

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOM TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ PET- BT
GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ÖNGÖRÜ DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KAYACAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytuğ ÜNER**

**ANKARA
2015**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOM TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ PET- BT
GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ÖNGÖRÜ DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KAYACAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytuğ ÜNER**

**ANKARA
2015**

ONAY SAYFASI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Esra Kayacan
Baba Adı	Mustafa
Doğum Yeri/Tarihi	Çanakkale /11.10.1985
Diploma Tarihi / Diploma No	28.06.2010/ 10-311-029
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

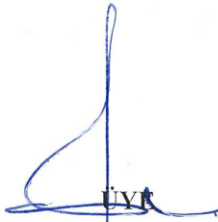
UZMANLIK TEZİNİN ADI: Sarkom tanıli hastalarda tanı anındaki PET/BT görüntülemenin prognostik öngörü değerinin araştırılması

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 24.08.2015

JÜRİ KARARI: Dr. Esra KAYACAN' ın yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

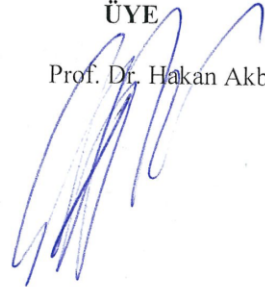
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytuğ Üner



Prof. Dr. Ahmet Özet



ÜYE
Prof. Dr. Hakan Akbulut



TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aytuğ Üner' e, yetismeme bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof Dr. Musa Bali olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez hastalarımı değerlendiren Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir' e, arşiv kayıtlarını kullanırken yardımlarını hiç esirgemeyen tüm Onkoloji Bilim Dalı personeline, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve yaşamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim, sevgi ve desteklerini bende hiç esirgemeyen çok sevgili annem, babam ve kardeşime...

Teşekkürler

İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası.....	i
Teşekkür	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar	v
Tablolar	vi
Şekiller.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Yumuşak Doku Sarkomları	5
2.1.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	7
2.1.2. Sitogenetik Anomaliler.....	10
2.1.3. Patolojik sınıflama.....	12
2.1.4. Sarkomlarda histolojik grade.....	14
2.1.5. Klinik Prezantasyon ve Ayırıcı Tanı	18
2.1.6. Görüntüleme	19
2.1.7. Biyopsi.....	20
2.1.8. Evreleme.....	20
2.1.9. Prognostik Faktörler	22
2.1.10. Tedavi.....	23
2.2. Kemik Sarkomları	33
2.2.1. Kemik tümörlerinin sınıflandırılması	34
2.2.2. Tümör karakteri	36
2.2.3. Tanı.....	37
2.2.4. Evreleme.....	37
2.2.5. Tedavi.....	39
2.3. PET-BT Görüntüleme	42
3.MATERYAL- METOD	44
3.1. Hasta grubu seçimi:	44
3.2. PET- BT Prosedürü	44

3.3. Çalışmanın İstatiksel Analizi.....	45
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMAve SONUÇ	64
6. ÖZET.....	75
7.SUMMARY	76
8. KAYNAKLAR.....	77
9. ÖZGEÇMİŞ.....	88

KISALTMALAR

18F- FDG	F18- Fluorodeoksiglukoz
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
BRT	Brachytherapy
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBRT	External Beam Radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
FNCLCC	The Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümörler
IORT	İntraoperatif Radyoterapi
MPSKT	Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
MR	Magnetik Rezonans görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTV	Metabolic Tumor Volume
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Positron Emission Tomography
PMFH	Pleomorfik Malign Fibröz Histiyoisitoma
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SMAC	Sarcoma Meta-Analysis Collaboration
SUVmax	Standardized uptake value- maximum
SULmax	Standardized uptake value for lean body-maximum
TLG	Total lesion glycolysis
UICC	International Union against Cancer
UPS	Undiferansiye Pleomorfik Sarkom
YDS	Yumuşak doku sarkomu

TABLÖLAR

Tablo 1.	Sarkomlarda Genetik Yatkınlık	8
Tablo 2.	Yumuşak Doku Sarkomlarında Sitogenetik Ve Moleküler Anomaliler	11
Tablo 3.	Yumuşak Doku Tümörlerinde DSÖ Sınıflaması.....	14
Tablo 4.	National Cancer İnstitute Grading System	16
Tablo 5.	The Federation Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer Grading System	17
Tablo 6.	American Joint Committee On Cancer (AJCC) Yumuşak Doku Sarkomları İçin Evreleme Sistemi	21
Tablo 7.	Yumuşak Doku Sarkomlarında Sistemik Tedavi Ajanları	32
Tablo 8.	DSÖ 'Ye Göre Primer Kemik Tümörü Sınıflandırması	35
Tablo 9.	American Joint Committee On Cancer (AJCC) Kemik Tümörü TNM Sınıflaması 2010	38
Tablo 10.	Cerrahi Evreleme Sistemi.....	39
Tablo 11.	Kemik Kanserlerinde Sistemik Tedavi Ajanları.....	41
Tablo 12.	Demografik Veriler	48
Tablo 13.	Tümör Yerleşimi İle F18- FDG Tutulumu Arasındaki İlişki	51
Tablo 14.	Tümör Histolojik Grade İle Suvmax Ve Sulmax Arasındaki İlişki	53
Tablo 15.	Tüm Hastalar Üzerinden Genel Sağkalım Analizi	57
Tablo 16.	Orta- Yüksek Gradeli Hasta Grubunda Genel Sağkalım Analizi	57
Tablo 17.	SUVmax değerine göre hastaların demografik veriler.....	59
Tablo 18.	Primer tümör lokalizasyonuna göre sağkalım	61
Tablo 19.	Tümör SUVmax ve SULmax değeri ile sağkalım arasındaki ilişki.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Standart Tutulum Değeri	43
Şekil 2.	Tümör Boyutu İle Suvmax Arasındaki İlişki	49
Şekil 3.	Tümör Boyutu İle Sulmax Arasındaki İlişki	50
Şekil 4.	Tümör Histolojik Grade İle Suvmax Değeri Arasındaki İlişki	54
Şekil 5.	Tümör Histolojik Grade İle Sulmax Değeri Arasındaki İlişki	54
Şekil 6.	Tümör Histolojik Grade İle Lezyon Suvmax İlişkisi	56
Şekil 7.	Sağkalım Analizi	58
Şekil 8.	Lezyon SUVmax değerinin sağkalım üzerine etkisi	59
Şekil 9.	Pelvik yerleşimli yüksek grade sinovyal sarkom tanılı kadın hasta. Primer lezyona ait SUVmax değeri: 20,6.....	62
Şekil 10.	Alt ekstremitte yerleşimli düşük grade liposarkom tanılı erkek hasta. Primer lezyona ait SUVmax değeri: 1,6	63

1. GİRİŞ

Sarkomlar kemik ve yumuşak dokudan kaynaklanan mezenkimal neoplazilerdir. Birkaçı nöroektodermden köken almasına karşın (Ewing sarkom gibi), bu tümörler çoğunlukla mezoderm kaynaklıdır. Sarkomlar kemik ve yumuşak doku kökenli olmak üzere iki gruba ayrılır. Yumuşak doku sarkomları kas, tendon, yağ, fibröz ve sinovyal doku, damar ve sinirlerden gelişebilir. Genetik faktörler (Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis), çevresel faktörler (geçirilmiş operasyon, yanık, kırık, yabancı cisim implantasyonu sonucu oluşan skar dokusu), radyasyona sekonder, virüsler (HHV 8, HIV) etyolojide görülebilir.

Farklılaştıkları doku grubuna göre isimlendirilirler (fibrosarkom, liposarkom vb.). Grubun tam karakteristik özellikleri belli olmadığında ise sınıflandırılmayan sarkomlar olarak isimlendirilirler. Yumuşak doku sarkomlarında en yaygın ortaya çıkış şekli semptom vermeyen kitledir. Osteosarkomlar patolojik kırıklar ile kendini gösterebilir. Primer tümörün görüntülenmesinde düz grafiler, magnetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Tümörün metabolik aktivitesinin gösterilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve takipte PET/BT kullanılmaktadır(1).

Tanı ve evrelemede biyopsi önemlidir. Evrelemede TNM sınıflaması(tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı varlığı) ve histolojik evreleme kullanılmaktadır. Histolojik grade, fasiyal düzlemlerle ilişki ve primer tümörün boyutu en önemli prognostik faktörlerdir. Differansiasyon derecesine, mitotik aktivite varlığına, nekroz ve vasküler invazyon varlığına göre

histolojik grade belirlenir. Düşük grade tümörler genelde lokalize seyrederken, yüksek grade tümörlerde erken metastaz görülebilir. Prognoz evre ile ilişkilidir.

Tedavi hastalığın evresine göre seçilir.Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. Erken evre hastalarda sadece cerrahi yeterli olurken,ileri evrelerde adjuvan radyoterapi, adjuvan kemoterapi verilebilir.Neoadjuvan kemoterapi tümör boyutunu küçültebilir.İn vivo ilaç çalışmalarında neoadjuvan tedaviye tümör yanıtının değerlendirilmesinin, adjuvan kemoterapi protokolunu planlarken yardımcı olabileceği de gösterilmiştir(2).

Görüntüleme Yöntemi Olarak PET/BT

PET görüntüleme biyolojik aktif moleküllere bağlı pozitron-emitting radyoizotopların vücutta yayılımını göstermektedir. Glikoz tümör hücrelerinin enerji üretimi için gerekli predominant substrattır. 18F-FDG klinik onkolojide PET görüntülemede en çok kullanılan glikoz analogudur(3).

SUVmax (Maximum standardized uptake value) risk belirleme açısından ¹⁸ F-FDG PET-BT’de en sık kullanılan prediktif birimdir. SUVmax en yoğun 18F-FDG tutulumunu gösteren kolay okunabilir bir parametre olmakla birlikte tümörün tamamına ait metabolik aktiviteyi tam olarak yansıtmayabilir. Artmış 18F-FDG tutulumu olan tümör hücrelerinde saptanan diğer volumetrik ölçümler solid tümörlerde prognostik belirteç olarak kullanılabilir.MTV (18F-FDG metabolic tumor volume) ve TLG(total lesion glycolysis), bu amaçla prognoz belirlemede kullanılabilirler (4).

Yapılan çalışmalarda 18F-FDG yumuşak doku sarkomu ve osteosarkomda, grade değerlendirilmesinde noninvasive biyopsi olarak tanımlanmaktadır. Küçük gruplu çalışmalarda 18F-FDG tutulum derecesi ile histolojik grade arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve yüksek gradeli hastalarda glukoz tutulumunun daha yüksek olduğunu görülmüştür(5). Ek olarak ¹⁸F-FDG tutulumunun tümöral hücre proliferasyonu, mitotik aktivite Ki-67 ve p53 ekspresyonu ile de korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır(6). Bununla birlikte düşük SUV değerlerinde farklı tümör diferansiyasyonunun saptandığı çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalarda grade 2-3 arasında FDG tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük FDG tutan yüksek grade sarkomlar da olduğu görülmüştür(6-9)

PET görüntüleme tümör biyopsisi için yol gösterici olabilir. İnsizyonel biyopside benign sarkom saptanmasına rağmen PET görüntülemedeki yüksek tutulumu dayanarak yapılan eksizyonel biyopside malign periferik sinir kılıfı tümörü saptanan olgu bildirimleri mevcuttur. Heterojen karakterli tümörlerde BT rehberli biyopsilere göre PET görüntüleme daha üstün olabilir(3).

Tedavi öncesi 18F-FDG tutulumu prognostik olarak bakılacak olduğunda SUVmax 6' nın altında olan değerlerde hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğunu gösteren retrospektif bir çalışma mevcuttur(10). Ewing sarkomlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise tedavi sonrası SUVmax değeri 2,5' un altında olan hasta grubunda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir(11). SUVmax dışında volüm bazlı görüntüleme parametrelerinin de (MTV, TLG) hastalık klinik takibinde, sağ kalım belirlemede yol gösterici olabileceği düşünülmektedir(4).

FDG tutulumunun grade ile ilişkili olduğu düşünülecek olursa tedavi sonrası SUVmax tutulumundaki değişime göre tedavi planında değişiklik yapılması da gündeme gelebilir. SUVmax değişimine göre kemoterapiye yanıtı olmadığı düşünülen grupta kemoterapi ajanları değiştirilerek tedavi etkinliği artırılabilir(12).

Tümör evresinin, nekrozunun, SUVmax ile SUVmean değerinin ve tedavi yaklaşımının (cerrahi rezeksiyon) sağkalım üzerine prediktif değerinin gösterildiği bir başka çalışmada; ileri evre, yüksek tümör nekrozu, yüksek SUVmax ile yüksek SUVmean değerleri ve cerrahi dışı tedavi kötü prognozile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Primer tümöre ait SUVmax değerinin ve tedavi yaklaşımının belirgin bağımsız prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Primer tümöre ait iyi ve kötü prognozu ayırt etmede en iyi eşik değer SUVmax 7.2 olarak gösterilmiştir(13).

Bizim çalışmamızda sarkom tanılı hastalarda primer tümör karakteristiği (grade, histolojik tip, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, evre (TNM), tümör lokalizasyonu) ile tanı anındaki PET/BT’de belirlenen primer tümöre ait sayısal metabolik değerlerin (SUVmax, SUL max) karşılaştırılması yapılmıştır. Tüm bu parametrelerin ilişkilerine bakılarak ve hasta sağkalım analizi yapılarak PET/BT’de belirlenen sayısal metabolik değerlerin hasta prognozunu öngörmedeki tanısal rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sarkomlar kemik ve yumuşak dokudan kaynaklanan nadir mezenkimal kökenli tümörler olup erişkin solid tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır(14). Sarkomlar kemik ve yumuşak doku kökenli olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

2.1. Yumuşak Doku Sarkomları

Yumuşak dokular kaslar, tendonlar, yağ, fibröz ve sinovyal doku, damarlar ve sinirleri içerir. Sarkomların yaklaşık % 87'si yumuşak doku sarkomu olarak görülür(15). Yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık % 60'ı ekstremitelerden ortaya çıkar. Alt ekstremiteler üst ekstremitelerden üç kat daha sık tutulur. Yüzde otuzu gövdeden kaynaklanır, retroperitoneum tüm gövde lezyonlarının % 40'ını oluşturur. Geri kalan % 10 baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar(1). Bazı yumuşak doku sarkomları ise sıklıkla belli bölgeleri tercih eder (epiteloid sarkomlarda %40-50 ön kol ve parmak tutulumu görülür.)(16).

Yumuşak doku sarkomları (YDS) konnektif dokudan köken alan çok çeşitli yapıdaki malign tümörleri terminolojik olarak ifade eder. Bu isim altında ifade edilmelerinin en büyük nedeni bu yapıdaki tümörlerin patolojik, klinik görünimleri ve davranışları açısından birbirlerine benzerlik göstermeleridir. YDS köken olarak büyük oranda primitif mezodermal yapılardan kaynaklanmaktadır. Embriyonik hayatta primitif mezodermden aynı zamanda böbrekler, üreter, uterus, gonadlar, kalp gibi organlar ve hemopoetik, lenfatik, retiküloendotelial sistemler de farklılaşmaktadır. Klinik görünimleri ve klinik davranışları, köken aldıkları

anatomik alanlara benzerliği nedeniyle, primitif ektodermden k3ken alan periferik sinir kılıfı kaynaklı schwann h3crelerinden çıkan malign t3m3rler yumuşak doku t3m3rlerine dahil edilmektedir (17-23).

