyla uygulanmıştır. Hastalara 40-70 Gy doz aralığında RT uygulanmıştır. Medyan uygulanan radyoterapi dozu 60 Gy'dir. Tedavi grubunda hiçbir hastaya brakiterapi uygulanmamıştır ve hastalara tanı sonrasında medyan 81. günde RT tedavisi başlanmıştır.

3.3. Kemoterapi

Tüm vakaların 49'una (%57) adjuvan KT uygulanmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunun tamamı antrasiklin bazlı bir kemoterapi rejimi almıştır. Hastalarda; grade yüksekliği, tümör çapının 5 cm den büyük olması, relaps nedeniyle tedavi alması ya da diğer yüksek riskler nedeniyle KT uygulanmıştır. Tablo 3.2.' de hastaların KT durumu ve uygulanan KT rejimleri gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Hastaların kemoterapi durumu ve tedavi rejimleri

Kemoterapi uygulaması	**n**	**%**
Adjuvan	45	52.0
Neo adjuvan	2	2.3
Yalnız RT ile eşzamanlı	2	2.3
KT rejimi	**n**	**%**
RT ile eşzamanlı adriamisin	2	2.3
İfosfamide + mesna + adriamisin (İMA)	41	47.5
Etoposid+vinkristin+adriamisin+sitoksan (EVAC)	3	3.5
İfosfamide + etoposide + vinkristin	3	3.5

3.4. Hasta İzlem

Hastalar ilk 2 yılda 3 aylık, 5. yıla kadar 6 ayda bir ve 5. yıl sonrası yıllık kontrol olacak şekilde takipleri planlanmıştır. Hastaların kontrollerinde hematolojik tetkikleri (tam kan, biyokimya) istenilmiş, Primer lezyonun yerleşimine göre MRG ya da BT ile takip edilmişlerdir. Olası metastazlar için toraks BT, direkt AC grafileri ve abdomen USG istenilmiştir.

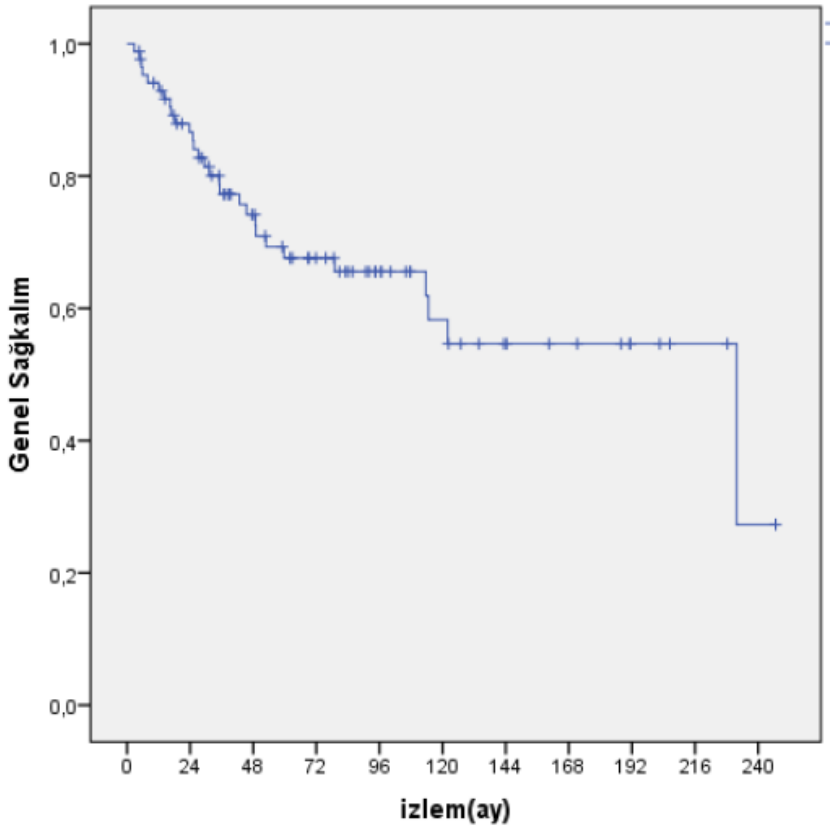
3.5.İstatiksel Yöntem

Hastaların takip süresi, yaşayan hastalar için RT bitimi ile son kontrol tarihi arası ve ölen hastalarda RT bitimi ile ölüm arasındaki süre olarak alınmıştır. İstatiksel hesaplamalarda SPSS versiyon 16 kullanılmıştır. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol değerleri Kaplan-Meiyer metodu ile çok değişkenli analizler ise Cox regresyon analizi ile tek değişkenli analizler ise log-rank testi ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Genel Sağkalım

Değerlendirmeye alınan 86 hastanın RT sonrası medyan 53 ay (3-246 ay) takip edilmiştir. Hastaların, çalışma sonunda 57'si (%66.3) yaşıyordu, 29'u (%33.7) ise kaybedilmişti. 5 yıllık genel sağkalım %68 olarak bulunmuştur



Şekil 4.1. Genel sağkalım grafiği

Tek değişkenli analiz sonuçları

Tek değişkenli (univaryan) analizde genel sağkalım için; tümör çapının >10 cm olması (p=0.01), tümörün derin yerleşimli olması (p=0.001), grade III-IV olması (p = 0.0001), evre III olması (p=0.02) ve cerrahi sınırların pozitif

olması (p =0.02) istatiksel olarak anlamlı negatif prognostik faktörler olarak bulunmuştur. (tablo 4.1.)

Genel sağkalım için; tek değişkenli analizde incelenen parametreler tablo 4.1.'de verilmiştir.

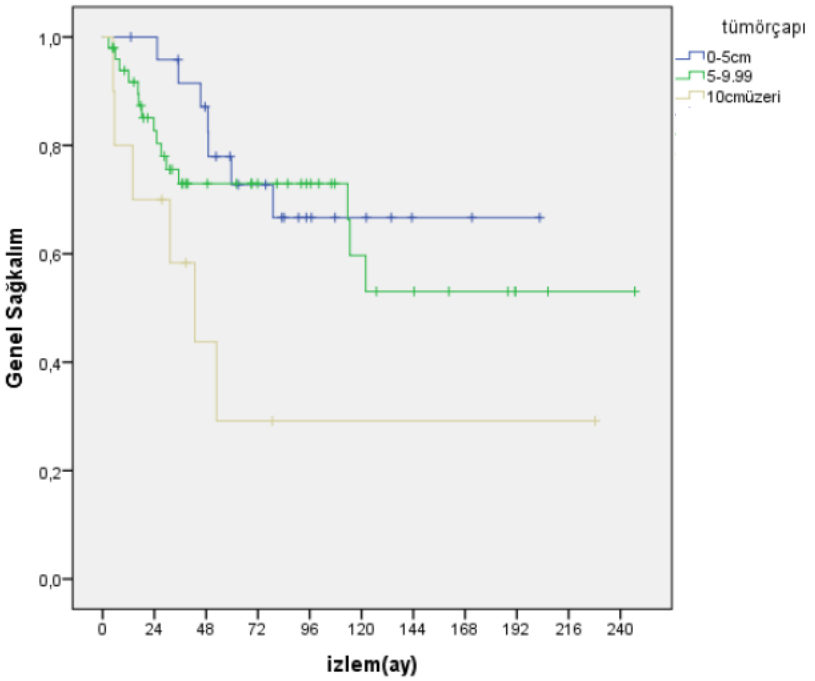
Tablo 4.1. Genel sağkalım için prognostik parametreler

Prognostik parametre	p değeri
Yaş	**0.480**
Cinsiyet	**0.840**
Başvuru şikayeti	**0.180**
Tümör çapı	**0.010**
Derinlik	**0.001**
Histolojik grup	**0.100**
Grade	**0.0001**
Evre (evre I-II vs. III)	**0.020**
Cerrahi sınır	**0.002**
Cerrahi tipi	**0.520**
Radyoterapi dozu	**0.320**
Adjuvan kemoterapi	**0.680**
Nüksle başvuru	**0.610**
Operasyon – RT arası süre	**0.630**

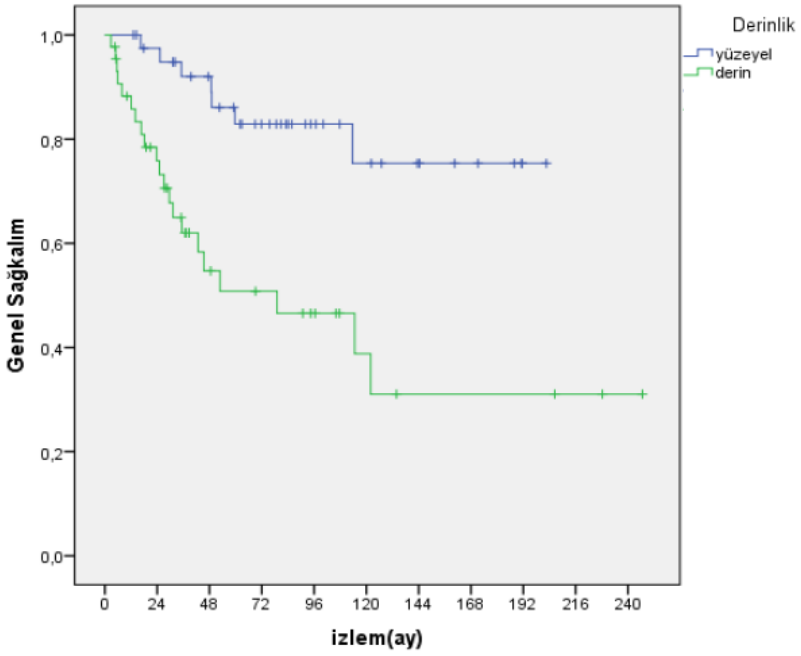
Tablo 4.2. Genel sağkalım için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler

Prognostik Faktör	5 yıllık GS	p değeri
TÜMÖR ÇAPI		
0-5 cm arası	%69.2	
5-9.99 cm arası	%70.0	
10 cm ve üzeri	%40.0	**0.01**
DERİNLİK		
Yüzeyel	%81.0	
Derin	%52.3	**0.001**
GRADE		
Grade I-2	%88.1	
Grade 3-4	%45.5	**0.0001**
EVRE		
Evre I-II	%74.6	
Evre III	%48.1	**0.02**
CERRAHİ SINIR		
Negatif	%79.5	
Pozitif-Yakın	%48.6	**0.002**

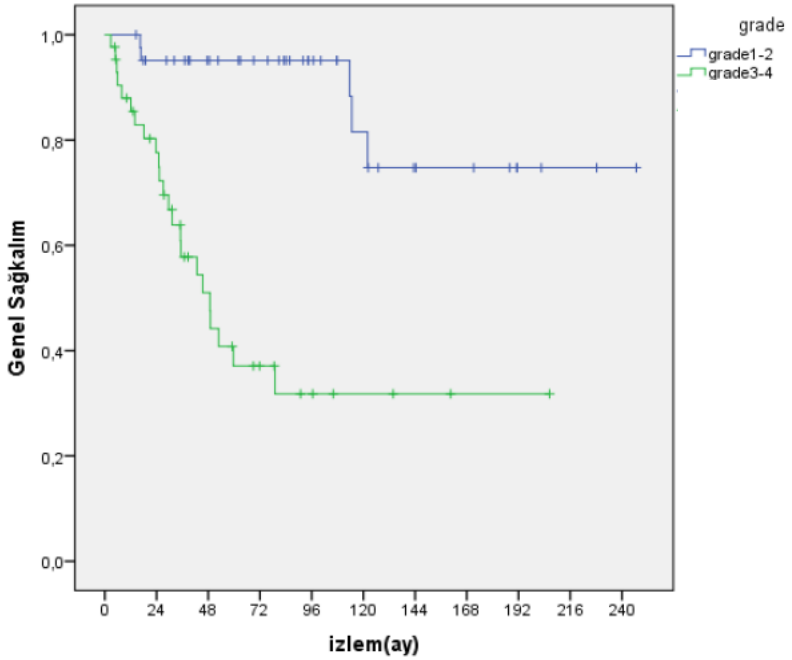
Tek değişkenli analizde genel sağkalım için istatiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin grafikleri