Yumuşak doku sarkomları çoğunlukla k3t3 seyirli t3m3rlerdir ve yeni tanı yumuşak doku sarkomlu hastalardan yaklaşık % 40'ı 3lmektedir. Birleşik Devletler' de her yıl yaklaşık 4000 kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Yıllık insidansı 1.4-5/100000 olup insidans paterni histolojik tipe g3re değişim g3sterebilir(23). SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) verilerine g3re 2007-2011 yılları arası YDS insidansı toplamda t3m kanserlerin % 3.3' 3 iken, kadınlar için %2.8 , erkekler için %4.0 olarak g3sterilmiştir(24). Yaş dağılımına bakıldığından vakaların % 9 ' u 20 yaşın altında; % 9.2' si 20-34 yaş aralığında ; % 9.4 '3 35-44 yaş aralığında; % 14.7'3 45-54 yaş aralığında ; % 17.9'3 55-64 yaş aralığında; % 16.5' u 65-74 yaş aralığında ; % 16' sı 75-84 yaş aralığında ; % 7.3' 3 ise 85 yaş ve 3zeri olarak saptanmıştır(25). Genelde translokasyon ilişkili sarkomlar iki ile d3rd3nc3 dekada daha sık tanı alırken kompleks sarkom tipleri (miksofibrosarkom, leiomyosarkom vb.) beş ile altıncı dekada daha sık tanı alır(23).

Yumuşak doku sarkomları v3cudun her yerinde lokalize olabilir. Y3zde 41 ekstremit (% 29 alt ekstremit, % 12 3st ekstremit,) % 36 abdominal (% 21 viseral, %15 retroperitoneal) , % 10 g3vde , % 5 baş- boyun yerleşimlidir(23).

Sarkomlar genelde oldukça 3l3mc3l seyretmektedir. Bunun nedeni 3ncelikle hastalığın geç d3nemde tanı alması, ilerlemiş hastalık, tanı anında

metastatik hastalık olması olarak düşünülmektedir(26). Erken evre sarkomlarda semptomların olmaması nedeni ile tanı gecikmektedir (15).

2.1.1.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Yumuşak doku sarkomlarının çoğunlukla sporadik geliştiği, olguların küçük bir kısmında bir takım predispozan faktörlerin etkili olduğu (genetik faktörler, geçirilmiş radyoterapi öyküsü, lenfödem, karsinogenler, kimyasal ajan maruziyeti) düşünülmektedir(23).

Tanımlanmış bazı genetik sendromlarla birlikte sarkom gelişim riskinin arttığı görülmüştür. Familyal Adenomatöz Polipozis Sendromu, Nörofibromatozis- 1, Li-Fraumeni sendromu ve Retinoblastoma ile sarkom ilişkisi bilinmektedir.

Yumuşak doku sarkomlarında genetik değişiklikler hastalığın gelişmesine yönelik bir rol oynarlar ve bu açıdan iki major gruba ayrılırlar. Bunlardan birincisi spesifik değişikliklerin bulunduğu sarkomlardır. Bu grupta resiprokal translokasyonlara bağlı füzyon genleri ve spesifik onkogenik mutasyonlar gibi basit karyotipler bulunur. Bu spesifik onkogenlere örnek olarak GİST'deki KIT veya PDGFRA gen mutasyonları ya da desmoid tümörlerdeki APC/ β -catenin gen mutasyonları örnek verilebilir. Nörofibromatozis Tip-1'de görülen NF1 germline mutasyonu malign periferik sinir kılıfı tümörü gelişimine yol açabilir.

İkinci grupta ise nonspesifik genetik değişiklikler ve tipik olarak kompleks değişik karyotipler bulunur. Bu ikinci grup nedeniyle sayısız genetik materyal eklenme ve kayıpları ile giden mutasyonlar gösterilmiştir.Yetişkin iğsi hücreli ve

pleomorfik sarkomların büyük bölümü bu gruba girer. İkinci grup sarkomlarda, Rb-1 ve p53 değişiklikleriyüksek prevelans göstermektedir. Li-Fraumeni Sendromu nadir görülmekle birlikte, tümör süpresör p53 gen mutasyonu sebebi ile ailesel tümörlere yol açabilir.Ailesel Retinoblastom olgularıda RB1 gen mutasyonu nedeni ile yumuşak doku ve kemik sarkomları için artmış risk göstermektedir. (Tablo.1)

Tablo 1. Sarkomlarda Genetik Yatkınlık

Genetik Sendrom	Gen	Kromozom	Sarkom
Hereditör Retinoblastoma	Rb-1	13q14	Osteosarkom
Nörofibromatozis Tip1	NF-1	17q11.2	Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörü
Li-Fraumeni sendromu	TP53	17p13	Rabdomyosarkom, RMS dışı yumuşak doku sarkomları, osteosarkom
Gardner sendromu	APC	5q21	Desmoid tümör, fibrosarkom
Gorlin sendromu	PTC	9q22.3	Fibrosarkom, rabdomyosarkom
Tuberoz Sklerozis	TSC1,TSC2	9q34.16p.13.3	Rabdomyosarkom

1922 yılından bu yana radyasyonun yumuşak doku sarkomlarına neden olduğu bilinmektedir. Genel popülasyonda ve kanser ilişkili sendroma sahip popülasyonda en sık görülen radyasyon kaynaklı tümörlerden biri yumuşak doku sarkomlarıdır(23). Sıklıkla radyoterapi ile tedavi edilmesi gereken hastalık gruplarında (meme kanseri, lenfoma gibi) ve özellikle de sağkalımı uzun olan

bireyler arasında görülür. Primer radyasyon ilişkili sarkomlu 130 hasta içeren bir çalışmada radyoterapi ile radyasyon ilişkili sarkom gelişimi arasındaki ortalama süre 10 yıl olarak gösterilmiştir(27). Radyasyon ilişkili sarkomlarda en sık görülen histolojik tipler pleomorfik malign fibröz histiyositoma (PMFH) (% 26) , anjiosarkom (% 21) , fibrosarkom (% 12) , leiomyosarkom (% 12) ve malign periferik sinir kılıf tümörü (% 9) 'dür(23). Radyasyon ilişkili sarkomlarda histolojik subtipten bağımsız olarak prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir.(27)

1958 ile 1991 yılları arasında İsveç'te meme kanserli 122991 hastayı içeren bir çalışmada 116 yumuşak doku sarkomu saptanmıştır. Bunlardan 40' ı anjiosarkom iken, 76 diğer yumuşak doku sarkomları görülmüştür. Anjiosarkom radyoterapiden bağımsız olup lenfödem ile ilişkili bulunmuştur. Diğer sarkomlar ise radyasyonla ilişkili bulunmuştur(28).

Travmanın sarkom gelişiminde rolü tartışılan bir konudur. Aktif spor esnasında yaralanmanın, cerrahiye sekonder travmaların (artroplastisi gibi) yumuşak doku sarkomu gelişimi riskini artırdığı söylenilmekle birlikte 100000' den fazla diz ve kalça artroplastisini içeren bir çalışmada sarkom riskinde artış saptanmamıştır (29).

Viral enfeksiyonlar ve immünyetmezliğin de sarkom patogeneğinde rolü gösterilmiştir. Human herpes virus 8 enfeksiyonunun immün yetmezlik olmayan kişilerde kaposi sarkomu gelişiminde rolü vardır(30).Epstein-Barr virusenfeksiyonunun immünsupresif kişilerde düz kas tümörüne yol açabildiği gösterilmiştir (31).

Kimyasal ajanlarla yumuşak doku sarkomları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Herbisitlerde ve klorofenolde bulunan fenoksiasetik asit ve dioksin maruziyeti sonrası sarkom gelişimi ile ilgili birbiri ile çelişen yayınlar mevcuttur(23). Thorotrast, vinyl kloride ve arsenik maruziyetinin hepatik anjiosarkom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(32).

2.1.2. Sitogenetik Anomaliler

Yumuşak doku sarkomlarında pek çok sitogenetik anomali görülebilmektedir (Tablo.2) . Ewing sarkomda % 80' den fazla EWSR1-FL11 mutasyonu görülmektedir. Sinovyal sarkomların % 90'ı 18. kromozom üzerinde SYT olarak adlandırılan bir nükleer transkripsiyon faktörünü ve X kromozomunda ikinci kırılma noktasını içine alan karakteristik kromozomal translokasyon t(X;18)(p11;q11) içerirler(33; 34; 23; 1).

Tablo 2. Yumuşak Doku Sarkomlarında Sitogenetik Ve Moleküler Anomaliler

Sarkom Tipi	Sitogenetik olay	Moleküler değişiklik
Miksoid/yuvarlak hücreli sarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3(>%90) EWSR1-DDIT3 (<%5)
Ewing sarkom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-FL11(>%80) EWSR1-ERG (%10-15)
Desmoplastik küçük-yuvarlak hücreli tümör	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT 1 (>%75)
Sinovyal Sarkom	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1 (%66) SYT-SSX2 (%33) SYT-SSX4 (<%1)
Alveolar rabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FOXO1 (%80) PAX7-FOXO1 (%20) PAX3-NCOA1(<%1)
Alveolar soft part sarkom	t(X;17)(p11.2;q25)	ASPSCR1-TFE3 (>%90)
Dermatofibrosarkom Protuberans	Ring kromozom t(17;22) (>%75) t(17;22)(q22;q13) (%10)	COL1A1-PDGFB
Embriyonal rabdomyosarkom	Trizomi 2q,8,20	LOH at 11p15(>%75)
Ekstraskletal mixoid kondrosarkom	t(9;22)(q22;q12)	EWSR1-NR4A3 (%75)
Endometrial Stromal Sarkom	t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-SUZ12 (%30)
Gastrointestinal stromal tümör	Monozomi 14 ve 22 (%75) Del 1p (%25)	KIT veya PDGFRA mutasyonu (>%90)
Desmoid fibromatosiz	Trizomi 8 ve 20 (%30)	APC mutasyon/delesyon (%10) CTNNB1 (β- catenin) mutasyonu(%85)
İyi diferansiye /dediferansiye liposarkom	12q13-15 halka ve giant marker	MDM2 ve CDK4 ampf. (>%85)
Pleomorfik liposarkom	Complex (>%90)	
Miksofibrosarkom ve pleomorfik malign fibröz histiyositom	Complex (>%90)	SKP2 ampfikasyon
Leiomyosarkom	Complex (>%90) Delesyon 1p	RB1 nokta mutasyon/delesyon
Malign periferel sinir kılıfı tümörü	Complex (>%90)	NF1 mutasyon,kaybı veya delesyonu (>%50)

2.1.3. Patolojik sınıflama

Yumuşak doku sarkomları klinik olarak ayırt edici olmamakla birlikte diferansiyasyon aralığı geniş, kompleks bir tümör grubudur (35). Histogenezlerinin tanımlanabilir olmadığını vurgulamak gerekmektedir. Subkutanöz lipomlar, benign düz kas tümörleri hariç tümörün kendi matür dokusundan geliştiği ile ilgili çok az kanıt vardır. Pek çok liposarkom adipoz dokunun olmadığı bir bölgeden, çoğu rabdomyosarkom istemli kas dokunun olmadığı lokalizyondan geliştiği görülmektedir(23).

Yumuşak doku tümörleri benign, malign veya borderline olabilir. Benign tümörlerin malign tümörlere oranı 100:1 'dir. Yumuşak doku sarkomlarının özellikle küçük biyopsiler sonrası benign veya malign olduğu karışabilir. İnce iğne biyopsisi kesinlikle yapılmamalıdır. Sarkomların histolojik tipi hem prognozu belirlemesi açısından hem de davranış paternini göstermesi açısından önemlidir. Farklı histolojik alttıpteki sarkomları birlikte değerlendiren pek çok çalışmada farklı grupların farklı davranış paternlerine sahip olduğu görülmüştür(23) .

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 100'ün üzerinde sarkom çeşidi bulunmaktadır. (Tablo 3) DSÖ sarkomları en çok benzedikleri dokuya göre (liposarkom, leiomyosarkom, sinovyal sarkom, rabdomyosarkom vb.) veya histogenezisi kesin değilse hücre özelliklerine, hücrelerin yapısal paternlerine göre (Ewing sarkom, alveolar soft part sarkom, epiteloid sarkom vb.) sınıflandırır (36).

DSÖ yumuşak doku tümörlerini aynı zamanda benign, intermediate-lokal agresif, intermediate-nadiren metastatik, malign olmak üzere dört gruba ayırır.

Benign tümörlerin çoğunda lokal rekurrens görülmezken, intermediate -lokal agresif grupta genelde lokal nüks görülür. Bu gruptaki desmoid tümörlerde uzak organ metastazı beklenmezken iyi bir lokal kontrol için geniş cerrahi eksizyon gerekmektedir. İntermediate- nadiren metastatik grupta genelde lokal nüks görülür. Metastaz ise % 2' den daha az olmakla birlikte görülebilir. Yumuşak doku sarkomlarının bulunduğu malign grupta histolojik subtip ve evreye göre değişmekle birlikte metastaz % 10 ile 100 arasında görülebilmektedir(35).

Yumuşak doku sarkomlarının histolojik tanısı öncelikle morfolojik patern üzerinden yapılır. İmmunohistokimyasal boyama sıklıkla köken alınan dokunun orjininin belirlenmesinde kullanılır. Bazı immunohistokimyasal belirteçler diğerlerine göre daha karakteristiktir ve histolojik subtipin belirlenmesine yardımcı olur. Desmin özellikle miyojenik farklılaşmayı gösterir; rabdomyosarkomda ve düşük dereceli leiomyosarkomda belirgindir. S100 antijen ve nörofilaman varlığı nöral sinir kılıfından köken alınmasını destekler. Sitokeratin varlığı epiteloid veya sinovyal sarkomu düşündürürken fibrosarkomu dışlar(37).

Tablo 3. Yumuşak Doku Tümörlerinde DSÖ Sınıflaması

<i>Adiposit kökenli tümörler:</i> • Dediferansiye liposarkom • Miksoid liposarkom • Yuvarlak hücreli liposarkom • Pleomorfik liposarkom • Mikst tip liposarkom • Sınıflandırılmamış liposarkom	<i>Fibroblastik/myofibroblastik tümörler:</i> • Miksofibrosarkom • Düşük grade fibromiksoid sarkom • Hiyalinize spindle hücreli tümör • Sklerozan epiteloid fibrosarkom • Fibrosarkom • İnflamatuvar fibroblastik tümör
<i>Fibrohistiyositik tümör:</i> • Pleomorfik malign fibrözhistiyositom • Dev hücreli malign fibrözhistiyositom • İnflamatuvar malign fibrözhistiyositom	<i>Düz/iskelet kası kökenli tümörler:</i> • Leiomyosarkom • Embryonal rabdomyosarkom • Alveolar rabdomyosarkom • Pleomorfik rabdomyosarkom
<i>Vasküler tümörler:</i> • Kaposi sarkom • Anjiosarkom	<i>Dediferansiye tümörler:</i> • Sinovyal sarkom • Epiteloid sarkom • Alveolar soft part sarkom • Yumuşak dokunun şeffaf hücreli sarkomu • Ewing tümör • Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör

2.1.4. Sarkomlarda histolojik grade

Yumuşak doku sarkomu başlığı altında incelenen geniş tümör grubunda davranış ve sağkalım anlamında farklılıklar izlenmektedir. Histolojik tip her zaman hastalık seyri hakkında yeterli bilgi vermeyebilir(35). Bazı yumuşak doku sarkomları histotipe spesifik davranış paterni izlerken; leiomyosarkom gibi bazı diğer gruplar geniş spektrumlu davranış paterni göstermektedir. Bazı sarkomlarda metastaz/lokal nüks hızlı gelişirken (alveolar soft part sarkom gibi) bazı türlerde çok daha uzun sürede gelişebilir (düşük gradeli fibromiksoid sarkom gibi). Histolojik grade prognoz tahmininde, tedavi kararının yönetilmesinde rol

oynamaktadır(38). Grade morfolojik özelliklere göre değerlendirilir. Malignite derecesini değerlendirir, prognoz, uzak metastaz riski hakkında fikir verir (23). Yapılan pek çok çalışmada histolojik grade sarkom takibinde en iyi prognostik belirteçlerden biri olarak gösterilmiştir(38).

Grade belirlenmesinde; sellülerite, histolojik tip, alttip / tümör diferansiasyonu, pleomorfizm, mitotik indeks ve nekroz durumu incelenmektedir. Mitotik indeks ve nekroz derecesi en önemli iki parametredir(35).