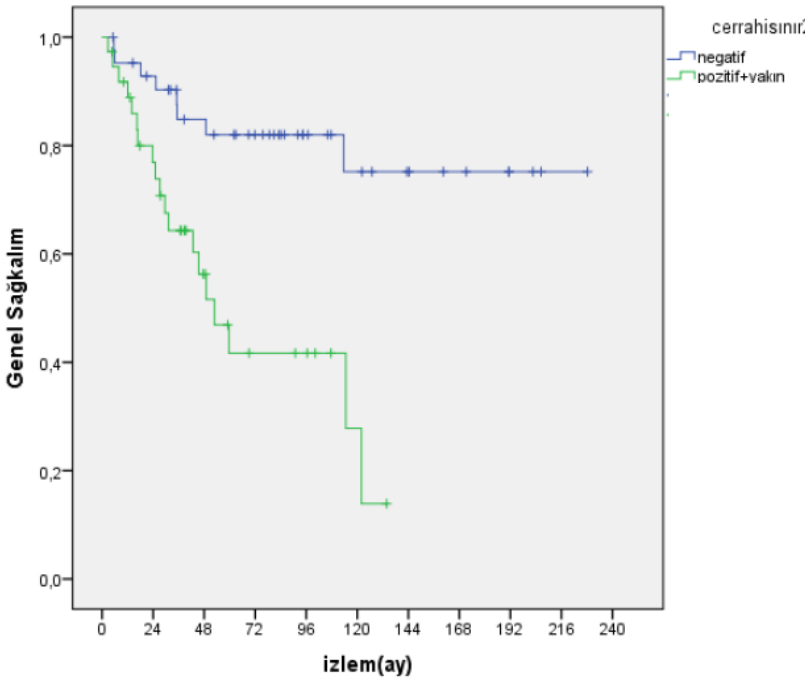
Şekil 4.2.Tümör çapına göre genel sağkalım grafiği



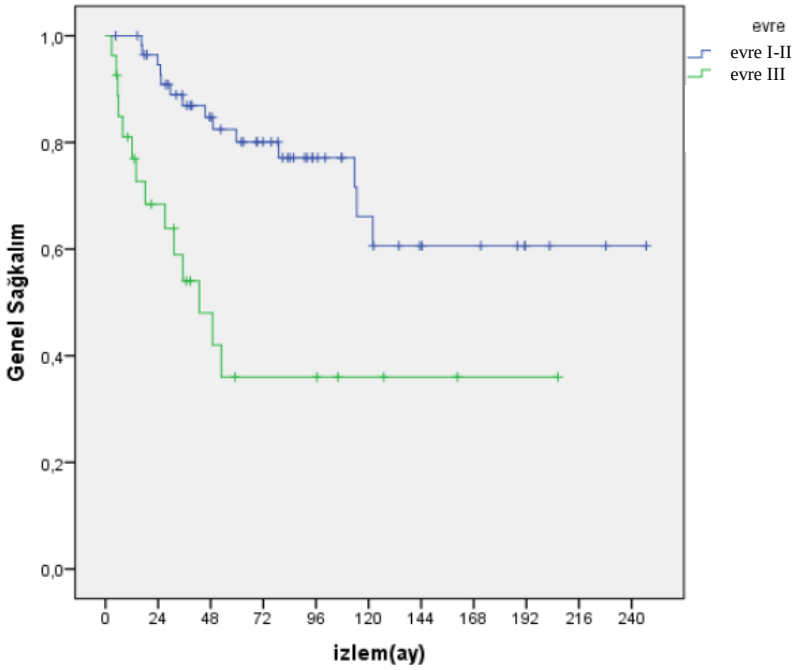
Şekil 4.3. Tümör derinliğine bağlı genel sağkalım grafiği



Şekil 4.4. Histolojik grade –genel sağkalım grafiği



Şekil 4.5. Cerrahi sınırlara göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.6. Evreye göre genel sağkalım grafiği

Çok değişkenli analiz sonuçları

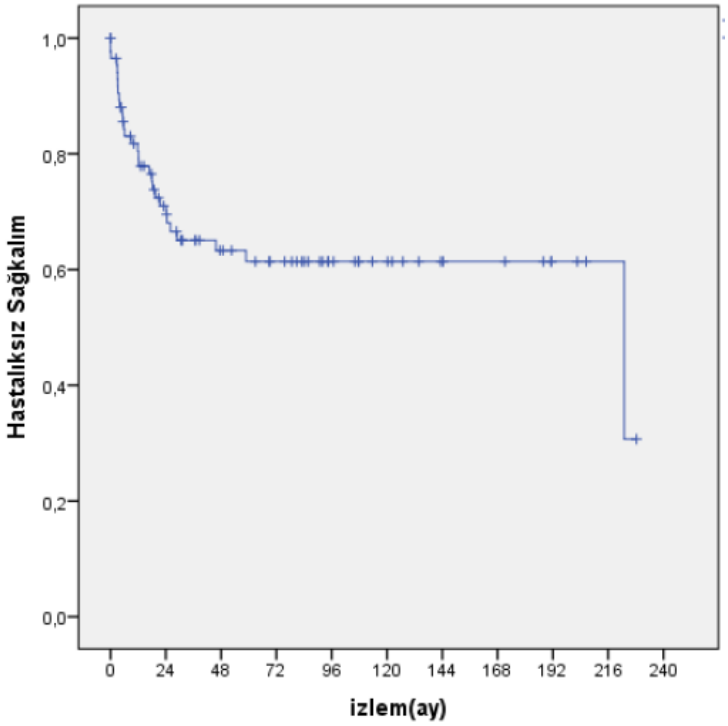
Çok değişkenli analizde genel sağkalım için; yüksek grade ve tümörün derin yerleşimli olması negatif prognostik faktör olarak bulunmuştur. (tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Genel sağkalım için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler.

Prognostik faktör	HR	% 95 CI	p değeri
Grade I –II vs. III – IV	**3.03**	**1.142-8.036**	**0.004**
yüzeyel vs. derin yerleşim	**6.45**	**1.182-22.900**	**0.026**

4.2. Hastalıksız Sağkalım

Takip süresince 86 hastanın 46'sı remisyondaydı (%53.5) ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım %61 olarak bulundu. Şekil 4.7.'de hastalıksız sağkalım grafiği görülmektedir.



Şekil 4.7. Hastalıksız sağkalım grafiği

Tek değişkenli analiz sonuçları

Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalım için hastalığın grade'in III olması (p=0.0001), evre III olması (p=0.030), cerrahi sınırın pozitif olması (p=0.012) ve tümörün derin yerleşimli olması (p=0.030) anlamlı olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım için; tek değişkenli analizde incelenen parametreler ve analiz sonuçları tablo 4.4.'de verilmiştir

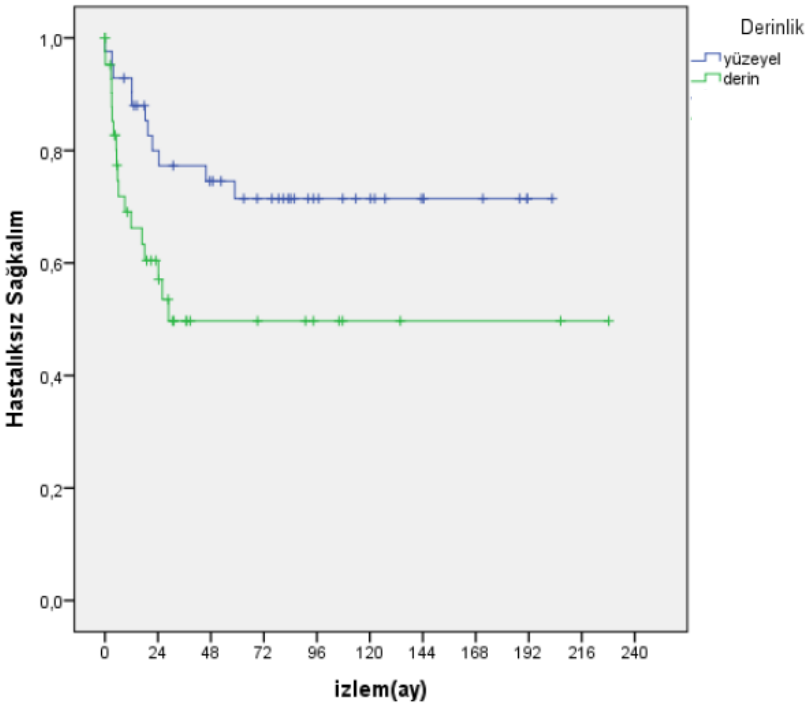
Tablo 4.4. Hastalıksız sağkalım için prognostik faktörler

Prognostik parametre	p değeri
Yaş	**0.650**
Cinsiyet	**0.530**
Başvuru şikayeti	**0.540**
Tümör çapı	**0.150**
Derinlik	**0.030**
Histolojik grup	**0.360**
Grade	**0.0001**
Evre (evre I-II vs. III)	**0.030**
Cerrahi sınır	**0.012**
Cerrahi tipi	**0.510**
Radyoterapi dozu	**0.150**
Adjuvan kemoterapi	**0.900**
Nüksle başvuru	**0.890**
Operasyon – RT arası süre	**0.510**
Yerleşim yeri	**0.850**

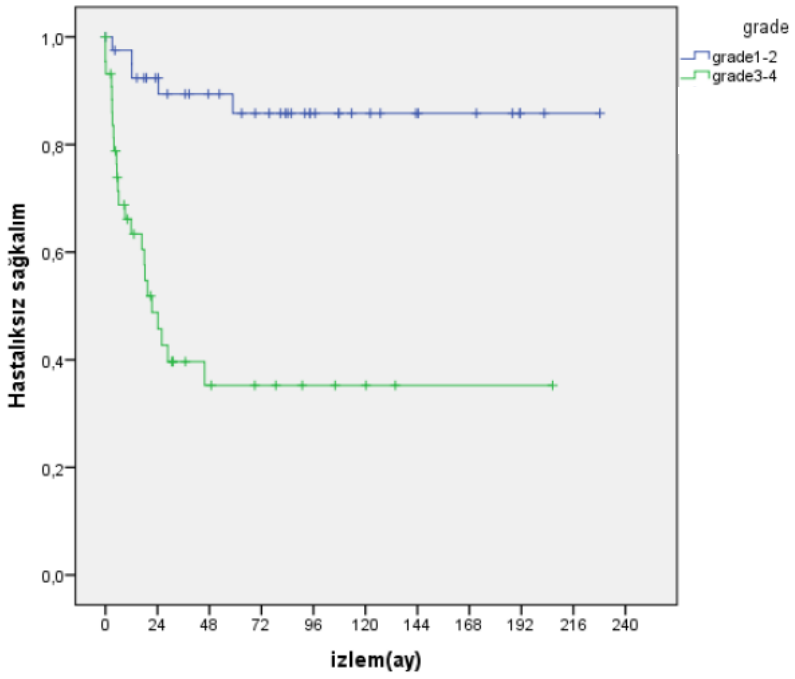
Tablo 4.5. Hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler

Prognostik Faktör	5 yıllık HS	p değeri
DERİNLİK		
Yüzeyel	%73.8	
Derin	%56.8	**0.030**
GRADE		
Grade I-II	%85.7	
Grade III-IV	%45.5	**0.0001**
EVRE		
Evre I-II	%69.5	
Evre III	%55.6	**0.030**
CERRAHİ SINIR		
Negatif	%75.0	
Pozitif-yakın	%54.1	**0.012**

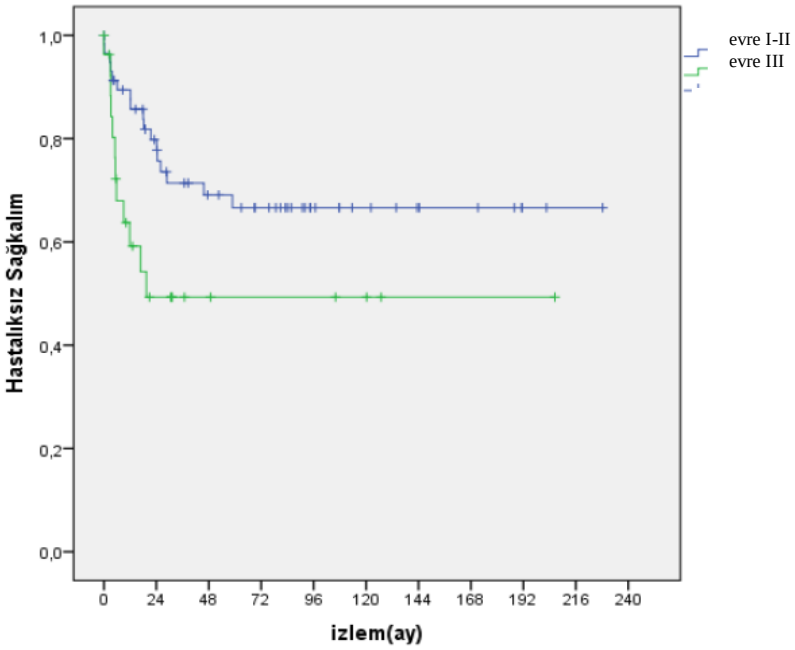
Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalım için istatiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin grafikleri



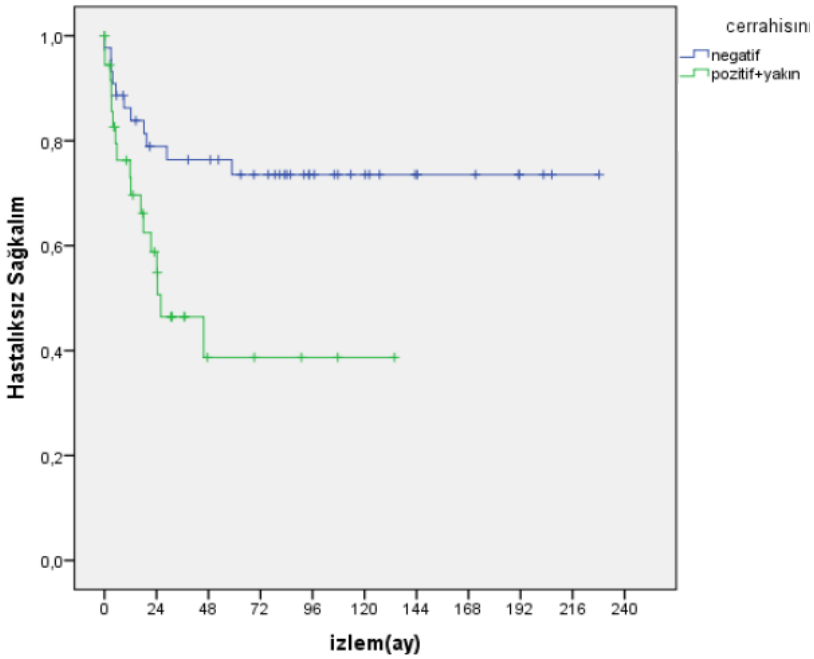
Şekil 4.8. Tümör derinliğine göre hastalıksız sağkalım



Şekil 4.9. Histolojik grade-hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 4.10. Evreye göre hastalıksız sağkalım



Şekil 4.11. Cerrahi sınıra göre hastalıksız sağkalım

Çok değişkenli analiz sonuçları

Çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalım için grade tek prognostik faktör olarak bulunmuştur (tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastalıksız sağkalım için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktör.

Prognostik faktör	HR	% 95 CI	p değeri
Grade I –II vs. III – IV	7.18	2.44 – 21.14	0.001

Toplam 86 hastanın 20'sinde lokal relaps glişmişti ve bu hastalardan 13'ünde yalnız lokal relaps, 7'sinde ise hem lokal hem de uzak metastaz gelişmişti; yalnız lokal relaps gelişen hastalardan 3'üne yalnız lokal cerrahi eksizyon ve 4 hastaya lokal eksizyon sonrası KT uygulanmıştır. Hem lokal hem de uzak relaps gelişen hastalardan 3'üne KT, 1 hastaya lokal eksizyon+KT ve 3 hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle tedavi uygulanmadı.

Takip süresince 54 vaka nonmetastatikti (%61.6). Yirmi iki vakada (%25.6) akciğer metastazı, 1 vakada KC metastazı, 2 vakada kemik metastazı (%2.3), 7 vakada yaygın metastaz (%8.1) saptandı. Tablo 4.7.'de hastaların metastaz durumu ve metastaz bölgeleri gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Hastaların metastaz yerlerine göre dağılımı

Metastaz yeri	n	%
Akciğer	**22**	**25.6**
Karaciğer	**1**	**1.2**
Kemik	**2**	**2.3**
Yaygın hastalık	**7**	**8.1**

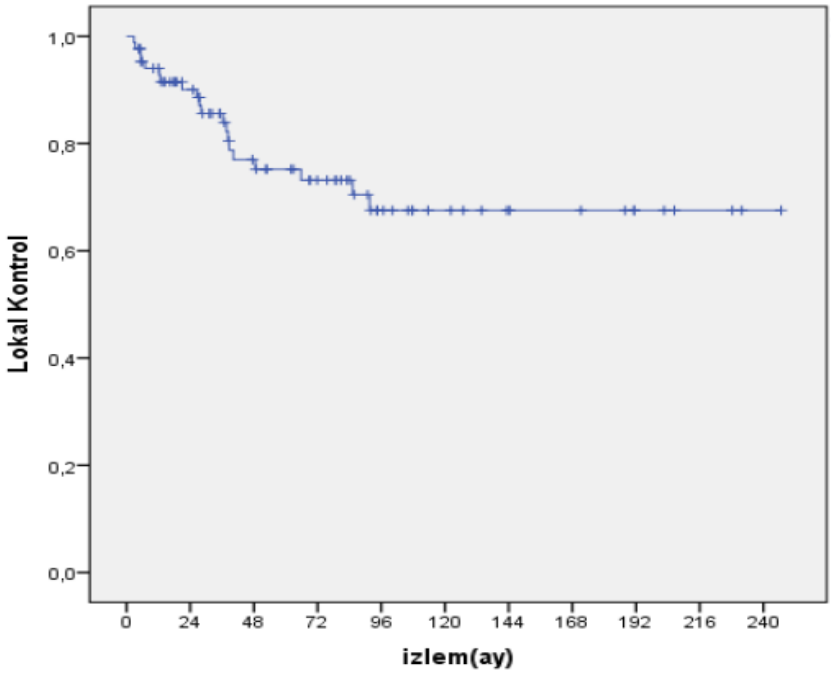
Lokal veya uzak relaps sonrası hastalardan; 26 hastaya yalnız KT, 3 lokal nükslü hastaya yalnız cerrahi eksizyon ve 4 hastaya lokal eksizyonu takiben sistemik tedavi uygulandı. Karaciğer metastazı olan 1 hastaya kemoembolizasyon uygulanırken, 1 hastaya akciğer metastazlarına yönelik olarak metastatektomi uygulandı. Beş hasta çeşitli nedenlerden dolayı (genel durum bozukluğu, kendi isteği vb.) tedavi almadı. Tablo 4.8.'de lokal–uzak relaps sonrası hastaların tedavi durumu gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Lokal–uzak relaps sonrası tedavi durumu

Tedavi şekli	n	%
Yalnız kemoterapi	**26**	**30.2**
Yalnız lokal eksizyon	**3**	**3.5**
Lokal eksizyon sonrası KT	**4**	**4.7**
Kemoembolizasyon	**1**	**1.2**
Metastatektomi	**1**	**1.2**
Tedavi almayan	**5**	**5.8**

4.3. Lokal Kontrol

Hastalarda 5 yıllık lokal kontrol oranı %76 olarak bulunmuştur. Şekil 4.12. ‘de lokal kontrol grafiği verilmiştir.



Şekil 4.12. Lokal kontrol grafiği

Tek değişkenli analiz sonuçları

Lokal kontrol açısından tek değişkenli analizde yerleşim yeri (p=0.028), derinlik (p=0.035), grade (p=0.004) ve cerrahi sınırın durumu (p<0.0001) istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 4.9.’da lokal kontrol için incelenen prognostik parametreler gösterilmektedir.

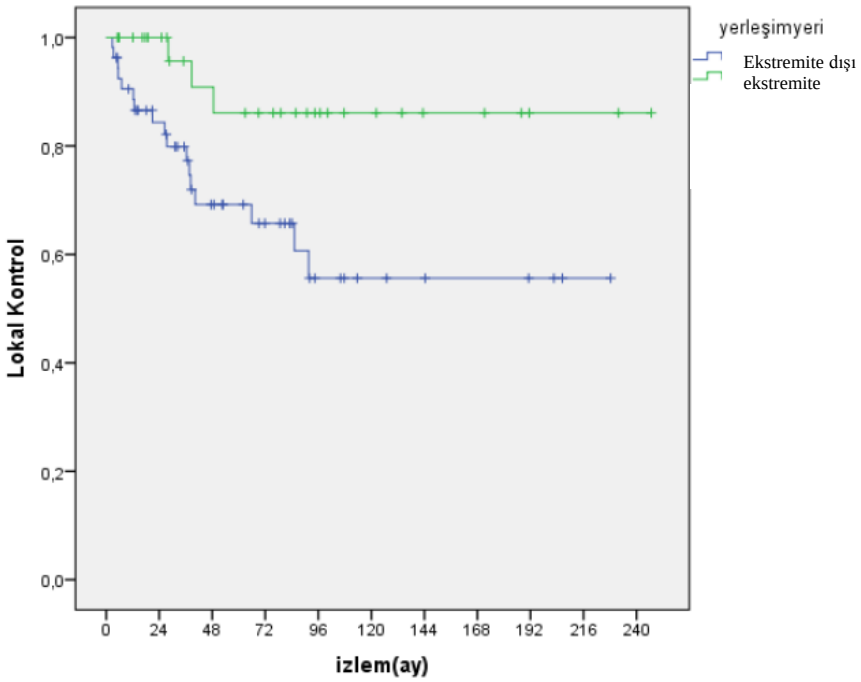
Tablo 4.9. Lokal kontrol için prognostik parametreler

Prognostik parametre	p değeri
Yaş	0.760
Cinsiyet	0.120
Yerleşim yeri	0.028
Başvuru şikayeti	0.830
Tümör çapı	0.650
Derinlik	0.035
Histolojik grup	0.950
Grade	0.004
Evre (evre I-II vs. III)	0.148
Cerrahi sınır	< 0.0001
Cerrahi tipi	0.610
Radyoterapi dozu	0.540
Adjuvan kemoterapi	0.900
Nüksle başvuru	0.386
Operasyon – RT arası süre	0.637