Grade sistemi için ne yazık ki spesifik ve ya standardize bir yöntem, fikir birliği yoktur. Grade için farklı skalalar mevcuttur (23).

a) 4'lü grade sistemi (Broders)

b) 3'lü grade sistemi /'National Cancer Institute (NCI) Grading System'

c) 3'lü grade sistemi /'The Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) Grading System'

d) 2'li grade sistemi/ 'Memorial Sloan Kettering Cancer Center' (MSKCC)

En sık kullanılan grade sistemi NCI ve FNCLCC' dir. Her ikisi de üçlü grade sistemidir. (yüksek-orta-düşük) FNCLCC' nin uzak metastaz ve tümör mortalitesi açısından değerlendirmesinde NCI'den daha üstün olduğunu gösteren tek değişkenli çalışmalar olduğu gibi NCI' in grade 3 tümörlü hastalarda metastaz açısından prediktif değerinin daha yüksek olduğunu, genel sağkalımı daha iyi gösterdiğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (38, 39). Grade metastaz gelişimi hakkında yol gösterici olmakla birlikte, lokal nüksü belirleme açısından öncelikle cerrahi sınır negatifliği önemlidir (35).

NCI sisteminde grade belirlenirken histolojik tip, mitotik indeks, sellülerite, pleomorfizm kombine edilerek grade 1-3 olarak değerlendirilmektedir. Kalan diğer sarkomlar nekroz durumuna göre, eşik nekroz değeri % 15 olacak şekilde grade 2-3 olarak ayrılmaktadır. (Tablo 4)

FNCLCC sistem grade belirlerken tümör diferansiasyon, mitotik indeks ve nekroz durumunu ele almaktadır. Her parametre için bir skor belirlenerek toplam skor üzerinden grade belirlenmektedir. (Tablo 5)

Tablo 4. National Cancer Institute Grading System

Grade1	• İyi diferansiye liposarkom
	• Miksoid liposarkom
	• Dermatofibrosarkoma protuberans
	• Bazı leiomyosarkomlar
	• Epiteloid hemanjiendoendoteliyoma
	• Spindle hücreli hemanjiendoendoteliyoma
	• İnfanıl fibrosarkom
	• Subkutanöz mixofibrosarkom
	• Pleomorfik liposarkom
	• Fibrosarkom
Grade 2	• Malign fibröz histiyositom
	• Malign hemanjioperisitoma
	• Sinovyal sarkom
	• Leiomyosarkom
	• Nörofibrosarkom
	• Veya %0-15 nekroz varlığı
	• Alveolar rabdomyosarkom
	• Yumuşak doku osteosarkomu
	• PNET/Ewing tümör
	• Alveolar soft part sarkom
Grade3	• Mezenkimak kondrosarkom
	• Veya >%15 nekroz varlığı

Tablo 5. The Federation Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer Grading System (FNCLCC)

<i>Diferansiasyon skoru</i>	<i>Mitoz skoru(/10 Hpf)</i>	<i>Nekroz skoru</i>
1: Erişkin mezenkimal dokudan köken alan		0: Nekroz yok
2: Kesin histotip varlığı	1: 0-9	1: <%50 nekroz
3: Embriyonal/undiferansiyesarkomlar veya kesin histotipi olmayan sarkomlar	2: 10-19 3: >20	2: >%50 nekroz

Total skor: Grade 1; 2-3 puan, Grade 2 ; 4-5 , Grade 3 ; 6-8

Grade belirlemede en önemli parametrelerden birisi histolojik tiptir. Bazı histolojik tiplerin varlığı grade'i belirlemektedir. Ewing sarkom, rabdomyosarkom (spindle hücreli varyantı hariç), anjiosarkom, pleomorfik liposarkom yüksek grade iken; iyi diferansiye liposarkom, anjiomatoid malign fibröz histiyositom düşük grade tümörlerdir(35).

Grade belirlemede bir takım kısıtlamalar olduğu için değerlendirmede bazı konulara dikkat etmek gerekmektedir. Değerlendirilen preperatın iyi hazırlanmış, uygun bir preperat olması önemlidir. Grade lezyonun benign/malign ayrımı yapılmasında rol almaz. Lezyonun gerçekten sarkom olduğundan emin olunmalıdır. Modern onkolojik trendlerin giderek daha küçük örnekleme yönelmesi nedeni ile biyopsiler kimi zaman yetersiz olabilmektedir. İnsizyonel biyopsi, sarkom gibi heterojen karakterdeki tümörlerde her zaman tüm tümör hakkında fikir vermeyebilir. Biyopside yüksek grade gelen sonuç preperatta yer almayan düşük gradeli komponenti gölgeleyebileceği gibi, düşük grade gelen bir

lezyon da esasında yüksek grade alanlar içerebilir(35) . Bu durumları da göz önüne alarak grade'in görüntüleme yöntemleri (MR, PET-BT, MIB-1 skoru vb.) veya Ki-67 indeksi, p53 overekspresyonu gibi moleküler karakteristik parametrelerle desteklenmesi gerekebilir(23).

2.1.5. Klinik Prezantasyon ve Ayırıcı Tanı

Sarkomlar genelde kendilerini kitlenin büyümesine bağlı semptomlar ile gösterir. Kitle genelde büyük ve ağrısızdır. Yaklaşık üçte biri 5 cm'den küçükken, üçte biri 5-10 cm, üçte biri 10 cm'den büyüktür(23). Tümör boyut artış hızı tümör agresifliği ile ilişkilidir. Özellikle uyluk ve retroperitoneum yerleşimli tümörler oldukça büyük boyutlu olabilir. Bazı hastalar kitle basısına bağlı ekstremitelerde belirgin ödem, parestezi, ağrı ile başvurabilir. Nadiren kilo kaybı, gece terlemesi ilk başvuru nedeni olabilir(40).

Yumuşak doku sarkomları ayırıcı tanısında benign lezyonlar (lipom vb.) olduğu gibi metastatik karsinom, lenfoma, melanom düşünülmelidir.

Yayılım genelde hematojendir. Çoğunlukla akciğer metastazı görülür. Tanı anında uzak metastaz çok sık görülmemekle birlikte genellikle büyük, derin yerleşimli, yüksek grade'li tümörlerde görülür. Tanı anında metastaz % 10 iken, bunun % 83'ü akciğer metastazı olarak kendini gösterir. Ewing sarkom, MPSKT ve ekstraskeletal kondrosarkomda akciğer metastazı daha sık görülür (41).

2.1.6. Görüntüleme

Yumuşak doku kitlelerinin etyolojisini aydınlatmada, primer lezyonun ve olası metastatik lezyonların gösterilmesinde çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır (40).Ekstremiteler, gövde, baş-boyun kitlelerinde magnetik rezonans (MR) görüntülemenin; retroperitoneal lezyonlarda ise bilgisayarlı tomografinin (BT) daha üstün olduğu; MR'ın primer lezyonun çevre dokulara invazyonu, özellikle kas dokuya invazyonu daha net gösterdiği söylenmektedir(42). Bununla birlikte MR ve BT' yi kıyaslayan çoklu merkezli prospektif bir çalışmada ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir(43).

Sarkomun nörovasküler yapılarla ilişkisinin gösterilmesi klinisyen için oldukça önemlidir. Bu amaçla anjiyografi nadiren tercih edilir. İntraabdominal veya torakal sarkomlarda spiral BT hava-doku arayüzü, harekete bağlı artefaktlar nedeni ile MR'a tercih edilebilir(23).

PET/BT 'nin sarkom tanısında ve tedavi yönetiminde gittikçe artan kullanımı mevcuttur. Lokal rekurrensi, metastazı ve tedavi yanıtını göstermede etkinliği gösterilmiştir(44; 45; 46; 47). Pek çok küçük çalışmada yüksek grade sarkomlar ile benign lezyonlar arasında; yüksek ve düşük grade sarkomlar arasında metabolik tutulumda fark gözlenmiştir(48; 49; 50).PET/BT hakkında daha geniş bilgi için **Bkz.Bölüm 2.3.**

2.1.7. Biyopsi

Maligniteyi kanıtlamak, histolojik tipi ve grade'i belirlemek; doğru tanı üzerinden prognostik ve tedavisel katkıyı sağlayabilmek adına biyopsi yapılması gereklidir. Amaç biyopsi materyalinin histopatolojik, immunohistokimyasal ve eğer gerekli ise sitogenetik değerlendirme için yeterli olmasıdır. Pek çok ekstremité kitlesinde dokulara daha az hasar veren insizyonel biyopsi tercih edilmektedir. Bununla birlikte 3 cm'den büyük kitlelerde eksizyonel biyopsiden kaçınılmalıdır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sık kullanılmakla birlikte elde edilen materyalin az olması nedeni ile moleküler tekniklerin uygulanamamasına yol açabileceği için genelde rekürrens durumlarında tercih edilmektedir. Primer tümör tanılarında tercih edilmemelidir (23,35).

2.1.8. Evreleme

Yumuşak doku sarkomlarında evreleme histolojik ve klinik bilgilerden temel almaktadır. Major evreleme sistemi olan TNM 'International Union against Cancer' (UICC) ve 'The American Joint Committee on Cancer' (AJCC) tarafından geliştirilmiş olup klinik olarak kullanışlıdır. Bu sistemde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, histolojik grade ve uzak organ metastazı durumuna göre değerlendirme yapılmaktadır(35). (Tablo 6)

2010 yılında AJCC tarafından evrelemede bir takım düzenlemeler yapılmıştır. N1 hastalık evre 4' den evre 3' e değiştirilmiştir. Histolojik grade sistemi, dörtlü sistemden üçlü sisteme geçilmiştir. Yüzeyel ve derin tümörler aynı

boyutta ise aynı evrede değerlendirilmiştir (51). Çalışmalarda yüzeysel tümörlerin derin tümörlere göre daha iyi pronozlu olduğu gösterildiği için ekstremit ve gövde sarkomlarında halen 2002 versiyonunu tercih eden klinisyenler olmaktadır (52; 53).

Tablo 6.American Joint Committee On Cancer (AJCC)Yumuşak Doku Sarkomları İçin Evreleme Sistemi (7. Ed, 2010)

Primer Tümör (T)				
TX	Primer tümör değerlendirilemedi			
T0	Primer tümöre ait kanıt yok			
T1	Tümör ≤ 5 cm			
	T1a	Süperfisyal tümör*		
	T1b	Derin tümör*		
T2	Tümör > 5 cm			
	T2a	Süperfisyal tümör		
	T2b	Derin tümör		
Rejyonel Lenf Nodu (N)				
NX	Rejyonel lenf nodu değerlendirilemedi			
N1	Rejyonel lenf nodu metastazı yok			
N2	Rejyonel lenf nodu metastazı var			
Metastaz (M)				
M0	Metastaz yok			
M1	Metastaz var			
Histolojik Grade				
GX	Grade değerlendirilemedi			
G1	Grade 1			
G2	Grade 2			
G3	Grade 3			
Anatomik evre/ Prognostik grup				
Evre IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Evre IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Evre IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Evre IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Evre III	T 2a, T2b	N0	M0	G3
Evre IV	Tüm T	N1	M0	Tüm G
	Tüm T	Tüm N	M1	Tüm G

*Süperfisyal tümör, süperfisyal fasyanın üzerinde yerleşimli olup fasya invazyonu yapmayan tümörleri;derin tümör ise süperfisyal fasyanın altında ve/veya süperfisyal fasyaya invaze tümörleri belirtir.

2.1.9.Prognostik Faktörler

Yumuşak doku sarkomları ile ilgili pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi tanı anındaki patolojik evredir. MSKCC serilerine bakılarak yapılan bir değerlendirmede evre I, II, III gruplarda beş yıllık hastalıksız sağ kalım oranları % 86,72, 52 olarak saptanmıştır. Genel sağkalıma bakıldığında %90, 81, 56 olarak saptanmıştır(51). Tümör evresine ek olarak histolojik grade, tümör boyutu bağımsız prognostik faktörlerdir (54, 55).

Histolojik grade malignite derecesini, uzak metastaz olasılığını ve hastalık ilişkili ölümü gösteren bağımsız prognostik faktördür. Bununla birlikte histolojik grade lokal rekürrens için zayıf bir göstergedir. Lokal rekürrens öncelikle cerrahi sınır ile ilgilidir (36). 'M.D. Anderson Cancer Center' da yapılan cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilmiş yumuşak doku sarkom tanılı 1225 hasta içeren bir retrospektif çalışmada metastazsız sağkalım grade 1,2,3 tümörlerde sırasıyla % 98, 85, 64 olarak saptanmıştır (54).

AJCC evreleme sisteminde tümör boyutunda eşik değer olarak sadece 5 cm alınmış olmasına rağmen tümör boyutu arttıkça uzak metastaz gelişme riski artmaktadır. Massachusetts General Hospital' de yapılan yüksek gradeli tümörlerde uzak metastaz sıklığını tümör boyutuna göre inceleyen bir çalışmada tümör boyutu $\leq 2,5$ cm, 2,6-4,9 cm, 5-10 cm, 10,1-15 cm, 15,1-20 cm , >20 cm olan hasta gruplarında metastaz sıklığı % 6, 23, 38, 49, 58, 83 olarak saptanmıştır(56).

Histolojik grade ve tümör boyutu prognozda çok önemli olmakla birlikte başka faktörlerde prognoz üzerine etkilidir. Anatomik lokalizasyon, histolojik alttip, hasta yaşı da prognoz üzerine etkilidir. Evrelemede yaş kullanılmamakla

birlikte 50 ve üzeri yaş grubu hastalarda prognoz daha kötü olduğu söylenmiştir (57). Retroperitoneal ve viseral sarkomların prognozunun ekstremitelerdeki sarkomlarından daha kötü olduğu görülmüştür. Kemik invazyonu ve nörovasküler invazyon da kötü prognostik faktördür. Histolojik tip prognozda önemlidir; liposarkoma kıyasla leiomyosarkomun, MPSKT 'nin daha kötü sonuçlara yol açtığı görülmüştür (58).

2.1.10. Tedavi

Sarkomun histolojik tipi, evresi belirlendikten sonra medikal onkoloji, cerrahi ve radyasyon onkoloji uzmanları birlikte tedavi modalitesi hakkında ortak karar vermelidir. Sarkomlarda primer tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte cerrahi gerekli ölçüde yapılmalı; kemoterapi ve radyoterapi ile optimum düzeyde kombine edilmelidir. Tedavi planı çizilirken multidisipliner yaklaşımla minimal lokal ve uzak rekürrensi sağlayacak şekilde, yaşam kalitesini ve fonksiyonları mümkün olduğunca korumak amaçlanmalıdır (35).

2.1.10.1 Lokalize ekstremiteler ve gövde sarkomlarında tedavi

Ekstremiteler ve gövde sarkomlarında öncelikle cerrahi tedavi beraberinde gereklilik halinde radyoterapi veya kemoterapi kombinasyonu ilk akla gelse de hastalar bireysel olarak düşünülmeli, hastanın klinik ve patolojik özelliklerine göre bireysel tedavi planlanmalıdır.

Sıklıkla geniş 'en blok' rezeksiyon tercih edilmektedir. Cerrahi sınırı sağlamak adına 1-2 cm lik invazyon olmamış dokuyu alacak şekilde geniş

rezeksiyon tercih edilmektedir. Nörovasküler veya kemik komşuluğu nedeni ile geniş rezeksiyon yapılamayabilir. Nadiren yumuşak doku sarkomu kemiği de invaze ettiği için tutulum olmayan olgularda kemik rezeksiyonu tercih edilmemektedir. Cilt tutulumu da rezeksiyonu kısıtlamaktadır. Geniş tutulum halinde rezeksiyon sonrası flep gerekebilmektedir.

Günümüzde ekstremité cerrahisinde amputasyondan ziyade ekstremité koruyucu cerrahi tercih edilmektedir. Amputasyon tümörün başka türlü çıkarılamadığı, metastatik olmayan ve rehabilitasyondan fayda görebilecek hastalara uygulanır. Bu grup genelde büyük boyutlu, yüksek gradeli belirgin kozmetik ve fonksiyonel deformitesi olan hastaları içerir(23). Amputasyon ile ekstremité koruyucu cerrahi karşılaştıran bir çalışmada 10 yıllık lokal rekürrens riski ekstremité koruyucu cerrahi beraberinde radyoterapi uygulanan grupta daha yüksek olmakla birlikte hastalıksız sağ kalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (59).

Lokalize hastalıkta cerrahi sonrası radyoterapi kararını verirken cerrahi sınır, lezyon boyutu, histolojik alttip, yaş göz önünde tutulmalı; lokal rekürrens riski göz önüne alınarak bireysel karar verilmelidir. Düşük gradeli 5 cm'den küçük lezyonu olan hastalarda komplet cerrahi eksizyon sonrası cerrahi sınır 1 cm'den fazla ise adjuvan tedavi gerekli değildir. Cerrahi sınır 1 cm' den az ise postoperatif RT açısından değerlendirilebilir. Yüksek grade'li tümörlerde tümör boyutundan, derinliğinden bağımsız olarak tümör çıkarılabiliyorsa ya da tümör küçükse ve geniş eksizyon yapılabildiyse sadece cerrahi; değilse postoperatif radyoterapi, preoperatif radyoterapi, kemoterapi, kemoradyoterapi gibi ek

tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Eğer tümör rezeksiyonu sonrası fonksiyonel kayıp gelişebilecekse öncesinde preoperatif radyoterapi, kemoterapi, kemoradyoterapi açısından ele alınmalıdır. Kılavuzlarda kemoradyoterapi için kullanılacak spesifik bir ajandan bahsedilmemiştir (60).

Lokalize hastalıkta radyoterapi ile amaç lokal kontrolün sağlanması, fonksiyonların korunması, kozmetik olarak daha iyi sonuç elde edilmesidir(23).

Adjuvan radyoterapi amaçlı ‘External Beam Radiotherapy’ (EBRT) veya ‘Brachytherapy’ (BRT) kullanılabilir. EBRT preoperatif veya post operatif uygulanabilir. Preoperatif EBRT ile tümör kitlesi azaltılarak daha konservatif girişime olanak sağlanabilir. Bununla birlikte daha fazla yara yeri komplikasyonu görülebilir. Postoperatif EBRT tercih edilmesi halinde tedavi öncesi tümör histolojisi hakkında fikir sahibi olunur; yara yeri komplikasyonu daha az görülmekle birlikte grade 3 (ciddi endurasyon, %10 dan fazla kontraktür gelişimi, subkutan doku kaybı) ve grade 4 (nekroz) gibi radyoterapiye sekonder geç toksisiteler daha sık görülür. Lokal /uzak nüks, sağkalım arasında ise anlamlı farkk saptanmamıştır (61-63).

Brakiterapi ile daha kısa sürede hedef doza ulaşılabilir. Lezyona yerleşik bir kateter aracılığı ile tedavi yapılmaktadır. Altı gün sonunda kateter çıkarıldığı için yara iyileşmesine zaman tanınmaktadır. Hospitalizasyon daha kısa olmaktadır. Ancak tümör geometrisi nedeni ile yeterli doza ulaşamayacaksa, kritik dokulara yakınlık nedeni ile anlamlı doz verilemeyecekse, cerrahi sınır pozitifse ve cilt tutulumu varsa EBRT veya BRT+EBRT kombine tedavi uygulanmalıdır(23).

Yüksek grade'li tümörlerde kombine kemoradyoterapi de düşünülebilir. Tek ajan doksorubisin, doksrubisin ve ifosfamid bazlı rejimler, alternatif ajanlar (gemsitabin gibi) RT eş zamanlı verilebilir. Yüksek grade'li, lokalize, 8 cm'den büyük yumuşak doku sarkomlu hasta grubunda radyoterapi eş zamanlı doksorubisin, ifosfamid, mesna, dakarbazin (MAID) verilerek kontrol grubu ile kıyaslandığında lokal nüksün, hastalıksız ve genel sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak kemoradyasyon grubunda yara yeri komplikasyonları belirgin olarak fazla görülmüş, bir hasta ise uzun dönemde kemik iliği supresyonuna bağlı olarak kaybedilmiştir (23).

Cerrahi ve radyoterapi, yumuşak doku sarkomlarında lokal kontrol için öncelikli olsa da gastrointestinal stromal tümörler (GIST) hariç yumuşak doku sarkomlarında hastaların yarısından fazlasında uzak metastaz (özellikle akciğer ve karaciğer) gelişmektedir. Adjuvan kemoterapi ile metastaz riskini azaltmak ve genel sağkalımı artırmak hedeflenmektedir. Metastatik sarkomlarda antrasiklinler en etkili ajan olması nedeni ile adjuvan tedavide antrasiklinler tek veya kombine olarak kullanılmaktadır (23).

Adjuvan kemoterapiyi cerrahi ve radyoterapi kombine tedavi protokolü ile kıyaslayan çalışmalar mevcuttur. 'Sarcoma Meta-Analysis Collaboration' (SMAC) tarafından yapılan adjuvan doksorubisinin etkinliğini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada kemoterapi verilmeyen kol ile kemoterapi kolu kıyaslandığında lokal/uzak rekurrensiz aralıkta ve hastalıksız sağkalımda uzama izlenmiştir. Toplam sağkalımda uzamaya eğilim görülmüştür ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir(64). Buna karşın 1953 hastayı içeren adjuvan tedavinin etkinliğini

inceleyen bir metaanalizde ifosfamid ile kombine doksorubisin tedavisi sonrası toplam sağkalımda anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmada da lokal ve uzak rekürrens anlamlı olarak kemoterapi kolunda daha uzun sürede gelişmiştir(65). ‘European Organisation for Research and Treatment of Cancer ‘ (EORTC) tarafından yapılan 317 hastalı bir çalışmada her iki kola cerrahi ve sonrasında radyoterapi tedavisi verilmişken; bir kola adjuvan siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve dakarbazinden oluşan bir rejim verilmiştir. Çalışmanın sonunda hastalıksız sağkalım ve lokal rekürrens kemoterapi kolunda daha iyi iken genel sağkalımda ve uzak metastazda anlamlı fark saptanmamıştır (66). EORTC tarafından adjuvan doksorubisin, ifosfamid ve lenograstim etkinliğini değerlendirmek için yapılan 351 hastalı bir çalışmada ise genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

‘National Comprehensive Cancer Network‘ (NCCN) ve ‘European Society of Medical Oncology’ (ESMO) kılavuzlarına bakılarak adjuvan kemoterapi kararı yüksek riskli hastalarda hastanın komorbiditeleri, yaşı, performansı, hastalık lokalizasyonu, histolojik tipi (örnek olarak genç sinovyal sarkomlu hastalarda tercih edilebilir) bireysel olarak değerlendirilerek verilmelidir. Adjuvan kemoterapinin olası faydalarına karşın, kemoterapi ilişkili erken toksisite, genç hastalarda kemoterapiye sekonder olası sterilité, kardiyomyopati, ikincil kanserler, renal hasar ve yaşam kalitesinde bozulma gibi etkiler hastayla birlikte değerlendirilerek tedavi planı çizilmelidir (67).

Lokal rekürrens uzun dönem morbidite ve mortaliteyi belirleyen faktörlerden biridir. Lokal nüks eden sarkomların tedavisi oldukça güçtür. Cerrahi

lokal nüks gelişen hastalarda tedavinin oldukça önemli bir komponentidir. Amaç ekstremitayı veya organları mümkün olduğunca koruyarak geniş komplet eksizyonlar yapmaktır. Radyoterapi primer hastalık tutulumu ile benzer prensiplerle uygulanmalıdır. Ancak doku planlarında geçirilmiş cerrahiye sekonder anatomik değişiklikler olması ve daha önemlisi özellikle kemik ve nörovasküler yapılarda hasara yol açan önceki radyoterapi varlığı kısıtlayıcı olmaktadır. Hastalar yeniden opere edilecekse ve yeniden RT programına alınacaksa yan etki açısından dikkatli olunmalıdır (23).

2.1.10.2. Lokalize retroperitoneal sarkomlarda tedavi

Lokalize retroperitoneal sarkomlarda da öncelikli yaklaşım ekstremita ve gövde sarkomları gibi cerrahidir. Tam cerrahi rezeksiyon prognoz üzerine öncelikli etkilidir. Bunu tümör histolojik grade izler. MSKCC' de yapılan 693 retroperitoneal sarkom tanılı hastada yapılan bir değerlendirmede inkomplet rezeksiyon yapılanlarda 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım %18 iken; komplet rezeksiyonda bu oran % 54 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise lokal rekürrensin yüksek ve düşük gradeli tümörlerde benzer olduğu ancak düşük gradeli tümörlerde ortalama 42 ay sonra görülürken; yüksek grade tümörlerde 15 ay sonra geliştiği gösterilmiştir(68; 23).

Tümörün tamamı rezeke edilebiliyorsa cerrahi rezeksiyon ardından radyoterapi açısından değerlendirilmelidir (cerrahi sınır pozitifliği ve lokal nüks riski açısından). Adjuvan radyoterapinin lokal nüksü azalttığı gösterilse de genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilmemiştir. Cerrahi öncesi neoadjuvan

kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) açısından da değerlendirilebilir. Eğer tümörün tamamı çıkarılamayacaksa biyopsi ile tanı belirlendikten sonra neoadjuvan RT veya KT açısından değerlendirilmelidir. Eğer tümör neoadjuvan tedavi sonrası tamamen çıkarılabilecekse cerrahiye yönlendirilmeli, halen çıkarılamayacaksa veya progrese olduysa varsa semptomlara yönelik palyatif cerrahi, kemoterapi, radyoterapi açısından değerlendirilmelidir (60; 69). Rezeke edilemeyen tümörlerde debulking cerrahinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte semptomlara yönelik olarak yapılabilmektedir. İntraoperatif RT (IORT)' nin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu söylenmektedir. Lokal nüksün daha az, genel sağkalımın daha uzun olması ile birlikte IORT alan hastalarda üreteral yaralanma, nöropati daha sık görülmektedir (69).

Lokal nüks gelişen lokalize retroperitoneal sarkomlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Yüksek gradeli tümörlerde tam rezeksiyon sağlansa bile lokal nüks oranı sıktır. İlk tedavisinde radyoterapi almamış olan hastalarda radyoterapi düşünülmelidir. Preoperatif radyoterapi postoperatife tercih edilmektedir. İntraoperatif RT nüks hastalarda da uygulanabilir(69).

2.1.10.3. İleri evre hastalıkta tedavi

Primer veya rekürren sarkomlarda lokal komplikasyonlar mortalite ve morbiditeye yol açabiliyorken hayatı en çok tehdit eden durum hematojen yayılım sonucu metastaz geliştirmeleridir. Yumuşak doku sarkomu çoğunlukla öncelikli akciğer metastazı yapar. Miksoid/ yuvarlak hücreli liposarkom akciğer metastazı

yanısıra retroperiton, vertebra, paraspinoz yumuşak dokulara da metastaz yapabilir(70).Retroperitoneal ve viseral sarkomlarda sıklıkla lokal nüks gelişmekle birlikte karaciğer metastazı da görülebilir. Rejyonel lenf nodu tutulumu nadir olmakla birlikte 'clear cell' ve epiteloid sarkomlarda, anjiosarkomda ve rabdomyosarkomda görülebilir (71,72).

En sık akciğer metastazı geliştiren primer tümörler pleomorfik malign fibröz histiyositom (%23), sinovyal sarkom (%19) , leiomyosarkomdur (%15).Tüm akciğer metastazlarının yaklaşık %20' si tanı anında saptanırken kalanı iki yıllık gözlemde gelişmektedir(23; 40).

İleri evre hastalıkta tedavi kararı vermek güçtür. Hastalık prezentasyonuna, histolojisine göre bireysel karar verilmelidir. Yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Metakron (hastalısız interval ≥ 1 yıl) rezektabl akciğer metastazında ekstrapulmoner hastalık yoksa, eğer komplet rezeksiyon yapılabiliriyorsa öncelikli tercih cerrahi olmalıdır (73). Akciğer metastazında cerrahi yapılması planlanıyorsa öncelikle bilgisayarlı tomografi, kemik tarama veya PET/BT ile akciğer metastazının izole olduğu gösterilmelidir (74).

Kemoterapi prognostik faktörler (rekürren süresinin kısa olması, lezyon sayısının fazla olması halinde kemoterapi eklenmesini düşündürebilir) göz önüne alınarak cerrahiye eklenebilir. Bununla birlikte kemoterapinin sonuca katkısı net değildir. Kemoterapi cerrahi öncesi verilerek tümörün tedaviye yanıtının belirlenmesi böylelikle tedavi protokolunun düzenlenmesi planlanabilir (74).

Akciğer metastazının senkron geliştiği durumda ekstrapulmoner odak yoksa standart tedavi kemoterapidir. Tümör yanıtı alındıysa ve rezidüel metastaz odağı varsa cerrahi düşünülebilir (74).

Ekstrapulmoner metastatik hastalıkta standart tedavi yine kemoterapidir. Seçilmiş vakalarda metastatik odak lokalizasyonu, hastalık doğası da göz önünde tutularak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilip cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi ile birlikte radyoterapi, ablasyon, seçilmiş vakalarda düşünülebilir (74).

Standart birinci basamak tedavi antrasiklin içermektedir. Günümüzde multiajan kemoterapinin genel sağkalımda tek ajan doksorubisine üstün olduğunu gösterir net veriler yoktur. Bununla birlikte sensitif histolojik tiplerde daha yüksek yanıt oranları umulmaktadır. Yeterli doz antrasiklin sağlanmak suretiyle ifosfamid ile kombine protokoller performans skoru iyi olan hastalarda denenebilir (74; 75). Anjiosarkomlarda taksanlar alternatif seçenek olabilir. Doksorubicin ve dakarbazin kombinasyonu leiomyosarkomda ilk basamakta tercih edilebilir (74; 60) (Tablo 7).

Daha önce ifosfamid ile tedavi edilmiş gruplarda yüksek doz ifosfamid verilebilir. Gempitabin tek başına veya dosetaksel ile kombine kullanılabilir. Liposarkom hariç yumuşak doku sarkomlarında pazopanib verilebilir. Trabectedin de ikinci seçenek olarak leiomyosarkomda ve liposarkomda verilebilir (74,76-78).

Radyoterapi klinik ihtiyaç halinde (kemik metastazına bağlı kırık riski gibi) palyatif olarak verilebilir. Crizotinib inflamatuvar miyofibroblastik tümörde, sunitinib ve cediranib alveolar soft part sarkomda, sunitinib soliter fibröz tümörde

denenebilecek moleküler hedef ajanlar olup henüz etkinlikleri net gösterilmemiştir (74).