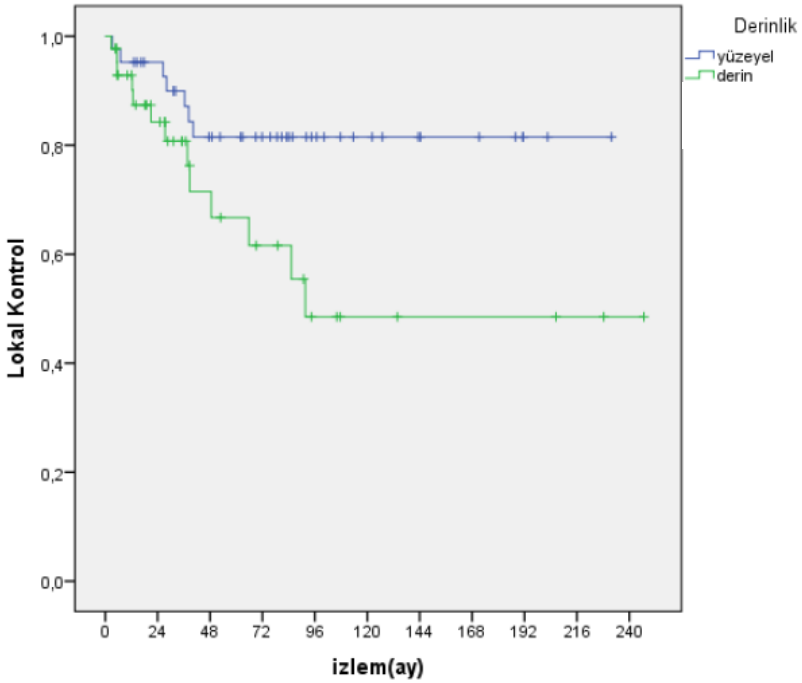
Tablo 4.10. Lokal kontrol açısından anlamlı bulunan prognostik parametreler

Prognostik Faktör	5 yıllık LK	p değeri
YERLEŞİM YERİ		
Ekstremite	%90.6	
Ekstremite dışı	%68.5	**0.028**
DERİNLİK		
Yüzeyel	%83.3	
Derin	%70.5	**0.035**
GRADE		
Grade I-II	%85.7	
Grade III-IV	%68.2	**0.004**
CERRAHİ SINIR		
Negatif	%93.2	
Pozitif-yakın	%54.1	**< 0.0001**

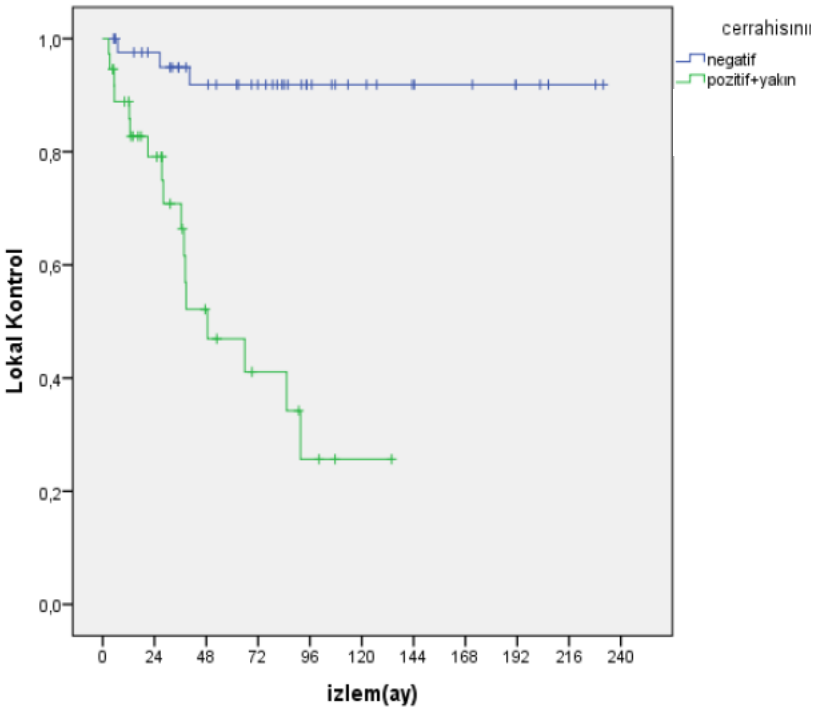
Lokal kontrol için tek değişkenli analizde istatiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin grafikleri:



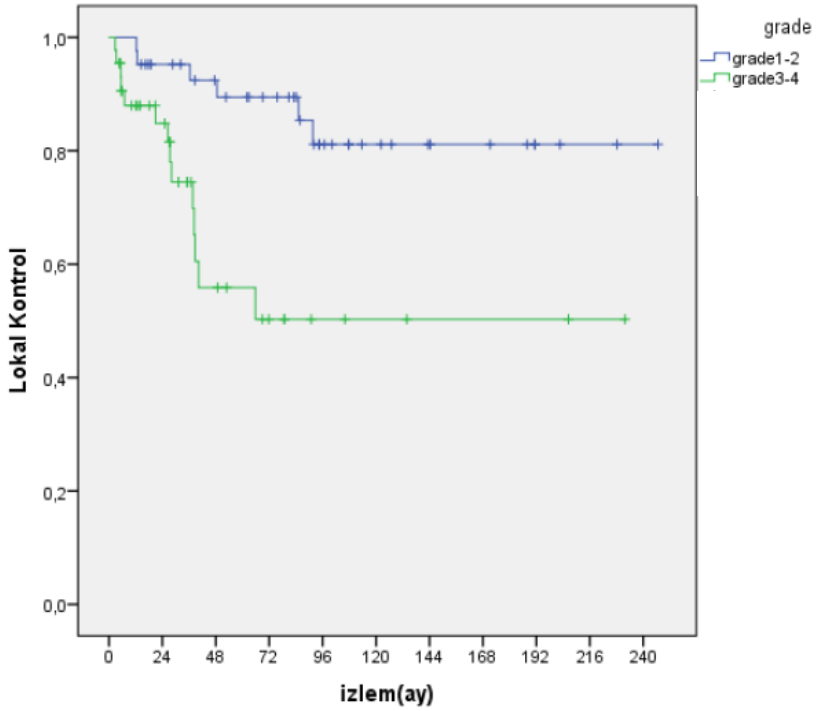
Şekil 4.13. Yerleşim yerine göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.14. Tümör deriniğine göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.15 Cerrahi sınır durumuna göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.16. Histolojik grade-lokal kontrol grafiği

Toplam 20 (%24) hastada lokal başarısızlık gelişmiştir. Bu hastaların 13'ünde yalnız lokal başarısızlık mevcutken, 7 hastada lokal+uzak başarısızlık mevcuttu. Ekstremite yerleşimli hasta grubunda yalnız 3 lokal nüks var iken, ekstremite yerleşimi dışındaki tümörlerde bu sayı 17'ye çıkmıştır.

Çok değişkenli analiz sonuçları

Lokal kontrol için çok değişkenli analizde cerrahi sınırın durumu en önemli prognostik faktör olarak bulunmakla birlikte (p=0.0001); tümörün ekstremite ya da ekstremite dışı yerleşimli olması (p=0.06) da istatiksel olarak anlamlı olmamasına karşın yine de istatiksel güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Lokal kontrol için çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörler

Prognostik faktör	HR	% 95 CI	p değeri
Cerrahi sınırın negatif vs. yakın-pozitif olması	13.62	3.84 - 48.22	0.0001
yerleşim yerinin ekstremite vs. ekstremite dışı	0.30	0.86 – 1.054	0.06

4.4. Akut ve kronik yan etkiler

Hastalarda gelişen akut ve kronik yan etkiler RTOG toksisite kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Genel olarak hastalar tedaviyi çok iyi tolare etmişlerdir; genel olarak toksisite grade I–II ile sınırlıyken yalnız 3 vakada grade III-IV toksisite gözlenmiştir. Akut toksisite açısından hastaların dağılımı tablo 4.12.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.12. Hastalarda akut toksisite dağılımı

RTOG akut toksisite	n	%
Toksisite yok	**18**	**20.9**
Grade I	**49**	**57.0**
Grade II	**15**	**17.4**
Grade III-IV	**3**	**3.5**

Hastalar tedaviden 3 ay sonra kronik yan etki ve fonksiyonel değerlendirme açısından değerlendirilmişlerdir. Tablo 4.13.'de hastaların fonksiyonel olarak değerlendirmesi görülmektedir.

Tablo 4.13. Hastaların uzun dönem fonksiyonel değerlendirmesi.

Fonksiyonel durum	n	%
Mükemmel	**41**	**47.7**
İyi	**15**	**17.4**
Orta	**2**	**2.3**
Değerlendirme yapılmayan	**28**	**32.6**

5. TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomlarının primer tedavisinde cerrahi altın standarttır. Bu tedavi yöntemi, başta ekstremite olmak üzere organ koruyucu olmalı, organ korunurken organ fonksiyonları da azami şekilde sağlanmalı ve minimal morbidite amaç olmalıdır. Son 20-30 yıldır organ koruyucu yaklaşım, cerrahide en uç nokta olarak karşımıza çıkan amputasyonun yerini almış ve amputasyon uygulaması çok kısıtlı bir hasta grubu için uygun cerrahi tedavi rejimi olmuştur.

Günümüzde tümöre en az 2 cm'lik sağlam doku sınırı ile uygulanan geniş lokal eksizyon en yaygın cerrahi yaklaşım olmakla birlikte bu yaklaşım; kas, nörovasküler doku ve kemik yapıyı da koruyarak tama yakın bir tedavi sağlamak, tümörün yaygın normal doku infiltasyon özelliği nedeniyle her zaman sağlanamamaktadır. Bu nedenle organ koruyucu yaklaşımda RT ve KT kombinasyonları devreye girecektir. Gerçekten de organ koruyucu cerrahinin geliştirilmesini, RT ve KT uygulamalarının geniş eksizyona eklenmesi sağlamıştır. RT kullanılmasını gerektirmeyecek kadar yüksek kalitede cerrahi sınır elde etmek daha önceden de bahsedildiği gibi yumuşak doku sarkomlarının normal dokuları infiltrasyon özelliğinden dolayı mümkün değildir ve yalnızca marjinal eksizyon yapılması yüksek lokal rekkürense neden olmaktadır, yalnız gross total tümör eksizyonu uygulandığında lokal rekürrens %60-90 radikal cerrahi eksizyonda bu oran % 15-30'a gerilemekte ve kompartmanal rezeksiyon sonrasında ise %10-20'ye inmektedir (165, 166).

Radyoterapi ile cerrahinin kombine edilmesinin iki major rasyoneli vardır; birincisi radikal cerrahi işlemlerle oluşacak kozmetik deformitelerden kaçınmak ve ikinci olarak yalnız RT uygulamalarında daha yüksek dozların gereksinimi ve bunun sonucunda artabilecek geç toksisiteyi engellemektir.

Strander ve ark. 5 randomize, 6 prospektif ve 25 retrospektif çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde adjuvan RT ile ekstremite ve gövde yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırların negatif, yakın veya minimal pozitif olması durumunda %90 lokal kontrol beklendiği belirtilmiştir (167).

Sadece cerrahinin, cerrahi sonrası adjuvan RT ile karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalarda da adjuvan RT'nin etkinliği gösterilmiştir (168,169,170). Yang ve ark. larının çalışmasında, ekstremite sarkom tanılı 140 hastaya geniş eksizyon uygulanmış, düşük gradlı 50 hasta, geniş eksizyon sonrası gözlem ve RT kollarına randomize edildiklerinde, RT kolunda LK %95 iken gözlem kolunda %60 (p=0.016) bulunmuştur. Yüksek gradlı 92 hasta ise KT ve kemoradyoterapi kollarına randomize edildiklerinde, LK sadece KT kolunda %75 iken kemoradyoterapi kolunda %100 (p=0.0028) bulunmuştur.

Suit ve ark. ekstremite koruyucu cerrahide fonksiyonların korunması ve rekürrensin azaltılmasında RT'nin etkinliğini araştırmışlar ve 57 hasta içeren bu grupta adjuvan uygulanan 63-70 Gy ERT ile % 87'lik lokal kontrol elde etmişlerdir (116).

Potter ve arkadaşlarının çalışmasında, amputasyon ile uzuv koruyucu cerrahi sonrası RT tedavisi alan hasta gruplarını karşılaştırmış ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.068) (171).