Tablo 7. Yumuşak Doku Sarkomlarında Sistemik Tedavi Ajanları

Non spesifik Histoloji

Tek ajan

- Doksorubisin
- Ifosfamid
- Epirubisin
- Gempitabin
- Dakarbazin
- Liposomal doksorubisin
- Temozolomid
- Vinorelbin
- Pazopanib
- Eribulin

Kombine rejim

- AD (doksorubisin, dacarbazine)
- AIM (doksorubisin, ifosfamide, mesna)
- MAID (mesna, doksorubisin, ifosfamide, dakarbazine)
- Ifosfamid, epirubisin, mesna
- Gempitabin ve dosetaksel
- Gempitabin ve vinorelbin
- Gempitabin ve dakarbazin

Spesifik histoloji

GIST

- Imatinib
 - Sunitinib
 - Regorafenib
- imatinib, sunitinib ve regorafenib altında progresyon halinde;
- Sorafenib
 - Nilotinib
 - Dasatinib (D842V mutasyon varlığında)
 - Pazopanib

Desmoid Tumors (Aggressive fibromatosis)

- Sulindak (veya diğer celocoksib içeren nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar)
- Tamoxifen ± Sulindak
- Toremifene
- Methotreksat ve vinblastin
- Düşük doz interferon
- Doksorubisin bazlı rejimler
- İmatinib
- Sorafenib
- Methotreksat ve vinorelbin
- Liposomal doksorubisin

Non-Pleomorphic Rhabdomyosarkom

Kombine rejimler:

- Vinkristin, daktinomisin, siklofosfamid
- Vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid
- Vinkristin, doksorubisin, ifosfamid
- Siklofosfamid, topotekan
- Ifosfamid, doksorubisin
- Ifosfamid , etoposid
- Irinotekan , Vinkristin
- Vinkristin, daktinomisin
- Karboplatin , etoposide
- Vinorelbine , düşük doz Siklofosfamid
- Vinkristin, irinotecan, temozolomide

Tek ajan

- Doksorubisin
- Irinotekan
- Topotekan
- Vinorelbin
- Yüksek doz methotreksati

2.2. Kemik Sarkomları

Primer malign kemik tümörleri nadir görünmekle birlikte kansere bağlı mortalite ve morbiditenin özellikle gençlerde önemli bir nedenidir. Çocuklarda görülen neoplazmlar arasında altıncı sırada primer kemik tümörleri yer almaktadır. Adolesan ve genç erişkin grupta ise lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sırada gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 3000 primer malign kemik tümörü tanısı konulmaktadır ve yaklaşık 1400 kişi primer kemik tümörü nedeni ile ölmektedir(79).

Osteosarkom (% 35), kondrosarkom (% 30) ve Ewing sarkom(% 16) primer kemik tümörünün en sık görülen üç formudur. Kemiğin yüksek gradeli undiferansiye pleomorfik sarkom u (UPS) , kordoma ve kemiğin dev hücreli tümörü göreceli daha nadir tümörler olup primer kemik tümörlerinin %1- 5'ini oluşturmaktadır. Kemiğin dev hücreli tümörünün hem benign hem malign formu olup benign formu daha sık görülmektedir (80).

Kemik tümörleri histolojik orjinlerine göre isimlendirilirler. Kıkırdaktan köken alan tümörler kondrosarkom, kemik dokudan köken alan tümörler osteosarkom, fibrojenik dokudan köken alan tümörler kemiğin fibrosarkomu, vasküler dokudan köken alan tümörler hemanjioendoteliyoma ve hemanjioperisitoma olarak adlandırılır. Notokorddan köken alanlar kordoma grubudur. Primer kemik tümörlerinin Ewing sarkomun da dahil olduğu önemli bir kısmının orjini bilinmemektedir (80). Primer kemik tümörlerinin %26,9 'u 20 yaş altında, %15,7' si 20-34, %9,3'ü 35-44, %12,9'u 45-54, %12,4'ü 55-64, %10,1'i 65-74, %9,0'u 75-84 yaş aralığında; %3,7'si ise 85 yaş üstünde görülür (25).

Kondrosarkom yaşı popülasyonda daha sık görülmekteyken osteosarkom ve Ewing tümörü daha çok genç erişkinlerde ve adolesan grupta görülür (81).

Kemik tümörlerinin çoğunda patogeneze ve etyoloji net değildir. EWS ve ETS gen mutasyonları Ewing tümör patogeneğinde düşünülmektedir. Spesifik germline mutasyonları da osteosarkom patogeneğinde görülebilmektedir. Li-Fraumeni sendromu TP53 geninde germline mutasyon ile karakterize olup osteosarkom gelişim riski yüksektir. Osteosarkom retinoblastom öyküsü olan bireylerde en sık ikinci primer malignitedir. DNA helikaz geninde mutasyonlarla giden diğer genetik predispozan sendromlarda da osteosarkom gelişim riski artmıştır. Osteosarkom aynı zamanda en sık radyasyon ilişkili kemik tümörüdür (80).

2.2.1. Kemik tümörlerinin sınıflandırılması

Kemik doku kıkırdak, osteoid, fibröz doku ve kemik iliğinden oluşur. Kemik tümörleri geliştiği hücre tipine veya proliferatif hücrelerden üretilen ürünlere göre sınıflandırılır. Lezyonun aktivitesinin ve malignitesinin değerlendirilmesi, tanının netleştirilmesi için patolojik, radyolojik klinik değerlendirme gereklidir. Kıkırdak tümörleri en sık görülen kemik tümörleridir. Kondrosarkom ise en sık görülen kıkırdak kökenli kemik tümörüdür. Yüzde 10 altta yatan benign bir lezyondan kaynaklanır. Osteosarkom en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Histolojik olarak malign iğsi hücrelerden, osteoid üreten osteoblastlardan veya immatür kemikten oluşabilir. Paraosteal, periosteal,

düşük gradeli intraosseos sarkomlar klasik santral meduller osteosarkomlardan farklı olup daha iyi prognozları vardır (82).

Kemiğin fibröz tümörleri nadir görülen bir gruptur. Malign fibroz histiyostiom, dev hücreli tümör, kemiğin fibrosarkomu bu grupta yer alan nadir tümörlerdendir (82,83). (Tablo 8)

Tablo 8.DSÖ 'Ye Göre Primer Kemik Tümörü Sınıflandırması

<i>Kondrojenik tümörler</i>	Osteosarkom Enkondroma, periosteal kondroma Kondromiksoid fibroma Osteokondromiksoma Sinovial kondromatosis Kondrosarkoma (grade I-III) (primer, sekonder, varyantları ve periosteal kondrosarkom dahil) Dedifferansiye kondrosarkom Mezenşimal kondrosarkom Berrak hücreli kondrosarkom Osteoma Osteoid osteoma Osteoblastoma
<i>Osteogenik tümörler</i>	Düşük gradeli santral osteosarkom Konvansiyonel osteosarkom Telenjektazik osteosarkom Küçük hücreli osteosarkom Parosteal osteosarkom Periosteal osteosarkom Yüksek gradeli yüzeysel osteosarkom Kemiğin desmoplastik fibromu Kemiğin Fibrosarkomu
<i>Fibrojenik tümörler</i>	
<i>Ewing tümörü</i>	Plazma hücreli myelom
<i>Hematopoetik neoplazmlar</i>	Kemiğin soliter plazmasitoması Primer non-Hodgkin lenfoma (kemik)
<i>Osteoklastik dev hücreli tümör</i>	
<i>Notokordal tümör</i>	Kordoma
<i>Vasküler tümörler</i>	Hemanjiyom Epithelioid hemanjiyom Epithelioid hemanjiyoendoteliyoma Anjiosarkom Anevrizmal kemik kisti Basit kemik kisti Fibröz displazi Osteofibröz displazi Langerhans hücreli displazi Erdheim-Chester hastalığı Kondromezenşimal hamartom Rosai-Dorfman hastalığı
<i>Orjini bilinmeyen tümörler</i>	
<i>Dediferansiye yüksek gradeli pleomorfik sarkom</i>	

2.2.2. Tümör karakteri

Kemik tümörlerinin karakteristik davranış paterni mevcuttur. Spindle hücreli tümörler sentrifugal büyüyen tümörlerdir. Tümör periferi en immatur kısımdır. Benign lezyonlarda tümör normal hücreler tarafından çevriliyken, malign lezyonlarda sıkışmış tümör hücreleri ile inflamatuvar komponent ve reaktif dokudan oluşan fibrovasküler zonun oluşturduğu bir psödokapsül ile çevrilidir. Reaktif zonun kalınlığı tümörün malignite derecesi ile ilgilidir. Yüksek gradeli tümörlerde reaktif zon tümör hücreleri tarafından invaze olmuştur, sınırları belirsizdir. Normal görünen doku içerisinde de primer tümörle devamlılığı olmayan tümör nodulleri bulunabilir. Skip metastaz olarak adlandırılan bu durum sıklıkla yüksek gradeli tümörlerde görünür. Tümör hücrelerinin kemik sinüzoidlerini infiltre etmesi ile oluşur ve sirkulasyona geçmez. Transartiküler skip metastazların ise periartiküler venöz anastomozlar nedeni ile olduğu düşünülmektedir(82).

Kemik sarkomları hematojen yolla yayılır. Sıklıkla pulmoner metastaz, ikinci olarak ise kemik metastazı görülür. Yeni tanı almış 202 osteosarkom tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada tanı anında akciğer metastazı % 9,3 , sekonder kemik metatsazı ise % 3,9 olarak saptanmıştır. Lenfatik metastaz nadirdir ve kötü prognostiktir(84).

Lokal rekürrensin tümörün biyolojik agresifliğiyle, metastaza yatkınlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yetersiz rezeksiyonun da yol açtığı düşünülmektedir(82).

2.2.3. Tanı

Kemikte bir kaç haftadan uzun süren, hareketten bağımsız ağrı varlığında ileri tetkik yapılmalıdır. Ödem tümör ancak periosteumda şişlik gelişmesi halinde görülür. Primer kemik tümörleri benign veya metastatik lezyonlarla karışabilir. Beş yaşından küçük çocuklarda saptanan kemik lezyonları genelde nöroblastom metastazı veya eozinofilik granülomken, beş yaşından sonra görülen kemik lezyonları genelde primer kemik tümörüdür. Kırk yaştan sonra ise bu lezyonlar çoğunlukla yerini metastaz veya myeloma bırakır (81).

Görüntüleme yöntemlerinde grafiden sonra öncelikle magnetik rezonans görüntüleme (MR), kalsifikasyonlar veya periosteal kemik formasyonu, kortikal destruksiyon daha net gösterilmek isteniyorsa BT tercih edilmelidir. Tanı için yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi biyopsi mutlakdır. Biyopsi yapılırken yeterli doku örneğinin alınmasına dikkat edilmelidir. Kor biyopsi veya açık biyopsi tercih edilebilir. İnce iğne biyopsisi de tercih edilebilmekle birlikte materyal yeterli gelmeyebilir(81). Biyopsi yeri belirlenirken tanı sonrası yapılacak olası cerrahiye uygun olması açısından değerlendirilmeli, biyopsi hattı boyunca tümör yayılımını önlemek adına eksizyon yapılırken tümör ile birlikte biyopsi hattının da en blok rezeksiyonuna dikkat edilmesi gerekmektedir (80).

2.2.4. Evreleme

Evreleme histolojik grade, tümör boyutu, rejyonel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz durumuna göre yapılmaktadır. (Tablo 9) Evreleme öncesinde uzak metastaz açısından hasta değerlendirilmelidir. Kemik taraması, akciğer grafisi,

MR görüntüleme, PET/BT organ tutulumunu göstermede kullanılabilir (81). Cerrahi evreleme sistemi ‘Musculoskeletal Tumor Society’ tarafından geliştirilmiş olup grade, tümörün kompartmana göre konumu, rejyonel ya da uzak metastaz varlığına göre değerlendirilmektedir. AJCC evreleme sistemine ek olarak kullanılabilir (80). (Tablo 10)

Tablo 9. American Joint Committee On Cancer (AJCC)Kemik Tümörü TNM Sınıflaması 2010

Primer Tümör (T)			Metastaz (M)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi		M0	Metastaz yok
T0	Primer tümöre ait kanıt yok		M1	Metastaz var
T1	Tümör ≤8 cm		1a	Akciğer metastazı
T2	Tümör > 8 cm		1b	Diğer organ tutulumları
T3	Skip metastaz+			
Rejyonel Lenf Nodu (N)			Histolojik Grade	
NX	Rejyonel lenf nodu değerlendirilemedi		GX	Grade değerlendirilemedi
N1	Rejyonel lenf nodu metastazı yok		G1	İyi diferansiye- düşük grade
N2	Rejyonel lenf nodu metastazı var		G2	Orta diferansiye - düşük grade
			G3	Kötü diferansiye
			G4	Undiferansiye *
Anatomik evre/ Prognostik grup				
Evre	T1	N0	M0	G1,2,X
IA	T2,3	N0	M0	G1,2,X
IB	T1	N0	M0	G 3,4
IIA	T2	N0	M0	G3,4
IIB	T 3	N0	M0	G3
III				
IVA	Tüm T	N0	M1a	Tüm G
IVB	Tüm T	N1	Tüm M	Tüm G
	Tüm N	M1b	Tüm G	

* Ewing sarkom Grade 4 olarak kabul edilmektedir.

Tablo 10. Cerrahi Evreleme Sistemi

Evre	Grade	Yerleşim
IA	Düşük-G1	İntrakompartmantal-T1
IB	Düşük-G1	Ekstrakompartmantal-T2
IIA	Yüksek- G2	İntrakompartmantal-T1
IIB	Yüksek- G2	Ekstrakompartmantal-T2
III	Tüm GRejyonel veya uzak metastaz+	Tüm T

2.2.5. Tedavi

Cerrahi ve sistemik kemoterapi osteosarkom ve diğer primer kemik tümörlerinde öncelikli tedavidir. Lokal rekürrens riskini azaltmak için cerrahi sınır negatif olmalıdır ve mümkün olduğunca geniş eksizyon yapılmalıdır. Aynı zamanda ekstremitte fonksiyonu mümkünse korunmaya çalışılmalıdır. Lokal kontrol ekstremitte koruyucu cerrahi ile veya amputasyon ile sağlanabilir. Fonksiyon devamı sağlanabiliyorsa ve tümöre uygunsa ekstremitte koruyucu cerrahi tercih edilmelidir (80).

Kemik sarkomlarında sistemik kemoterapinin rutin kullanımından önce beş yıllık sağkalım % 20' den daha azdı(82). Sadece cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık % 80 'inde lokal tümör kontrolü sağlanmış olmasına rağmen metastaz gelişmektedir. Bu duruma tanı anında gösterilememiş mikrometastazların yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle adjuvan kemoterapi primer kemik tümörlerinin tedavisinin standart parçası olmuştur (83).Neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan tedavi arasında sağkalım açısından anlamlı fark elde edilmemiştir. Eğer cerrahi için beklenmesi gerekiyorsa (endoprotez yapımı için beklenmesi

gerekebilir.) veya neoadjuvan tedavi sonrası ekstremitte koruyucu tedavi uygulanabilecekse neoadjuvan tedavi verilebilir. Eğer neoadjuvan tedavi operasyon şeklini değiştirmeyecekse öncelikle cerrahi yapıp takiben hızla kemoterapi başlanabilir (23,83,85). Kondrosarkom ve kordoma da kemoterapi tercih edilmez, cerrahi ana tedavidir (83).

Osteosarkomda birinci basamak tedavide cisplatin, doksorubisin yer almaktadır. Yüksek doz metotreksat, ifosfamid tedaviye eklenebilir. Ewing sarkomda ilk basamakta vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid tedavide verilebilir(80). (Tablo 11)

Radyoterapi Ewing sarkomu dışında kemik tümörlerinde çok tercih edilmez. Osteosarkom radyoterapiye göreceli dirençlidir. Tam olarak rezeke edilemeyen ve nispeten radyosensitif olan küçük hücreli osteosarkom grubu dışında radyoterapi tercih edilmemektedir (83).