Lindberg ve ark., 300 ekstremite yumuşak doku sarkomlu hastada organ koruyucu cerrahi sonrası adjuvan RT uygulamışlar ve organ fonksiyonlarında % 84.5'lik bir fonksiyonel koruma bulmuşlardır (172).

Günümüz genel literatürü itibarıyla tek başına cerrahi uygulaması sonrasında lokal rekürrens tüm hasta grupları için %30-50 arasındadır. Hastalara uygulanan RT ile bu oran, genel hasta grubunda %7-15 ve baş boyunda %20-25 düzeyine gerilemektedir (173).

Bizim çalışmamızda 5 yıllık GS %68, HS %61 ve LK oranları %76 olarak bulunmuştur. Serimizde LK oranlarının yukarıda belirtilen çalışmalardan daha düşük olmasının nedeni, marjinal ya da intralezyonel eksizyon yapılan yakın ve pozitif cerrahi sınırlı hastaların da olması ve ekstremite dışı yerleşimli tümörlerin de bizim çalışmamızda yer almasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Cerrahi sınır, LK için en önemli bağımsız prognostik faktörlerdendir. Beş yıllık lokal rekürrens oranları, pozitif cerrahi sınırı olanlarda %10-16 daha fazla görülmektedir (174, 175). Alho ve ark., yetersiz cerrahi sonrasında uygulanan RT ile lokal kontrolde %90'a ulaşan bir artış tespit etmişlerdir (176). Fein ve ark. larının çalışmasında geniş eksizyon sonrası adjuvan RT alan hastalarda 5 yıllık LK oranları cerrahi sınır negatif olgularda %100 iken pozitif olgularda %56 olarak bulunmuştur (177).

Yumuşak doku sarkomlarında genel olarak uygulanan geniş cerrahi eksizyonun lokal kontrolde etkinliği ve önemi ile ilgili çalışmalardan birisi de 1993'te Azarrelli'nin yaptığı, yerleşim yerine bakılmaksızın seçilen 417 hasta içeren çalışmasıdır. Bu çalışmada geniş cerrahi eksizyon yapılan grup ile marjinal eksizyon yapılan hasta grubu incelenmiş, lokal kontrolün geniş eksizyonda %76 iken, marjinal eksizyonda oranın %53'e gerilediği görülmüştür (178).

Dıckie ve ark. ları, 768 hasta içeren bir çalışmada lokal relaps için yüksek grade, pozitif cerrahi sınır ve tekrarlayan hastalık olmasının prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada lokal nüks yerlerini; %82 alan içi, % 15 alan dışı ve %3 hastada marjinal sınır olarak bildirilmiştir (179).

Birçok çalışmada lokal relaps için, yüksek grade ve özellikle cerrahi sınırların durumu major belirleyici olarak gösterilmiştir (169). Bizim serimizde 49 (%57) hastaya geniş cerrahi eksizyon uygulanmıştı. Beş yıllık LK oranları cerrahi sınır pozitif olgularda %54 iken cerrahi sınır negatif olgularda %93

(p=0.0001)) olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de LK için anlamlı tek prognostik faktör olarak karşımıza cerrahi sınırın pozitif olup olmaması çıkmakta (p=0.0001) olup serimizin sonuçları cerrahi sınırın önemini vurgulamaktadır. Hastalıksız sağkalım (p=0.012) ve GS (p=0.002) için de yine cerrahi sınırın durumu tek değişkenli analizde anlamlı prognostik faktörler arasında bulunmuştur. Sonuç olarak lokal kontrolde cerrahi sınırların durumu net şekilde önemlidir.

Lokal kontrolden bu kadar çok bahsetmemizin nedeni, lokal nüksün tedavisinin oldukça güç olması, kozmezis açısından oldukça kötü olmasıdır. Ekstremite amputasyonu ihtiyacı ya da mükerrer ışınlama sonucu tedavisi mümkün olmayan kalıcı fonksiyonel bozulma başlıca sorunlardır.

Yumuşak doku sarkomlarında grade en önemli prognostik faktörlerden birisidir ve erişkin yumuşak doku sarkomlarında en önemli uzak metastaz riski belirtecidir. Yumuşak doku sarkomlarında grade ile ilgili ilk çalışma 1939'da Broders tarafından yayınlamıştır (35). Grade ile hastalığın klinik seyri arasındaki korelasyonu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Markheda (51) ve Jehsen (52) grade ile sağkalım arasındaki korelasyonu gösteren çalışmaları örnek gösterilebilir. Birçok meta-analizde grade'in prognostik bir faktör olarak karşımıza çıkması evreleme sistemlerine eklenmesine neden olmuştur. Günümüzde en sık kullanılan grade sistemleri FNCLCC ve NCI grade sistemleridir ve iki sistem de 3 basamaklı değerlendirme sistemi kullanmaktadır ve küçük farklılıklar dışında her iki sistem de benzerdir. Grade'in önemli olma nedeni yumuşak doku sarkomlarında prognozun lokal rekkürens ve uzak metastaz ile olan ilişkisidir. Pisters, grade'in hem lokal ve uzak nüks açısından hem de hastalığa spesifik sağkalım açısından çok değişkenli analizde prognostik bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (65).

Trojani ve arkadaşları, French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) tabanlı, 155 erişkin yumuşak doku sarkomlu hasta incelenmiş ve histolojik grade sağkalım oranlarında en önemli tek belirteç

olarak vurgulanmış ve tümör derinliğinin (yüzeyel veya derin yerleşimli) diğer bir önemli parametre olduğu bildirilmişti (54).

Bizim çalışmamızda da grade çok değişkenli analizde genel sağkalım için en önemli iki parametreden birisidir ve hastalıksız sağkalımda ise tek anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.004 ve 0.001). Lokal kontrol açısından ise tek değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olarak tespit edilmişken (p=0.004) çok değişkenli analizde bu etki görülememiştir.

Önemli bir prognostik faktör olan grade'i klinik seyri önceden tahmin etmede tek başına kullanmak doğru olmayacaktır. Grade diğer prognostik faktörlerle kombine edildiğinde gerçekten anlamlı bir parametre olmaktadır. Buna örnek olarak Ravaud ve ark'larının, yüzeyel yerleşimli grade II sarkomlar ile derin yerleşimli grade I sarkomların benzer klinik sergilemeleri gösterilebilir (180).

Coindre'nin 1240 hasta içeren bir çalışmasında grade arttıkça metastaz oranı da bununla korele olarak artmış, bu çalışmanın çok değişkenli analizinde metastaz riskinin yalnız grade ile sınırlı olmadığı, tümör çapının, nörovasküler ya da kemik invazyonunun ve tümörün derin yerleşimli olmasının da etkin olduğunu bildirmiştir (181).

Pister ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1041 hastada prognostik faktörleri değerlendiren prospektif randomize bir çalışmada, tümör boyutu gerek uzak metastaz gerekse hastalığa spesifik sağkalımı belirleyen prognostik faktörlerden biri olarak bildirilmiştir (182). Yumuşak doku sarkomlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada tümör boyutuna göre 4 grup tanımlanmıştır. Gruplar: >5cm vs 5-9 cm vs 10-15 cm vs >15cm; 5 yıllık GS oranları sırası ile %84 vs %70 vs %50 ve %33 olarak bildirilmiştir (183) Tümör boyutundaki artış ile hem hastalıksız hem de genel sağkalım azalmaktadır. Potter ve arkadaşları da bu ters korelasyonu ekstremite

sarkomlu hastaları değerlendirdiği çalışmasında göstermiştir (171). İleri evrede düşük olan genel sağkalım kitlenin büyük olması ve yüksek histolojik grade ile ilişkilidirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise tümör büyüklüğünü <5 cm, 5-10 cm ve ≥10 cm olarak gruplandırdığımızda GS açısında tek değişkenli analizde, grup 1 ile 2 arasında fark yok iken grup 1-2 ile 3 arasında anlamlı fark görülmüştür (p=0.01). Beş yıllık GS oranları sırası ile %69, %70 ve %40 olarak bulunmuştur.

Pister ve arkadaşlarının prognostik faktörleri değerlendirdiği kapsamlı çalışmalarında, diğer bir önemli prognostik faktörde, tümörün yüzeyel veya derin yerleşimli olması olarak bulunmuştur. Derin yerleşimli tümör, hem uzak metastaz artışı hem de hastalığa spesifik sağkalımı sırasıyla 2.5 ve 2. azalmaya yol açmıştır (182). Yine daha önce belirttiğmiz gibi Trojani ve arkadaşları, FNCLCC tabanlı, 155 yumuşak doku sarkomlu hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, histolojik grade dışında sağkalım oranlarını etkileyen diğer bir önemli parametrenin tümör derinliği (yüzeyel vs derin yerleşimli) olduğunu bildirmiştir (54). Coindre ve ark. 546 hastayı inceleyen çalışmalarında da derin yerleşimli tümör, sağkalım (p=0.004), uzak metastaz (p=0.0001) ve lokal kontrol (p=0.01) açısından anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur (184).

Bizim çalışmamızda tümörün yüzeyel veya derin yerleşimli olması hem GS için (p=0.001), HS (p=0.03) hem de LK (p=0.03) açısından anlamlı bulunmuştur. Beş yıllık GS, HS ve LK yüzeyel yerleşimli tümörler için %81, %74 ve %83 iken derin yerleşimli tümörler için %52, %57 ve %70 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları genel olarak literatürle uyumlu görünmektedir.

Literatürde pek çok çalışmada radyoterapi dozunun artması ile LK arasında ilişkiden bahsedilmektedir (131, 185, 186) Zagars ve ark. 775 hasta

içeren retrospektif çalışmasında postoperatif RT ile lokal kontrol arasında bağlantı kurmaya çalışmış ve gross total cerrahi sonrasında çok değişkenli analiz sonucuna göre 64 Gy ve üzeri dozların 64 Gy altındaki dozlarla karşılaştırdığında lokal kontrolun arttığını gözlemlemiştir (131). Onbeş yıllık LK oranları 64 Gy altında %75 ve 64 Gy üzerinde %81 olarak belirtilmiştir. Fein ve ark. çalışmasıda benzer niteliktedir. Postoperatif 62.5 Gy ve altında doz alımı ile 62.5 Gy üzerinde doz alımı karşılaştırılmış. Lokal kontrol oranları yüksek doz lehine (%95 vs %78, p=0.008) bulunmuştur (185). Bizim çalışmamızda hastalar radyoterapi dozlarına göre 2 gruba ayrılmış (<60 Gy vs ≥ 60Gy). Doz artımının GS, HS ve LK' e etkisi gözlenmemiştir. Bunun nedeni hastaların önemli bir kısmının (%26) 60 Gy'in altında doz almasına ve 60 Gy üstündeki dozların yalnızca %74 hastada uygulanması olabilir.

Ekstremite yerleşimli tümörler diğer yerleşimli tümörlerden daha erken tespit edilmeleri ve çevre dokularda rezeksiyonu engelleyecek vital ya da riskli organ olmaması nedeniyle lokal kontrol açısından daha iyi sonuç vermektedir. Azzarelli'nin 417 hastalık retrospektif bir çalışmasında lokal başarısızlık gelişen 113 hastayı incelemiş; ekstremite yerleşimli tümörler için bu oran %26 iken baş-boyun ve gövde yerleşimli tümörlerde %47 olarak bulunmuştur. (178). Bizim hasta grubumuzda tümörün ekstremite yerleşimli olması özellikle lokal kontrol açısından hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde istatiksel olarak oldukça güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.028 ve p=0.06) ve ekstremite dışı yerleşimli hastalarda lokal kontrolun düştüğü görülmüştür ve beş yıllık lokal kontrol oranı ekstremite yerleşimli tümörlerde %91, ekstremite dışı tümörlerde %69'dur.

Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapinin yeri ve özellikle de adjuvant kemoterapinin yeri net değildir (187, 188, 189,190). Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapinin yerini araştıran bir metaanalizde hastalıksız sağkalım ve lokal kontrole minimal katkısı olduğu ancak genel sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir (191). Ancak Frustaci ve ark. çalışmasında ise

hastalar epirubisin-ifosfamid vs gözlem kollarına randomize edildiklerinde, kemoterapi kolunda 5 yıllık GS %66 iken gözlem kolunda %46 (p=0.04) ile sağkalım avantajı gösterilmiştir. Tierney ve ark. çalışmasında adjuvan KT nin lokal kontrolü ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığını ancak bu artışların istatiksel anlamlı bir seviyeye ulaşmadığı bildirilmiştir (192).

Kemoterapi uygulamaları açısından değerlendirildiğinde bizim serimizde 45 hastaya (%52) adjuvan, 2 hastaya (%2.3) neoadjuvan KT, 2 hastaya (%2.3) eşzamanlı KRT uygulanmıştı ve 37 (%43) hasta hiç KT almamıştı. Bizim çalışmamızda KT uygulamasının GS, HS ve LK' e bir katkısı literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde gösterilememiştir. Yumuşak doku sarkomlarını değerlendiren birçok çalışmada, gerek hastalar gerekse uygulanan kemoterapi rejimleri oldukça heterojen görünmektedir. Adjuvan KT uygulamalarının yararı hala net değildir ve genel kanı rutin uygulanma şeklinden çok yarar sağlanabilecek olası subgruba bakılarak uygulanmasıdır.

Bizim serimizde tümör boyutunun fazla olması nedeniyle 2 hastaya (%2.3) neoadjuvan KT uygulanmıştı. Neoadjuvan KT uygulamaları genel olarak büyük ve yüksek grade'li tümörlerde uygulanır ve amacı sınırda rezektabl hastalığının tam rezeksiyonunu sağlamaktır. Tümör çok kemosensitif ve hayati organlara yakınsa da uygulanabilir.

En kemosensitif tümörler sinovyal sarkom, round cell liposarkom iken, rölatif KT duyarsız olanlar dediferansiye liposarkom, clear cell sarkom'dur. KT uygulamasının yapıdığı diğer bir hasta grubu da metastatik hastalardır. Bu hasta grubunda palyatif amaçlı olarak uygulanabilir. Tümör dokusunda küçülme sağlayarak hastada ağrı, dispne gibi semptomlarda azalma sağlayabilir. Bu hastalarda yanıt oranı % 10-50 arasında değişir ve genç, performans statusu iyi ve KC metastazı olmayan hastalarda sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir (193).İster adjuvan, isterse de neoadjuvan uygulama olsun, her iki uygulamada önemli olan uygun hasta grubunun

tespitidir. Hastanın performans statusu, tümörün kemosensitivesi gibi faktörler göz önüne alınıp KT uygulamasına gerçekten uygun hasta grubuna uygulanmalıdır.

Zagars ve ark. çalışmalarında cerrahi ile postoperatif RT süresinin lokal kontrole etkileri araştırmışlar ve postoperatif 30 günü aşan uygulamalarda 10 yıllık lokal kontrolün azaldığını ancak bu azalmanın istatiksel olarak anlamlı olmadığını, cerrahi sonrası RT uygulamasındaki gecikmeden daha çok diğer risk faktörlerinin lokal başarısızlıkta etkili olduğunu; bu faktörlerin tek değişkenli analizde cerrahi sınır, reküren hastalık olması, baş-boyun yerleşimli olması, ileri yaş olması, histolojik tip, tümör grade ve boyutuna bağlı ve çok değişkenli analizde ise yüksek grade ve tümör boyutu olarak bildirmişti (194). Bizim çalışmamızda da cerrahi ile RT arasında geçen süre ortalama 81 (12-235 gün) gündü ve GS, HS ve LK açısından baktığımızda anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Birçok yayında lokal rekürrens ile başvuru LK açısından önemli bir faktör olduğu ve hatta lokal rekürrens riskini 2 katına çıkardığı belirtilse de (65) bizim çalışmamızda lokal rekürrensi, LK açısından anlamlı bir parametre olarak bulamadık (p=0.386). Bunun nedeni çok az sayıda nüks ile başvuran hasta (11(%13)) olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, biz bu retrospektif çalışmada postoperatif radyoterapi uygulanan yumuşak doku sarkomlu hastaları değerlendirdiğimizde, histolojik gradin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım açısından çok değişkenli analizde anlamlılığını koruduğunu, cerrahi sınır negatifliğinin ise tüm paremetreler için tek değişkenli analizde önemini koruduğu ancak sadece lokal kontrol için de çok değişkenli analizde en önemli prognostik faktör olduğunu gösterdik. Bizim sonuçlarımızın literatürde az sıklıkda görülen bu hastalık grubu ile uyumluluk gösterdiğini söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada küratif radyoterapi alan 86 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş olup; genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol oranları ve bu parametrelere etki eden prognostik faktörler değerlendirimiştir.

- Hasta grubunda sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım; %68, hastalıksız sağkalım %61 ve lokal kontrol oranı %76 olarak bulunmuştur.

- Histolojik grade genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda en önemli prognostik faktör olup hem tek değişkenli analizlerde (her iki parametre için p=0.0001) hem de çok değişkenli analizde (sırasıyla p=0.004 ve p=0.001) anlamlı olarak bulunmuştur. Lokal kontrol açısından değerlendirildiğinde ise histolojik grade, çok değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olarak tespit edilememiş olmasına karşın tek değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (p=0.004).

- Tümörün yüzeyel veya derin yerleşimi; tek değişkenli analizde GS, HS ve LK için anlamlı bulunmuştur ve çok değişkenli analizde ise yalnız genel sağkalımda histolojik grade'den sonra en önemli ikinci prognostik parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

- Cerrahi sınırların negatif olması, tek değişkenli analizlerde; genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolde anlamlı prognostik faktör olup; çok değişkenli analizde lokal kontrol açısından en önemli prognostik faktördür (p=0.0001).

- Ekstremite yerleşimi lokal kontrol açısından tek değişkenli analizde (p=0.028) anlamlı iken çok değişkenli analizde güçlü bir trend olduğu görüldü (p=0.06).

ÖZET

Radyoterapi Uygulanan Yumuşak Doku Sarkomlu Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Anabilim Dalımızda postoperatif veya primer radyoterapi (RT) ile tedavi edilen 86 yumuşak doku sarkomlu hastada tedavi sonuçları ve prognostik faktörler retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1990-Ocak 2005 tarihleri arasında postoperatif veya primer RT alan yumuşak doku sarkomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 45(18-80) olup, 45'i (%52) erkek, 41'ü (%48) kadındı. AJCC 2010 evrelemesine göre evre I; 9 hasta(%11), evre II; 53 hasta(%61) ve evre III; 24 hasta(%28) idi. Tümör lokalizasyonu 68 hastada(%79) ekstremite, 13 hastada gövde(%15), 3 hastada(%4) retroperiton ve 2 hastada(%2) baş-boyun bölgesinde idi. Histopatolojik tiplere göre; 23(%27) malign fibröz histiyositom, 17(%20) liposarkom, 10 (%12) fibrosarkom, 12 (%14) sinoviyal sarkom, 9 (%10) malign periferik sinir kılıf tümörü, 8(%9) leyomyosarkom, 1(%1) rabdomyosarkom ve 6(%7) malign mezenkimal tümör idi. Histopatolojik derecelendirmede grade I-II; 49(%57), grade III-IV; 37(%43) olduğu görüldü. 26 (%30) hastada tümör < 5 cm, 50(%58) hastada tümör 5-10 cm ve 10 (%12) hasta da > 10 cm idi. Cerrahi olarak, 49(%57) hastaya geniş eksizyon, 11 (%14) hastaya marjinal eksizyon, 24 hasta(%28) eksizyonel biyopsi yapılmış olup 1(%1) hastada cerrahi yok idi. Hastaların 44(%51)'ünde cerrahi sınır negatif iken, 30(%35)'unda pozitif, 7(%8) hasta da ise yakın cerrahi sınır var idi. Hastaların 45(%52)'inin adjuvan kemoterapi aldığı görüldü. Radyoterapi 1.8-2Gy/ fraksiyon dozunda median 60(40-70) Gy olarak, ilk yıllarda Co60, 1999'dan sonra 3D konformal yöntemlerle planlanmıştı. Akut ve geç komplikasyonlar RTOG toksisite kriterlerine göre değerlendirildi ve grade 1-2 ile sınırlı idi. Üç(%3.3) hastada grade III-IV geç komplikasyon gözlendi.

Bulgular: Olguların medyan takip süresi 53 (3-246 ay) ay olarak bulundu. Beş yıllık genel sağkalım (GS), hastalıksız sağkalım (HS) ve lokal kontrol (LK) sırası ile %68, %61 ve%76 idi. Tek değişkenli analizde GS için tümör boyutu >10 cm (p=0.01), derin yerleşim (p=0.001), grade III-IV (p=0.0001), evre III (p=0.02) ve (+) cerrahi sınır (p=0.002), HS için grade III-IV (p=0.0001), evre III (p=0.030) ve (+) cerrahi sınır (p=0.012); LK içinse tümör lokalizasyonu (ekstremite vs diğer) (p=0.028), grade III-IV (p=0.004), derinlik (p=0.035) ve (+) cerrahi sınır (p<0.0001) anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde GS ve HS için sırasıyla grade III-IV (sırasıyla p=0.004 ve p=0.001), LK için cerrahi sınır (p=0.0001) ve istatiksel olarak anlamlı olmasa da tümör lokalizasyonu (p=0.06) önemli prognostik faktörler olarak bulundu.

Sonuç: Serimizde yüksek grade, cerrahi sınırların (+) olması ve ekstremite dışında tümör lokalizasyonu en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalar ile uyumlu olup tedavi planlamalarında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Grade, lokal kontrol, prognostik faktör, radyoterapi, yumuşak doku sarkomu.

SUMMARY

Purpose: In this retrospective study; a total of 86 patients with soft tissue sarcoma who underwent post operative or primary definitive radiotherapy at our radiation oncology disclipline, treatment results and prognostic factors evaluated.

Materials&Methods: Between january 1990 and january 2005 the soft tissue sarcoma patients who underwent post operative or primary definitive radiotherapy evaluated retrospectively. Median patient age was 45 (range18-80 years); 45 patients (%52) were male and 41 patients (%48) were female.

According to AJCC staging; 9 patients (%11) were Stage I, 53 patients (%61) were Stage II and 24 patients (%28) were Stage III. Localization of the tumors in; 68 (%79) cases were located in the extremities,13 (% 15) located in the trunk, 3 (%4) were retroperitone and 2 (% 2) located in the head and neck regions.

According to hisopathological types; 23 cases (%27) were malignant fibrous histiocytoma, 17 cases (%20) were liposarcoma, 10 cases (%12) were fibrosarcoma, 12 cases (%14) were snovial sarcoma, 9 cases (%10) were malignant peripheral nerve sheath tumor, 8 cases (%9) leiomyosarcoma, 1 case (%1) was rhabdomyosarcoma and 6 cases (%7) were malignant mesenchymal tumor.

According to histopathological degree; 49 (%57) cases were grade I-II and 37 (%43) cases were grade III-IV. Tumor size; on 26 (%30) cases less then 5 centimeters, On fifty (%58) cases between 5 to 10 centimeters and 10 (%12) cases more then 10 centimeters. According to the type of surgical; on 49 (%57) cases wide excision; on eleven (%14) cases marginal excision, on 24 (%28) cases excisional biopsy and no surgery was applied 1 (%1) case, 44 (%51) of patients who were operated had negative surgical margins; 30

(%35) cases had positive margins and 7 (%8) cases had close surgical margins and 45 (%52) patients had received adjuvant chemotherapy.The median total radiotherapy dose was 60 Gy (range 40-70 Gy) delivered at 1.8–2.0 Gy per fraction. In the first years had used Co 60; after 1999 was planned to 3D conformal techniques. Acute and late complications were eveluated according to RTOG toxicity criteria and were limited to grade I-II. Grade III-IV late toxicity was observed in 3 (%3) cases.

Findings: The median follow up duration was 53 months (range 3-246 months). Five year overall survival (OS), disease free survival (DFS) and local control rates were; % 68, %61 and % 76, respectively.

On univariate analysis; tumor size more than 10 centimeters (p=0.01), deep placement (p=0.001), grade III-IV (p=0.0001), stage III (p=0.02) and positive surgical margins (p=0.002) in overall survival; grade III-IV (p=0.0001), stage III (p=0.030) and positive surgical margins (p=0.012) in disease free survival (DFS); tumor localizasion ((extremity vs. another placement)(p=0.028)), grade III –IV (p = 0.004) and positive surgical margins (p=0.0001) were found significant prognostic factors.

On multivariate analysis; grade III-IV, in overall survival and disease free survival (DFS) was significant (p=0.004 and 0.001, respectively). Surgical margins (p=0.001) and tumor localization (p=0.06) were prognostic factors in local control.

Results: In our series; High grade; positive surgical margins and non extremity placement were determinate most prognostic factors. These results are consistent with previous studies and treatment planning must be taken into consideration.

Key Words: Grade, local control, prognostic factors, radiotherapy, soft tissue sarcoma.

KAYNAKLAR

1. O' Sullıvan B, Chung P, Euler. Sarcoma and benign disease. Tepper JE, Gunderson LL. Clinical Radiation oncology. Elsevier 2007

2. Pukkala E. Kaprio J, Koskenvio M: Cancer incidanse of Finnish world cross male athletes. Int. Sports Med. 21 pp 216 – 220, 2000

3. Paavolainen P, Pukkala E, Pulkkinen P, Visuri t: Cancer incidanse in Finnish hip replacement patients from 1980 to 1995: A nation wide cohort study involving 31.651 patients. J. Arthroplasty 14 pp 272 -280, 1999

4. Fong Y., Rosen P., Brennan M. : Multifocal desmoids, Surgery 114 pp 902 -906 1993

5. Lavelle SM, Walton PW, Iomhair MM: Effect of irradiation, asbestos and chemical cocarcinogens on incidence of sarcoma on implants. Technol health Care 2004; 12:217

6. Aboulafia AJ, Brooks F, Piratzky J, et al: Osteosarcoma arising from heterotopic ossification after an electrical burn. A case report. J. Bone joint of surgery 1999; 81:564

7. Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. epidemiyology 2001; 12:710

8. Bosetti C, La Vecchia C, Lipworth L, et al: Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. Eur J Cancer Prev. 2003; 12:427.

9. Rhomberg W: Exposure to polymeric materials in vascular soft-tissue sarcomas. Int Arch Occup Environ Health 1998; 71:343

10. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al: Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. N Engl J Med 1991; 324:212.

11. Tessari R, Canova C, Canal F, et al: Environmental pollution from dioxins and soft tissue sarcomas in the population of Venice and Mestre: an example of the use of current electronic information sources. Epidemiol Prev 2006; 30:191.

12 Lipshutz GS, Brennan TV, Warren RS: Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. J Am Coll Surg 2002; 195:713

13. Ishikawa Y, Wada I, Fukumoto M: Alpha-particle carcinogenesis in Thorotrast patients: epidemiology, dosimetry, pathology, and molecular analysis. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2001; 20:311.

14. Eriksson M, Hardell L, Adami HO: Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 1990; 82:486.

15. Hardell L, Eriksson M, Axelson O, et al: Increased risk of soft tissue sarcoma in persons exposed to dioxin. Lakartidningen 1991; 88:4005

16. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al: Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. Am J Epidemiol 2001; 153:1031.

17. Beck A. : Zur frage des Rontgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur pathogenese des sarcoms. Muench med Wochenschenschr 69; 623-625, 1922

18. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, et al: Radiation-induced sarcoma of bone. Cance*r* 1971; 28:1087

19. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A ;Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer – a Swedish population based study. Eur. J. Cancer (34) 1998; 2068 – 2075

20. Murray EM, Werner D, Greeff EA, et al: Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:951

21. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al: Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:1231

22. Nakanishi H, Tomita Y, Myoui A, et al: Mutation of the p53 gene in postradiation sarcoma. Lab Invest 1998; 78:727

23. Stewart F, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema. Cancer 1948;1:64

24. Muller R, Hajdu S, Brennan M. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. Cancer 1987;59:179.

25. Jenner RG, Boshoff C: The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602:1

26. Schalling M, Ekman M, Kaaya EE, et al: A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1995; 1:707

27. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865.

28. Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, et al: Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events: a clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:75.

29. Pisters PWT, Bramwell vhc, Rubin BP Sarcomas of sof tissue, Clinical Oncology 2005 third edition

30. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft part sarcoma of the thigh. Cancer 1981; 47 pp: 1005-1022

31. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens FE: World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone, Lyon, IARC Press, 2002.

32. Fletcher CDM: The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48:3.

33. 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

34. Coindre JM, Terrier P, Bui MB, et al: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 1996; 14:869.

35. Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, et al: Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. Cancer 1988; 62:994.

36. Jensen V, Hoyer M, Sorensen FB, et al: MIB-1 expression and iododeoxyuridine labelling in soft tissue sarcomas: An immunohistochemical study including correlations with p53, bcl-2 and histological characteristics. Histopathology 1996; 28:437

37. Jensen V, Sorensen FP, Bentzen SM, et al: Proliferative activity (MIB-1 index) is an independent prognostic parameter in patients with high-grade soft tissue sarcomas of subtypes other than malignant fibrous histiocytoma: A retrospective immunohistological study including 216 soft tissue sarcomas. Histopathology 1998; 32:536.

38. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, et al: Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. Cancer 2002; 95:843.

39. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, et al: Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. Cancer 1989; 63:1607

40. Bastiannet E, Groen H, Jager PL, et al: The value of PDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcoma: a systematic review of meta-analysis. Cancer Treat Rev 2004; 30:83

41. Russell WO, Cohen J, Cutler S, et al: Staging system for soft tissue sarcoma. Task Force on Soft Tissue Sarcoma. American Joint Committee for Cancer staging and end results reporting, Chicago, American College of Surgeons, 1980.

42. Myhre Jensen O, Hgh J, Stgaard SE, et al: Histopathological grading of soft tissue tumours: prognostic significance in a prospective study of 278 consecutive cases. J Pathol 1991; 163:19.

43. Myhre Jensen O, Kaae S, Madsen EH, et al: Histopathological grading in soft tissue tumours: relation to survival in 261 surgically treated patients. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1983; 91A:145.

44 Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al: The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 1984; 53:530.

45. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, et al: Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. Cancer 1992; 70:2816

46. Van Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, et al: Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 1993; 29A:2089.

47. Markhede G, Angervall L, Stener B: A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. Cancer 1982; 49:1721.

48. Kandel RA, Bell RS, Wunder JS, et al: Comparison between a 2- and 3-grade system in predicting metastatic-free survival in extremity soft-tissue sarcoma. J Surg Oncol 1999; 72:77.

49. Markhede G, Angervall L, Stener B: A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. Cancer 1982; 49:1721.

50. Myhre Jensen O, Kaae S, Madsen EH, et al: Histopathological grading in soft tissue tumours: relation to survival in 261 surgically treated patients. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1983; 91A:145.

51. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al: The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 1984; 53:530.

52. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al: Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological and prognostic variables and definition of a histological grading system. Int J Cancer 1984; 33:37.

53. Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA: Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. J Bone Joint Surg [Am] 1998; 80:1204.

54. Russell WO, Cohen J, Cutler S, et al: Staging system for soft tissue sarcoma. Task Force on Soft Tissue Sarcoma. American Joint Committee for Cancer staging and end results reporting, Chicago, American College of Surgeons, 1980.

55 Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 1977; 40:1562

56. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al: Manual for staging of cancer, 3rd edn.. Philadelphia, Lippincott, 1992

57. Fleming ID, Cooper JS, Henson GE, et al: AJCC cancer staging manual, 5th edn.. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

58. Enneking WF: *Musculoskeletal tumor surgery*, New York, Churchill Livingstone, 1983.

59. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153:106.

60. Enneking WF, Spanier SS, Malawar MM: The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft part sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47:1005.

61. Gustafson P, Akerman M, Alvegard TA, et al: Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis – the SIN system. Eur J Cancer 2003; 39:1568.

62. Dupuy DE, Rosenberg AE, Panyaratabandhu T, Accuracy of CT guided needle biopsy of musculoskleretal neoplasms. AJR Am J Roentgenol. 1998; 17 pp 759- 762

63. Singer, S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. Semin. Surg. Oncology 1999, 17 pp: 11-22

64. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Bone and soft tissue sarcoma; preoperative staging with PET/CT and conventional imaging. Radiology. 2007; 245 pp: 839-847

65. Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff JM, et al: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996; 14:1679.

66. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, et al: Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults. J Clin Oncol 1992; 10:1317.

67. 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.

68. Suit HD, Spiro IJ: The role of radiation in patients with soft tissue sarcomas. Cancer Control 1994.592

69. Heslin MJ, Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. JCO February 1997 vol. 15 no. 2 646-652

70. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al: Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol 1985; 3:353

71. Huth JF, Eilber FR: Patterns of metastatic spread following resection of extremity soft-tissue sarcomas and strategies for treatment. Semin Surg Oncol 1988; 4:20.

72. Bramwell VHC, Rouesse J, Santoro A: Combined modality management of local and disseminated adult soft tissue sarcomas: a review of 257 cases seen over 10 years at the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. Br J Surg 1985; 51:301.

73. Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, et al: Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high grade extremity soft tissue sarcoma. Cancer 1998; 83:490.

74. Levine EA, Holzmayer T, Bacus S, et al: Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1997; 15:3249

75. Rudolph P, Kellner U, Chassevent A, et al: Prognostic relevance of a novel proliferation marker, Ki-S11, for soft-tissue sarcoma. A multivariate study. Am J Pathol.Jun 1997; 150(6); 1997-2007.

76. Wurl P, Meye A, Schmidt H, et al: High prognostic significance of Mdm2/p53 co-overexpression in soft tissue sarcomas of the extremities. Oncogene 1998; 16:1183.

77. Pallotta MG, Lastiri JM, Varela MS, et al: Plasma MMP-9 activity in soft tissue sarcomas. Proc ASCO 2000; 19:559a.

78. Engellau J, Anderson H, Rydholm A, et al: Time dependence of prognostic factors for patients with soft tissue sarcomas: a Scandinavian Group Study of 338 malignant fibrous histiocytomas. Cancer 2004; 100:2233.

79. Weiss SW, Enzinger FM: Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. Cancer 1978; 41:2250

80. Rooser B, Willen H, Gustafson P, et al: Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: a population-based epidemiologic and prognostic study of 137 patients. Cancer 1991; 67:499.

81. Hashimoto H, Enjoji M: Liposarcoma: a clinicopathologic subtyping of 52 cases. Acta Pathol Jpn 1982; 32:933.

82. Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 1977; 40:1562

83. Kindblom LG, Angervall L, Svendsen P: Liposarcoma: a clinicopathologic, radiographic and prognostic study. Acta Pathol Microbiol Scand 1975; 253:1.

84. Fletcher CDM, Unni KK, ed. Pathology and genetics: tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumors, Lyon: IARC Press; 2002:35-46.

85. Dei Tos AP: Liposarcoma: new entities and evolving concepts. Ann Diag Pathol 2000; 4:252

86. Enzinger FM, Winslow DJ: Liposarcoma: a study of 103 cases. Virchows Arch [Pathol Anat] 1962; 335:367.

87. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. Ann Surg 2003;238:358.

88. Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, et al. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma; absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcoma. J Mol Diagn 2000;2:132.

89. Antonescu CR, Tschemyavsky SJ, Decuseara R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. Clin Cancer Res 2001;7:3977.

90. Weiss & Goldblum: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5th ed,chapter 24.

89. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung D, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. J Clin Oncol 2000;18:2087

90. Hazelbag HM, Szuhai K, Tanke HJ, et al: Primary synovial sarcoma of the heart: a cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH of a case with a complex karyotype. Mod Pathol 2004; 17:1434

91. Taylor SM, Ha D, Elluru R, et al: Synovial sarcoma of the pericricoidal soft tissue. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126:428

92. Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, et al: Monophasic synovial sarcoma of the liver. Arch Pathol Lab Med 2005; 129:1047

93.Pan CC, Chang YH: Primary synovial sarcoma of the prostate. Histopathology 2006; 48:321.

94.Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, et al: Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X;18 translocation by fluorescence in situ hybridization. Mod Pathol 2000; 13:68.

95. Clark J, Rocques P, Crew A, et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. Nat Genet 1994;7:502

98. Friedmann AM, Rhabdomyosarcoma, Ped. Radiat. Oncology,2005.

99. Fong Y, Coit D, Woodruff J, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg 1993;218:72.

100. Scott SM, Reiman HM, Pritchard DJ, et al: Soft tissue fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 132 cases. Cancer 1989; 64:925

101. Aydin F, Ghatak NR, Leshner RT: Possible radiation-induced dural fibrosarcoma with an unusually short latent period: case report. Neurosurgery 1995; 36:591.

102. Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, et al: In vitro irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement. Cancer Res 1993; 53:2940.

103. McKee PH, Fletcher CD: Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. J Cutan Pathol 1991; 18:241

104. Petoin DS, Verola O, Banzet P, et al: Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand: etude de 96 cas sur 15 ans. Chirurgie 1985; 111:132

105. Taylor HB, Helwig EB: Dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 115 cases. Cancer 1962; 15:717

106. Pack GT, Tabah EJ: Dermatofibrosarcoma protuberans. Arch Surg 1951; 62:391

107. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG: Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986; 57: 2006-2012.

108. Ferner RE, O'Doherty MJ: Neurofibroma and schwannoma. Curr Opin Neurol 2002; 15:679

109. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM: The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. Cancer 1981; 47:1005.

110. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 2002;9:48.

111. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996;14:859.

112. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998;16:197.

113. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet 2002;(359):2235-2241

114. Cade SS: Soft tissue tumours: their natural history and treatment. Proc R Soc Med 1951.Jan44(1). 19-36

115. McNeer GP, Cantin J, Chu F, et al: Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma of the soft somatic tissues. Cancer 1968; 22:391.

116. Tepper JE, Suit HD: Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. Cancer 1985; 56:475.

117. Cade SS: Soft tissue tumours: their natural history and treatment. Proc R Soc Med 1951.19.

118. Suit HD, Russell WO, Martin RG: Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. Cancer 1973; 31:1247.

119. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et al: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer 1981; 47:2391.

120. Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM, et al: Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. Cancer 1982; 50:1076.

121.Enzinger EM, Weiss SW, ed. Soft tissue tumors, St Louis: Mosby; 1995:4.

122. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998; 16:197.

123. Choong PF, Petersen IA, Nascimento AG, et al: Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity?. Clin Orthop 2001.191.

124. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, et al: Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect on radiation field size. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:1595.

125. Barkley HT, Martin RG, Romsdahl MM, et al: Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative radiation and conservative surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol *Phys* 1988; 14:693.

126. Suit HD, Spiro IJ: The role of radiation in patients with soft tissue sarcomas. Cancer Control 1994.592

127.O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2235.

128. Kraybill WG, Spiro I, Harris J, et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 95-14: a phase II study of neoadjuvant chemotherapy (CT) and radiation therapy (RT) in high risk (HR), high grade, soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and body wall: a preliminary report. Proc ASCO 2001; 20:348a.

129. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. Lancet 2002;359:2235–2241

130. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Five-results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft-tissue sarcoma [abstract]. J Clin Oncol2004;22(Suppl. 1):819s.

131. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:482–488

132. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. J Surg Oncol 1996;61:90–99.

133. Kuklo TR, Temple HT, Owens BD, et al. Preoperative versus postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas. Am J Orthop 2005;34:75–80.

134. Lawrence TS, Lichter AS: Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum. In: Perez CA, Brady LW, ed. Principles and practice of radiation oncology, Philadelphia: JB Lippincott; 1992:1399

135. Lindberg RD: Soft tissue sarcoma. In: Fletcher GF, ed. Textbook of radiotherapy, Philadelphia: Lea & Febiger; 1980:922

136. Suit HD, Spiro I: Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. Semin Surg Oncol 1994; 10:347

137. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et al: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer 1981; 47:2391

138. Cormier JN, Soft tissue sarcomas.CA Cancer J.C.,2004(54), 94-109.

139. Delannes M, Thomas L, Martel P, et al. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):165.

140. Hilaris B., Shıu M, Nori D, Comparison of charges releated to radiotherapy for soft tissue sarcomas treated by preoperative external beam irradiation versus interstitial implantation. Ann. Surg. Oncol. 1994 (5) pp: 415-422

141. Alektier KM, Leung D, Zelefsky MJ; adjuvant brachitherapy for primary high grade soft tissue sarcoma of the extremity, Ann. Surg. Oncol 2002 (1) pp: 48 -56.

142. Pisters PWT, Patel SR, Varma DGK, et al: Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. J Clin Oncol 1997; 15:3481.

143. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al: Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. Cancer 1994; 73:1644.

144. O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, et al: Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. Cancer 1977; 39:1940.

145. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos NJ, et al: High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies – dose–response and schedule dependence. J Clin Oncol 1997; 15:2378.

146. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al: A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer 2001; 37:1096.

147. Eilber FR, Giuliano AE, Huth JH, et al: Neoadjuvant chemotherapy, radiation, and limited surgery for high grade soft tissue sarcoma of the extremity. In: Ryan JR, Baker LO, ed. Recent concepts in sarcoma treatment, Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1988:115-122.

148. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, et al: Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. Cancer 1995; 75:2299

149. Levine EA, Trippon M, DasGupta TK: Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. Cancer 1993; 71:3685

150. Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, et al: Intravenous (IV) vs. intraarterial (IA) adriamycin, 2800 Gy radiation and surgical excision for extremity soft tissue sarcomas: a randomized prospective trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9:309.

151. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al: Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. Cancer 1994; 73:2506

152. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al: Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg 1993; 217:72.

153. Weingrad DN, Rosenberg SA: Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. Surgery 1978; 84:231.

154. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, et al: Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 2004; 11:714

155. Riad S, Griffin AM, Liberman B, et al: Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. Clin Orthop Rel Res 2004.129

156. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al: Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1992; 69:662.

157. Jablons D, Steinberg SM, Roth J, et al: Metastasectomy for soft tissue sarcoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:695.

158. Frost DB: Pulmonary metastasectomy of soft tissue sarcomas: is it justified?. J Surg Oncol 1995; 59:110.

159. Sampson MC, Katz A, Consine LS: Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge?. Semin Radiat Oncol 2006; 16:67-76.

160. Stoeckle E., Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma, Cancer, vol 92(2), 2001,359-368.

161. Lewis JJ, Retroperitoneal soft tissue sarcoma, analysis of 500 patient treated and followed at a single station.Ann. Surg.1998;228;355-365

162. Catton CN, Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma, Int.J. Radiat. Biol. Phy. 1994; 29; 1005-1010.

163. Harb WJ,Survival in patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size, and extension, Head Neck. 2007 Aug;29(8):731-40

164. Mucke T., Outcome in adult patients with head and neck sarcomas--a 10-year analysis, J Surg Oncol. 2010 Aug 1;102(2):170-4.

165. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. Cancer 1982;49:1721

166. Enneking WF. The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surg Am 1976;58:317

167. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol 2003; 42: 516–531.

168. Rosenberg SA, Tepper J,Glastein E, ve ark. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities:Prospective randomised evaluations of (1) limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvan chemotherapy . Ann Surg. 1982,196:305-315.

169. Pisters PW, Harrison LB,Leung DH, ve ark. Long term results of a prospective randomised trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1996;14:859.

170. Yang JC, Chang AE,Baker AR, ve ark. Randomised prospective study of the benefit of adjuvan radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 1998;16(1):197-203.

171. Potter, High-grade soft tissue sarcomas of the extremities, Cancer Volume 58, Issue 1, pages 190–205, 1 July 1986

172. Lindberg, Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas, Cancer,Volume 47, Issue 10, 2391–2397, 15 May 1981

173. Simon MA, Enneking WF. The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surg Am 1976;58:317

174. Levay J, O'Sullivan B, Catton C,ve ark. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27(5):1091

175. Sadoski C, Suit HD,Rosenberg A, ve ark. Preoperative radiation, surgical ,and local control of extremity sarcomas of soft tissues. J Surg Oncol. 1993;52(4):223-30.

176. Alho, Surgical margin in soft tissue sarcoma The Scandinavian Sarcoma Group experience, ACTA Ort. 1989, Vol. 60, No. 6, Pages 687-692

177. Fein DA, Lee WR,Lanciano RM, ve ark. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb sparing surgery and postoperative irradiation:do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:969-76.

178. Azzarelli A.Surgery in soft tissue sarcomas , Eur J Cancer. 1993;29A(4):618-23.

179. Dickie CI, The relationship between local recurrence and radiotherapy treatment volume for soft tissue sarcomas treated with external beam radiotherapy and function preservation surgery, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar 15;82(4):1528-34.

180. Ravaud A,Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. Br J Cancer. 1992 Nov;66(5):961-9.

181. Coindre JM.,Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001 May 15;91(10):1914-26.

182. Pisters PWT, Leung DHY,Woodruff JM, ve ark. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol.1996;14(5):1679-89.

183. Ramanathan RC, A'Hern R,Fisher C, ve ark. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. Ann Surg Oncol. 1999;6:57-69.

184. Coindre JM, Terrier P,Bui NB,ve ark. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma.A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1996;14(3):869-77.

185. Fein DA, Lee WR,Lanciano RM, ve ark. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb sparing surgery and postoperative irradiation:do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:969-76.

186. Ballo MT, Zagars GK,Cormier JN, ve ark. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. Int J Rad Oncol BiolPhys. 2004;58(5):1461-1467.

187. Frustaci S, Gherlinzoni F,De Paoli A,ve ark. Adjuvan chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles:Results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol. 2001;19:1238-1247

.

188. Petrioli R, Coratti A,Correale P, ve ark. Adjuvant epirubisin with or without ifosfamide for adult soft tissue sarcoma. Am J Clin Oncol. 2002;25:468-473.

189. Brodowicz T, Schwameis E,Widder J. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma.a prospective randomized feasibility trial. Sarcoma. 2000;4:151-160.

190. Cornier JN, Huang X,Xing Y,ve ark. Cohort analysis of patients with localized ,high risk ,extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers:Chemotherapy associated outcomes. J Clin Oncol. 2004;22:4567-4574.

191. Collaboration Sarcoma Meta-analysis. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults:mataanalysis of individual data. Lancet.1997;350(9092):1647-1654.

192. Tierney J.F., “Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data,” Lancet, vol. 350, 1997, 1647–1654

193. M. van Glabbeke, A. T. van Oosterom, J. W. Oosterhuis,et al., “Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline- containing first-line regimens—an European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group study,” Journal of ClinicalOncology, vol. 17, no. 1, pp. 150–157, 1999.

194. Zagars & Ballo, Local treatment for primary soft tissue sarcoma of the extremities and chest wall, Am Soc Clin Oncol 2004(81),890-892.