Tablo 11. Kemik Kanserlerinde Sistemik Tedavi Ajanları

<u>Kondrosarkom</u> • Konvansiyonel kondrosarkomda standart sistemik kemoterapi önerilmemektedir. • Yüksek gradeli kondrosarkomlarda sistemik rekürrens halinde siklofosfamid ve sirolimus önerilir. • Mezenkimal kondrosarkomlarda Ewing sarkom protokolü; dediferansiye kondrosarkomlarda osteosarkom rejimleri verilebilir	<u>Kordoma</u> • İmatinib • İmatinib +cisplatin/sirolimus • Erlotinib • Sunitinib • Lapatinib (EGFR+ ise) <u>Kemiğin dev hücreli tümörü</u> • Denosumab • İnterferon alfa • Peginterferon
<u>Osteosarkom</u> 1. basamak • Cisplatin, doksorubisin • MAP (Cisplatin,doksorubisin, yüksek doz metotreksat) • Doksorubisin, cisplatin, ifosfamid, yüksek doz mtx • İfosfamid, cisplatin, epirubisin	2. basamak • Dosetaksel, gemsitabin • Siklofosfamid, etoposid • Siklofosfamid,topotekan • Gemsitabin • İfosfamid,etoposid • İfosfamid,karboplatin, etoposid • Yüksek doz mtx, etoposid, ifosfamid • Sorafenib
<u>Ewing sarkoma</u> 1. basamak: • VAC/İE (vinkristin,doksorubisin,siklofosfamid/ ifosfamid,etoposid) • VAI • VIDE(vinkristin,ifosfamid, doksorubisin, siklofosfamid) Tanı anında metastatik hastalık: • VAdriaC (vinkristin,doksorubisin, siklofosfamid) • VAC/İE • VAI • VIDE	2. basamak tedavi(relaps/refrakter / metastatik hastalık) • Siklofosfamid+topotekan • İrinotekan +/- temozolamid • İfosfamid+etoposid • İfosfamid, karboplatin, etoposid • Dosetaksel, gemsitabin

2.3. PET-BT Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayıcı bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesi ve sonrasında radyoaktif izleyicinin dağılımının ve kinetiğinin görüntülenmesine dayanan invaziv olmayan bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

PET ile görüntülemenin temeli, pozitron anihilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve aralarındaki 180 derece açı ile zıt yönlerde hareket eden anihilasyon fotonlarının karşılıklı dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın işleme sonucu görüntü haline getirilmesi ilkesine dayanmaktadır. PET ile yapılan görüntülemede en sık glukoz analogu olan F18- Fluorodeoksiglukoz (F18-FDG) kullanılmaktadır(86).

F18- FDG Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET- BT) giderek artan oranda tümör tanısı, evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Kombine PET-BT cihazları, tek bir görüntülemede hem F18- FDG PET'den metabolik bilgi, hem de BT'den anatomik bilgi sağlamaktadır. Bilinen ya da kuşkulu malignitelerde PET-BT'den sağlanan bilgi; yalnız PET ya da BT'den elde edilen veya ayrı ayrı çekilip yan yana değerlendirilen bilgiden klinik olarak daha yararlıdır(87).

Gündelik kullanımda FDG tutulumu sıklıkla standart tutulum değeri (SUV) belirlenerek sayısallaştırılmaktadır. SUV belirli bir zamanda tümör dokusundaki aktivite yoğunluğunun enjekte edilen doza ve sıklıkla hasta ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan bir değerdir. (Şekil1) Bu değer

aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre normalize edilerek de hesaplanabilir (88).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltilmesi yapılmış aktivite miktarı (kBq) / doku hacmi (ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosu (g)}}$$

Şekil 1. Standart Tutulum Değeri

Lezyondaki en yüksek SUV tutulumu SUVmax olarak tanımlanır. SUVmean ise tümör genelinden alınan ortalama SUV değeridir. Son zamanlarda tümör metabolik yükünü göstermek amacı ile sayısal analizde total lezyon glikolizi (TLG) ve metabolik tümör volümü (MTV) kullanılmaktadır. Bu sayısal değerlerin hesaplanması sırasında tümörün sınırlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu işlem operatör tarafından manuel olarak yapılabileceği gibi, belirli bir eşik değeri seçilerek (SUVmax değerinin %50'si önerilmektedir) yazılım yardımı ile otomatik olarak da gerçekleştirilebilir. MTV, metabolik olarak aktif tümör volümünü gösterir. TLG ise MTV ve SUVmean değerlerinin çarpımına eşittir(89).

3.MATERYAL- METOD

3.1. Hasta grubu seçimi:

2000-2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran sarkom tanılı 27 yumuşak doku sarkomlu, 18 kemik sarkomlu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların histopatolojik, klinik ve görüntüleme sonuçları kaydedilmiştir.

Histopatolojik olarak GÜTF Hastanesi Patoloji A.B.D. 'da sarkom tanısı konulmuş ve evreleme amacı ile GÜTF Hastanesi Nükleer Tıp A.B.D. 'da PET-BT çekirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.F18-FDG PET- BT öncesi lezyona yönelik kemoterapi veya radyoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma ile ilgili olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.2. PET- BT Prosedürü

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokole hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 160 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery ST PET- BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90

41 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin aksiyel spatiyal rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

Araştırmamızda tüm F18-FDG PET/BT görüntülerinin görsel ve sayısal analizleri PET/BT görüntüleme konusunda deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmıştır. F18-FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde SUVmaks, SULmax değerleri kullanılmıştır. Hesaplamalar Advantage iş istasyonunda (AW4.4 - GE HealthCare) yürütülmüştür.

3.3. Çalışmanın İstatiksel Analizi

Veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilerek sürekli değişkenler için t-testi ve ANOVA ile analiz yapıldı. ANOVA ile analiz normal dağılım varlığında yapıldı; sürekli değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gözlenmediği durumda ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Spearman' s analizi) kullanıldı. Tümör grade' in, 18F- FDG tutulumunun sağkalım üzerine etkisi Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Tümör grade ile SUVmax değeri arasında anlamlı eşik değer ve

bu değere ait sensitivite ve spesifite belirlenirken ROC curve analizi kullanıldı.

İstatiksel anlamlılık bakımından eşik değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada 27 yumuşak doku sarkomlu, 18 kemik sarkomlu olmak üzere toplam 45 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanı yaşları 16 ile 86 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş 46' dir. Çalışmaya alınan hastaların % 13' ü <20, % 22' si 20- 34, % 11' i 35- 44, %16'sı 45-54, %27'si 55- 64, % 9'u 65- 74, % 2' si ≥75 yaşındadır.

Hastaların 24'ü (% 53) erkek, 21'si (% 47) kadın olarak saptanmıştır. Tümör yerleşimi 11 (% 24) alt ekstremité, 4 (% 9) üst ekstremité, 8 (% 18) abdomen, 10 (% 22) toraks, 6 (% 13) pelvis, 6 (% 13) baş boyun olarak görülmüştür. Tanı anında 7 (% 16) hasta metastatiktir. İzlemde 22 (% 49) hastada metastaz gelişmiştir. İzole akciğer metastazı 12 (% 27) hastada görülürken, 1 hastada akciğer ile birlikte kranial (% 2), 3 hastada karaciğer metastazı (% 7) görülmüştür.

Histolojik alttiplerine göre bakıldığında 7 (%16) Ewing sarkom, 3 (% 7)kaposi sarkom ,4 (% 9) GIST, 4 (% 9) osteosarkom, 4 (% 9) leiomyosarkom, 3 (% 7) kondrosarkom, 3 (% 7) dev hücreli tümör, 2 (% 4) stromal sarkom, 2 (% 4) liposarkom, 1 (% 2) alveolar rabdomyosarkom, 1 (% 2) sinovyal sarkom, 1 (% 2) anjiosarkom, 1(% 2) foliküler dentritik hücreli sarkom, 1 (% 2) epitelioid sarkom, 1 (% 2) pleomorfik sarkom, 1 (% 2) miyojenik sarkom, 1 (% 2) alveolar soft part sarkom, 1 (% 2) miyofibroblastik sarkom, 1 (% 2) embriyonel rabdomyosarkom, 1 (% 2) miksoid kondrosarkom olduğu saptanmıştır.

Tümör boyutu ortalama 6,2 cm iken; 25 (% 56) hastada ≤ 5 cm, 8 (% 18) hastada 6-9 cm, 12 (%27) hastada ≥10 cm olarak saptanmıştır. Hastaların 9' u (%)

20) düşük , 2 'si (% 4) orta, 34'ü (% 76) yüksek gradeli tümör olarak tanı almıştır. On (% 22) hasta evre 1 iken, 11 (% 25) hasta evre 2, 11 (%24) hasta evre 3, 13 (% 29) hasta evre 4' dür.

Hastaların 33 (% 73) tanesine kitle eksizyonu yapılmış, bunlardan 27' si (% 82) cerrahi sınır negatif, 6' sı (% 18) cerrahi sınır pozitif olarak saptanmıştır.

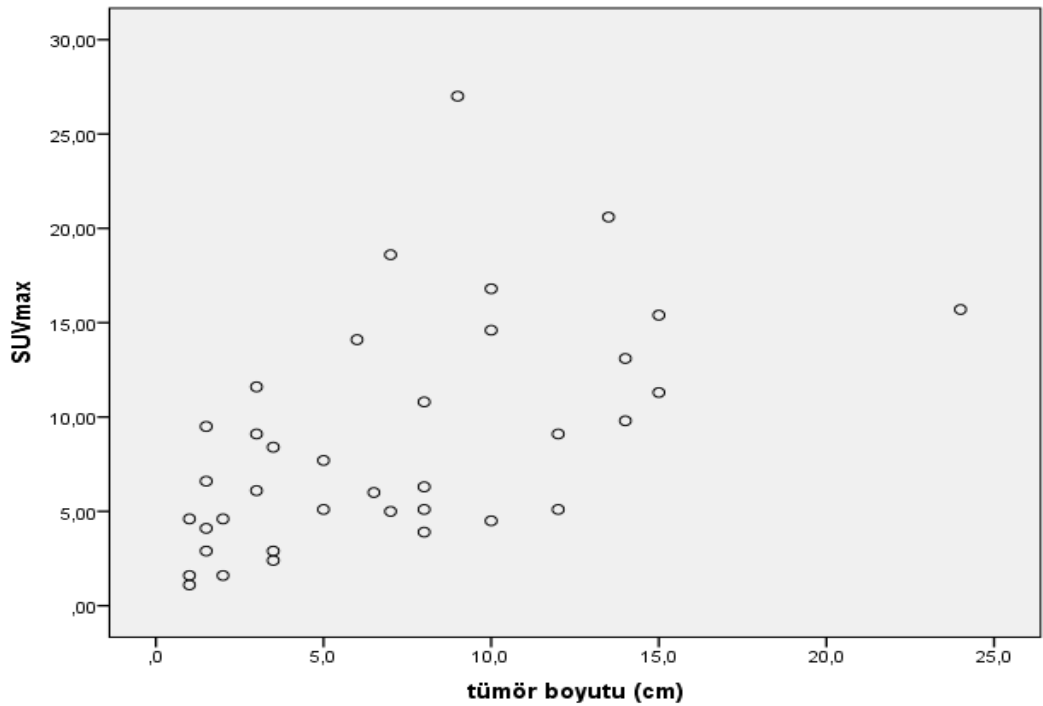
On yedi (%40) hastada küratif cerrahi yapılabilmektedir. Neoadjuvan tedavi 6 hastaya verilmiştir. Adjuvan kemoterapi 27 hastaya verilmiştir.

Tablo 12.Demografik Veriler

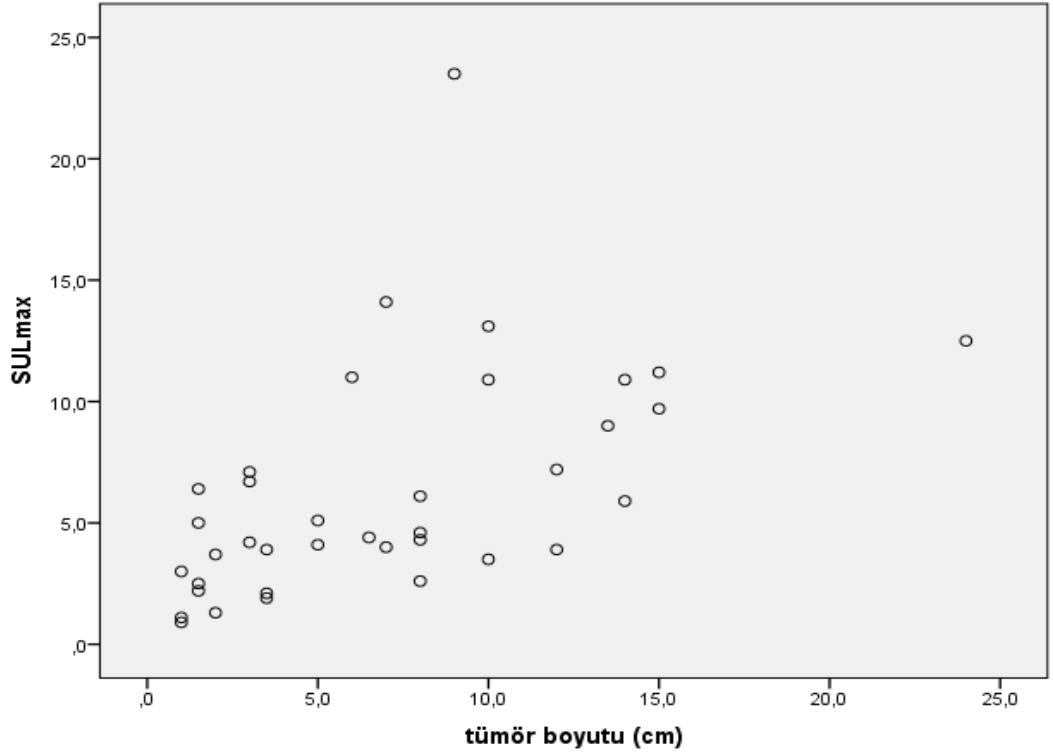
Demografik veriler	Sayı
<i>Hasta sayısı, n (%)</i>	45
Kadın	21 (% 47)
Erkek	24 (% 53)
<i>Tanı yaşı (ortanca)</i>	46 (16-86)
<i>Ortalama izlem süresi (ay)</i>	29 (0-130)
<i>Yerleşim yeri ,n (%)</i>	
Üst ekstremité	4 (% 9)
Alt ekstremité	11 (% 24)
Toraks	10 (% 22)
Abdomen	8 (% 18)
Baş - boyun	6 (% 13)
Pelvis	6 (% 13)
<i>Tümör boyutu, n (%)</i>	
≤ 5	25 (% 56)
6-9	8 (%18)
≥ 10	12 (%27)
<i>Histopatoloji, n</i>	
Yumuşak doku sarkomu	27
Kemik sarkomu	18
<i>Cerrahi sınır ,n</i>	
Pozitif	6
Negatif	27
<i>AJCC evre ,n</i>	
I	10
II	11
III	11
IV	13
<i>Adjuvan tedavi ,n</i>	
Kemoterapi	27
Radyoterapi	13

Hastaların PET-BT verileri incelendiğinde SUVmax tutulum düzeyleri 1,1 ile 32,8 arasında değişmekte olup medyan değer 6,8' dir. SULmax düzeyi teknik nedenlerden ötürü 7 hastada hesaplanamamıştır. Değerlendirilebilen hastalarda SULmax düzeyleri ise 0 ile 23,5 arasında değişmektedir ve medyan değer 4,7' dir.

Tümör çapı ile F18-FDG tutulumu beraber değerlendirildiğinde tümör boyutu arttıkça SUVmax tutulumunun arttığı görülmüştür. (Korelasyon katsayısı: 0,614) Benzer şekilde SULmax tutulumundaki artış da tümör çapı ile koreledir. (Korelasyon katsayısı: 0,628) (Şekil 2 ve 3)



Şekil 2. Tümör Boyutu İle Suvmax Arasındaki İlişki



Şekil 3. Tümör Boyutu İle Sulmax Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonu ile F18-FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Üst ekstremiteler, abdomen ve toraks tümörlerinde ortalama SUVmax tutulumu daha düşük görülmekle birlikte hasta sayısının az olmasına da bağlı olarak veriler istatistiksel olarak anlamlı değildir. (SUVmax için $p= 0,075$, SULmax için $p= 0,242$) (Tablo 13)

Tablo 13. Tümör Yerleşimi İle F18- FDG Tutulumu Arasındaki İlişki

Lokasyon		SUV_{max}	SUL_{max}
Alt ekstremité	Ortalama	10.3818	8.750
	Sayı	11	10
	Std. Deviasyon	7.96754	6.9177
	Ortanca	6.3000	5.9000
	Minimum	1.60	1.3
	Maksimum	27.00	23.5
Üst ekstremité	Ortalama	5.7500	4.200
	Sayı	4	4
	Std. Deviasyon	5.97467	4.5115
	Ortanca	3.4000	2.400
	Minimum	1.60	1.1
	Maksimum	14.60	10.9
Abdomen	Ortalama	5.2625	4.100
	Sayı	8	5
	Std. Deviasyon	2.89084	1.4160
	Ortanca	5.0500	4.100
	Minimum	1.90	2.1
	Maksimum	10.80	6.1
Toraks	Ortalama	6.1000	4.475
	Sayı	10	8
	Std. Deviasyon	4.51196	3.6015
	Ortanca	4.9000	4.750
	Minimum	1.10	.0
	Maksimum	15.40	11.2
Pelvis	Ortalama	16.0667	8.820
	Sayı	6	5
	Std. Deviasyon	9.69261	3.0898
	Ortanca	13.6000	9.700
	Minimum	4.50	3.5
	Maksimum	32.80	11.0
Baş Boyun	Ortalama	7.4000	4.817
	Sayı	6	6
	Std. Deviasyon	2.86007	1.8027
	Ortanca	7.5000	4.450
	Minimum	4.10	2.5
	Maksimum	11.60	7.1
Total	Mean	8.4689	6.147
	N	45	38
	Std. Deviation	6.835164	4.700704
	Ortanca	6.1000	4.500
	Minimum	1,10	.0
	Maksimum	32.80	23.5

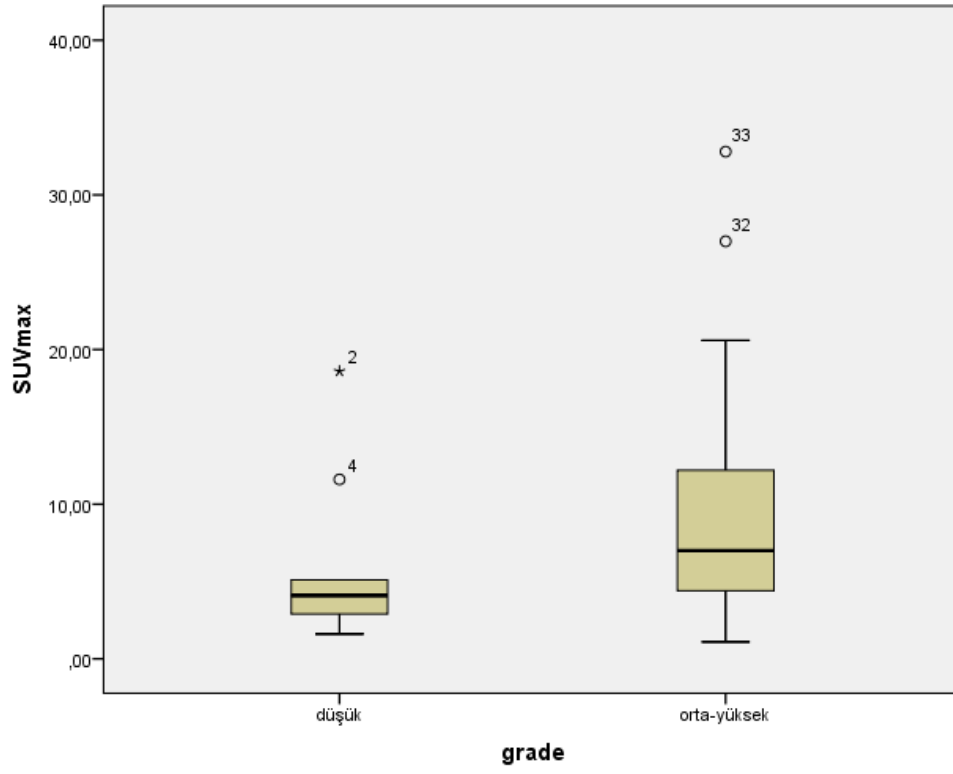
Histolojik grade ile lezyon F18-FDG tutulumu birlikte değerlendirildiğinde grade yükseldikçe tutulumun arttığı görülmekle birlikte bu hasta sayısının az olmasınabağı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Orta grade az sayıda hasta olması nedeni ile hastalar düşük ve orta- yüksek olarak iki sınıfa ayrılarak kıyaslanmıştır. Düşük gradeli grupta 9 hasta olup bunlardan 1 tanesi kemik sarkomu 8 tanesi ise yumuşak doku sarkomudur. Düşük gradeli grupta SUVmax tutulumu 1,6 ile 18,6 arasında değişmektedir. Medyan SUVmax değeri 4,1 olarak saptanmıştır. SULmax hesaplanabilen 8 hastada tutulum 1,1 ile 14,1 aralığında olup medyan SULmax 2,7 olarak bulunmuştur.

Yüksek gradeli gruba bakıldığında toplam 36 hasta olup 17 tanesi kemik sarkomu 19 tanesi ise yumuşak doku sarkomudur. Yüksek gradeli grupta SUVmax tutulumu 1,1 ile 32,8 arasında değişmiş olup medyan değer 7,0 olarak saptanmıştır. SULmax değerleri 0 ile 23,5 arasında saptanmış olup medyan değer 5,05 olarak gösterilmiştir. Hasta sayısının az olması nedeni ile bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,1$) Bununla birlikte SUVmax ve SULmax arasında grade yansıtması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 14) (Şekil 4-5)

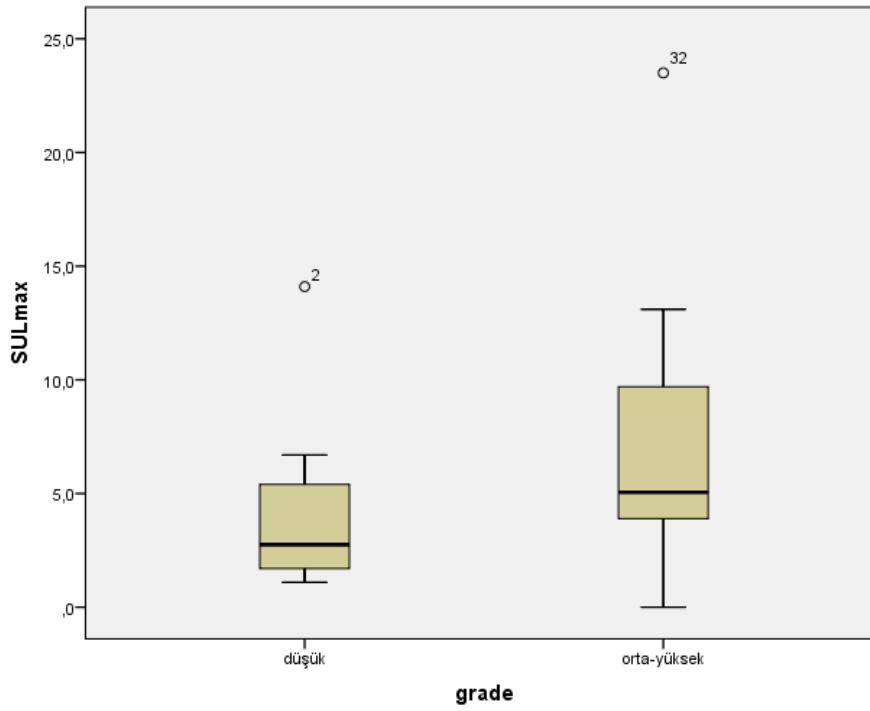
Tablo 14.Tümör Histolojik Grade İle Suvmax Ve Sulmax Arasındaki İlişki

		<i>SUVmax</i>	<i>SULmax</i>
Düşük	Ortalama	5.9444	4.363
	Sayı	9	8
	Std. Deviasyon	5.60761	4.3230
	Ortanca	4.1000	2.750
	Minimum	1.60	1.1
	Maksimum	18.60	14.1
orta-yüksek	Ortalama	9.1000	6.623
	Sayı	36	30
	Std. Deviasyon	7.03542	4.7506
	Ortanca	7.0000	5.050
	Minimum	1.10	.0
	Maksimum	32.80	23.5
Total	Ortalama	8.4689	6.147
	Sayı	45	38
	Std. Deviasyon	6.83516	4.7007
	Ortanca	6.1000	4.500
	Minimum	1.10	.0
	Maksimum	32.80	23.5

(*SUVmax* $p= 0.103$ Exact Sig.: 0.104^b , *SULmax* $p=0.100$ Exact Sig.: 0.104^b)



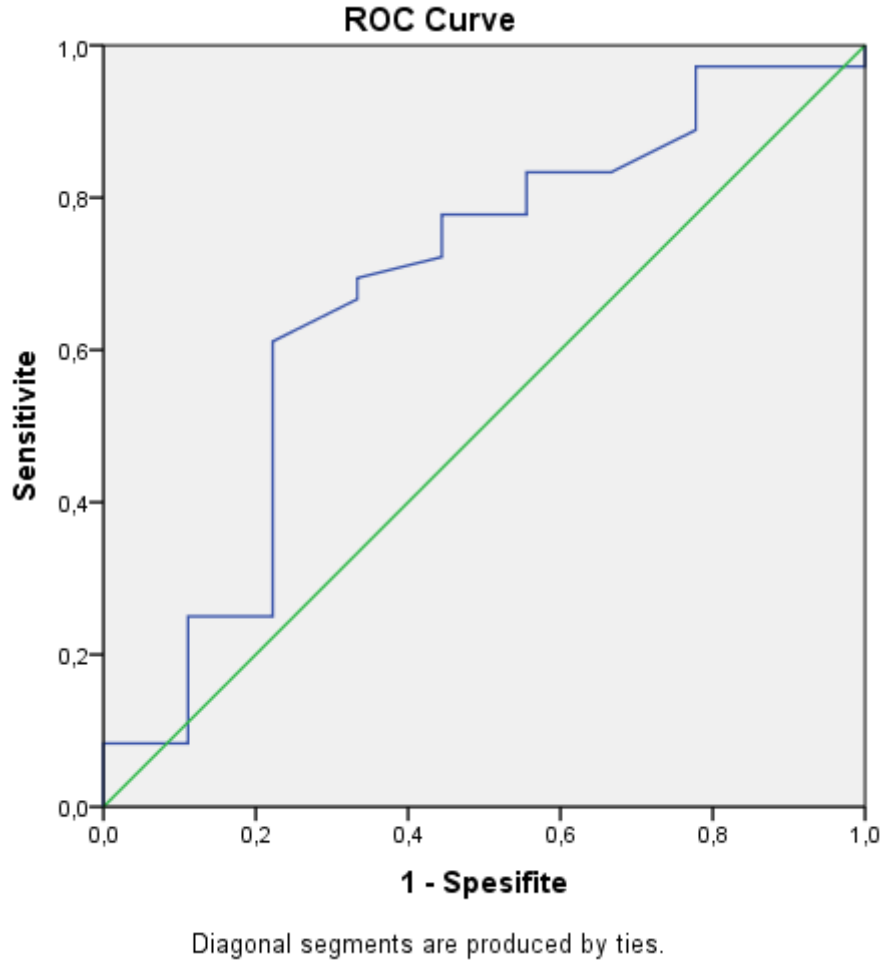
Şekil 4. Tümör Histolojik Grade İle Suvmax Değeri Arasındaki İlişki



Şekil 5. Tümör Histolojik Grade İle Sulmax Değeri Arasındaki İlişki

Tümör histolojik tipine göre değerlendirme yapıldığında yüksek gradeli hastalar arasında kemik sarkomu ve yumuşak doku sarkomu arasında SUVmax değeri açısından fark saptanmıştır ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0 ,827). Yüksek gradeli yumuşak doku sarkomlarında medyan SUVmax değeri 7,4 iken kemik sarkomlarında medyan SUVmax değeri 6,0 olarak saptanmıştır. Düşük gradeli hasta grubunda bir tane kemik sarkomu olup SUVmax değeri 18,6 olarak hesaplanmıştır. Tek hasta olması ve beklenenden yüksek 18F- FDG tutulumu olması nedeni ile bu veri anlamlı değildir. Düşük gradeli yumuşak doku sarkomu hastalarda ise medyan SUVmax değeri 3,19 olarak saptanmıştır.

Yüksek gradeli lezyonlarda 18F- FDG tutulumunun daha yüksek olması beklenmektedir. Bununla birlikte ROC curve analizi ile histolojik grade ile lezyona ait SUVmax değeri kıyaslandığında SUVmax değeri 5,5 ve üzerinde olduğu durumlarda PET-BT ile yüksek grade saptanmasında sensitivite % 61 spesifite % 78 olarak bulunmuştur. (AUC: 0,677) (Şekil 6)



Şekil 6. Tümör Histolojik Grade İle Lezyon Suvmax İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların izlem boyunca 16 tanesinin ex olduğu görülmüştür. Bu hastaların hepsi orta- yüksek gradeli gruba dahildir. Düşük gradeli gruptaki hiç bir hasta izlem boyunca ex olmamıştır. Hastaların ortalama izlem süresi 29 ay olup, medyan izlem süresi 18 (0- 130) aydır. Kaplan- Meier yöntemi ile genel sağkalıma bakıldığında tüm grupta medyan sağkalım $62 \pm 18,786$ (25,251 - 98,785) ay olarak saptanmıştır. (Tablo 15) Düşük gradeli hasta grubunda hiç ölüm olmaması nedeni ile grup dağılımı eşit bulunmamıştır, bu nedenle veri istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p= 0,135$) Orta- yüksek gradeli

grup ele alındığında ise medyan sağkalım $46 \pm 22,557$ (1,788- 90,212) ay olarak saptanmıştır. (Tablo 16)

Tablo 15. Tüm Hastalar Üzerinden Genel Sağkalım Analizi

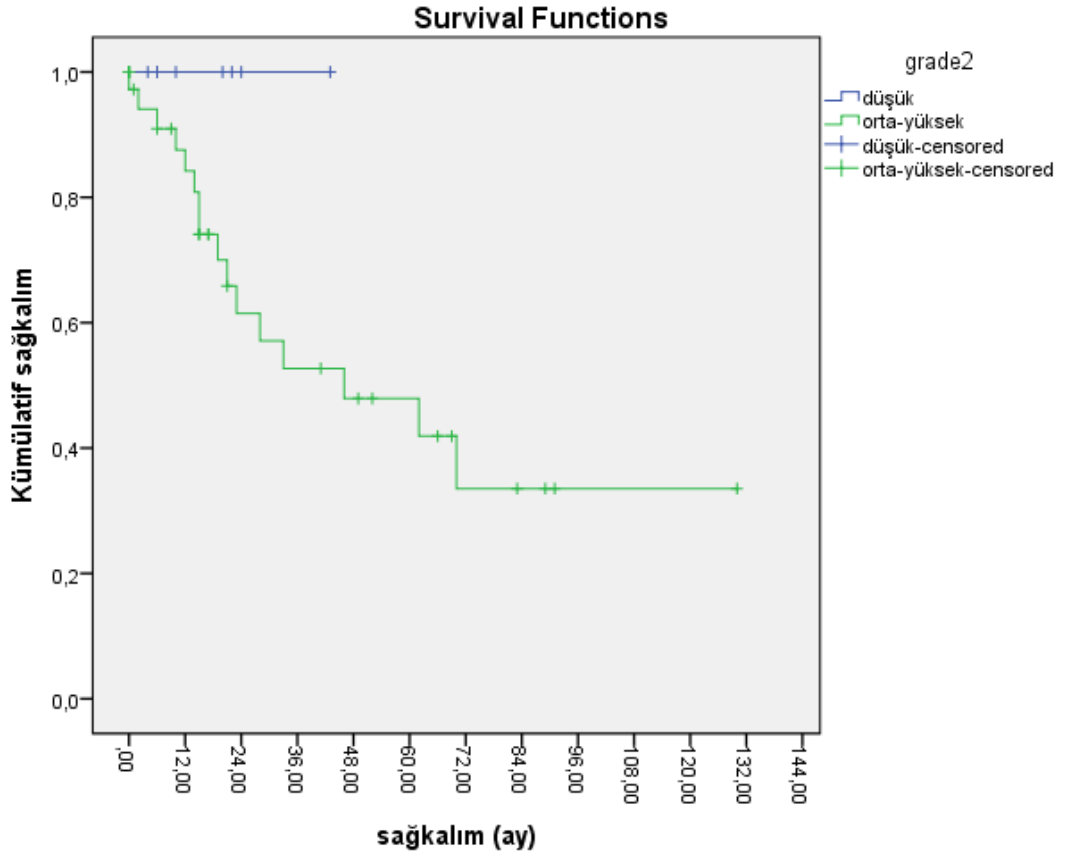
Mean*				Medyan			
Tahmini	Std. Sapma	95% Confidence Interval		Tahmini	Std. Sapma	95% Confidence Interval	
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
67.740	10.616	46.934	88.547	62.000	18.768	25.215	98.785

Tablo 16. Orta- Yüksek Gradeli Hasta Grubunda Genel Sağkalım Analizi

Mean*				Median			
Tahmini	Std. Sapma	95% Confidence Interval		Tahmini	Std. sapma	95% Confidence Interval	
		Interval				Interval	
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
63.191	10.677	42.265	84.118	46.000	22.557	1.788	90.212

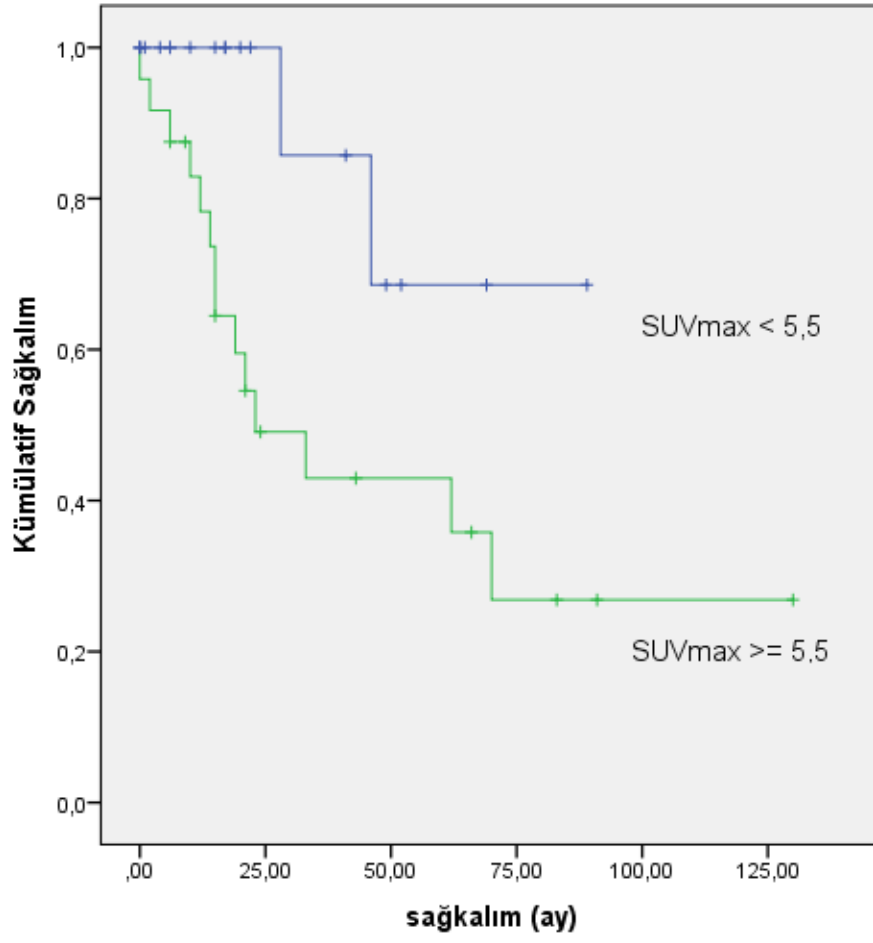
*Sağkalım aralığının geniş olması tahmini değeri sınırlamaktadır.

Bir yıllık tahmini sağkalım oranı $\% 86 \pm \% 5,6$; 2 yıllık tahmini sağkalım oranı ise $\% 66 \pm \% 8,5$ olarak saptanmıştır. (Şekil 7)



Şekil 7. Sağkalım Analizi

Tümör SUVmax tutulumunun sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmek istenmiş, bu amaçla hastalar SUVmax değeri eşik değer olarak belirlenen 5,5' dan küçük ve büyük olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. SUVmax değeri 5,5' un altında olan hastalarda genel sağkalım SUVmax $\geq$ 5,5 olan hasta grubuna göre belirgin olarak artmıştır ($p=0,02$) . (Şekil 8)



Şekil 8. Lezyon SUVmax değerinin sağkalım üzerine etkisi

Tablo17. SUVmax değerine göre hastaların demografik verileri

Demografik veriler SUVmax	Sayı <5,5	≥5,5
<i>Hasta sayısı, n (%)</i>	21	24
Kadın	9 (% 43)	12(%50)
Erkek	12 (% 57)	12(%50)
<i>Tanı yaşı (ortanca)</i>	45,1 (18-73)	45,5(16-86)
<i>Yerleşim yeri ,n (%)</i>		
Üst ekstremité	3 (% 14)	1(%4)
Alt ekstremité	5 (% 24)	6(%25)
Toraks	5 (% 24)	5(%21)
Abdomen	5 (% 24)	3(%12)
Baş - boyun	2 (% 9)	4(%17)
Pelvis	1 (% 5)	5(%21)
<i>Tümör boyutu, n (%)</i>		
≤ 5	14 (% 67)	7(%29)
6-9	5 (%24)	6(%25)
≥ 10	2 (%9)	9(%37)
<i>Histopatoloji, n</i>		
Yumuşak doku sarkomu	13	14
Kemik sarkomu	8	10
<i>Cerrahi sınır ,n</i>		
Pozitif	4	2
Negatif	14	13
<i>AJCC evre ,n</i>		
I	7	3
II	7	4
III	3	8
IV	4	9
<i>Adjuvan tedavi ,n</i>		
Kemoterapi	9	18
Radyoterapi	5	8

Hastaların tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumda gruptaki hasta sayısının az olması da rol oynamaktadır. (Tablo 18)

Tablo 18. Primer tümör lokalizasyonuna göre sağkalım

Lokalizasyon	Ortalama sağkalım (%95 güven aralığı)	Medyan sağkalım(%95 güven aralığı)
alt ekstremit	47.8± 11,1 (26.0- 69.7)	33.0±16,7 (0,2-65,8)
üst ekstremit	21.0±0(21-21)	21.000
Abdomen	73.2±14,1 (45.5-100.8)	.
Toraks	102.2±17,4 (68.0-136.3)	.
Pelvis	18.3±2.2(13.9-22.7)	15.0±2.7(9.6-20.4)
baş boyun	48.6± 13.5(22.0-75.2)	46.0±32.1(0.0-108.9)
Genel	67.7±10.6(46.9-88.5)	62.0±18.7(25.2-98.7)

(P=0,169) *Sağkalım aralığının geniş olması tahmini değeri sınırlamaktadır.

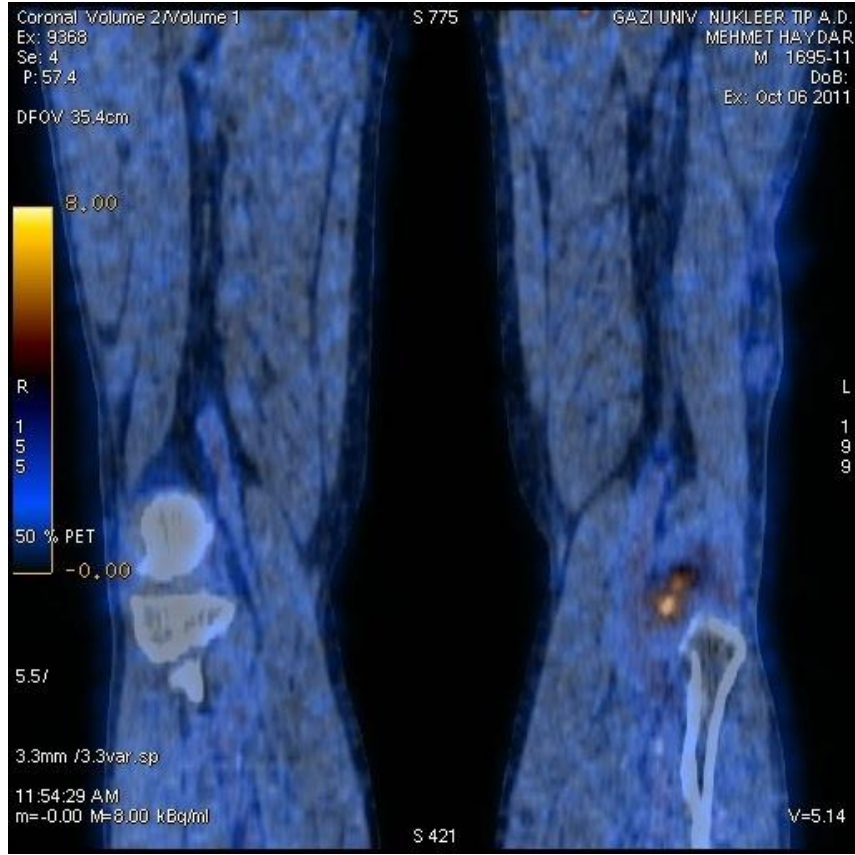
Lezyona ait F18- FDG tutulumu ile genel sağkalım Cox-Regression analizi ile kıyaslandığında SUVmax değerinde görülen her bir birim artışta ölüm riskinin 1,1 kat arttığı görülmüştür. (p= 0,02 ; HR: 1,076) Aynı değerlendirme SULmax değerine göre yapıldığında ölüm riski 1,1 kat artmakla birlikte SULmax ölçülebilen hasta sayısı daha az olduğu için istatistiksel anlamını kaybetmektedir. (p= 0,150) (Tablo 19)

Tablo19. Tümör SUVmax ve SULmax değeri ile sağkalım arasındaki ilişki

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>Df</i>	<i>P</i>	<i>hazard ratio</i>	<i>95,0% CI for Exp(B)</i>	
							<i>Alt</i>	<i>Üst</i>
<i>suvmax</i>	.074	.032	5.242	1	.022	1.076	1.011	1.146
<i>sulmax</i>	.074	.051	2.074	1	.150	1.076	.974	1.190



Şekil 9. Pelvik yerleşimli yüksek grade sinovyal sarkom tanılı kadın hasta. Primer lezyona ait SUVmax değeri: 20,6



Şekil 10. Alt ekstremitte yerleşimli düşük grade liposarkom tanılı erkek hasta.
Primer lezyona ait SUVmax değeri: 1,6

5.TARTIŞMAve SONUÇ

Sarkomlar erişkin grupta oldukça nadir görülmekle birlikte yaşamı tehdit eden tümörler olması nedeni ile önem arz etmektedir. AJCC sistemine göre evreleme diğer malignitelerde olduğu gibi sarkomlarda da hastalık prognozunun belirlenmesinde, yönetiminde öncelik teşkil etmektedir. Sarkomların evrenmesinde diğer kanserlerden farklı olarak histolojik grade de önemli bir rol oynamaktadır(90) .

Hastalık prognozunun belirlenmesinde de yine histolojik tip ve grade oldukça önemli role sahiptir. Tanı konulmasında patoloğun deneyimi çok önemlidir. Sarkomların heterojen karakterde tümörler olması nedeni ile özellikle biyopsi materyali yeterli değilse patolojik tanı konulması zorlaşmaktadır. Patoloji sonucu tümör karakterini yeterince yansıtamayabilir. Bu durumlarda ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sarkom tanılı hastaların incelenmesinde PET- BT' nin giderek artan kullanımı mevcuttur. Tanı konulmasında, histolojik grade belirlenmesinde, evrelemede, rekürrenslerin saptanmasında, tedavi yanıtının belirlenmesinde ve prognoz tayininde rolü bulunmaktadır.

Bu çalışmada 18 kemik sarkomu, 27 yumuşak doku sarkomu olmak üzere toplam 45 sarkom tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Kemik sarkomlu hastalar içerisinde osteosarkom ve kondrosarkomun daha sık görülmesi beklenirken çalışmaya alınan hastalar içerisinde Ewing sarkomlu hasta oranı (%16) daha fazla saptanmıştır (15).

Çalışmaya alınan hastaların % 54' ü 45 yaş ve üzerinde olup beklenenden daha fazla genç hasta vardır. Bu durumda genelde daha genç popülasyonda görülen Ewing sarkom ve osteosarkom tanılı hasta sayısının fazla olmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

Tümör yerleşimi beklenildiği gibi çoğunlukla ekstremitelerde (% 33) saptanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında (% 56) tümör boyutu 5 cm'den küçükken % 27 hastada ise 10 cm'den büyük saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların tümör boyutu arttıkça 18F -FDG tutulumunun arttığı görülmüştür (Korelasyon katsayısı: 0,6). Fare sarkom modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada tümör boyutu arttıkça 18F -FDG tutulumunun arttığı görülmekle birlikte, yumuşak doku sarkomlarını kapsayan bir başka çalışmada tümör boyutu ile lezyona ait SUVmax değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (91,92).

Histolojik grade belirlenmesinde mitotik indeks ve nekroz önemli role sahip olsa da, histolojik tip/alt tip de yön gösterici olmaktadır. Ewing sarkomu, alveolar rabdomyosarkom gibi bazı sarkomlar yüksek gradeli; miksoid liposarkomlar ve iyi diferansiye liposarkomlar ise düşük gradeli kabul edilmektedir. Bununla birlikte liposarkomlar ve leiomyosarkomlar geniş spektrumlu davranış paterni izlemektedir. Histolojik tip, grade belirlenmesinde önemliyken tümör 18F-FDG tutulumuna etkisi kesin değildir.

PET- BT görüntülemenin sarkom değerlendirmesinde rolünü değerlendiren ilk çalışma, Kern ve arkadaşlarının 4 yumuşak doku sarkomu ve 1 kemik sarkomu tanılı olmak üzere toplam 5 hastayı içeren araştırmasıdır. Çalışma sonucunda tümör SUV tutulumu ile histolojik grade korele saptanmıştır. 1988

yılında yapılan bu çalışma yumuşak doku ve kemik sarkomlu hastaların takibinde PET- BT' nin önemine dikkat çekmiştir(5) . İlerleyen dönemlerde konu ile ilgili çalışmaların devamı gelmiştir.

Retrospektif olarak 209 hastanın incelendiği bir çalışmada kemik sarkomları ile yumuşak doku sarkomları arasında tümör 18F- FDG tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (10). Yumuşak doku sarkomları içerisinde yapılan bir başka çalışmada histolojik subgruplar incelendiğinde liposarkomlarda grade arttıkça 18F- FDG tutulumunun arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada düşük tümör sellüleritesi ile karakterize miksoid liposarkomların, genelde daha düşük SUVmax tutulumu ile gittiği; bununla birlikte agresif seyretmesi beklenen malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde yüksek metabolik aktivite ve buna bağlı yüksek SUVmax tutulumu olduğu görülmüştür (93).

Çalışmamızda hastalar histolojik olarak yumuşak doku ve kemik sarkomu olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada yüksek grade grupta değerlendirilen 36 hastadan 17 tanesi kemik sarkomu 19 tanesi ise yumuşak doku sarkomu olarak saptanmıştır. Yüksek gradeli tümörlerde medyan SUVmax değeri kemik sarkomlarında 6,0 iken yumuşak doku sarkomlarında 7,4 olarak saptanmıştır. Ancak bu değerler hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0,827$) . Düşük gradeli hastalar incelenmek istediğinde kemik sarkomlarında sadece bir hasta olması ve düşük gradeli olmasına rağmen çok yüksek SUVmax tutulumu (18, 6) olması nedeni ile yanıltıcı olacağı için kıyaslama yapılamamıştır. Düşük gradeli yumuşak doku sarkomlarında medyan SUVmax değeri 3,7 olarak saptanmıştır. Yumuşak doku ve kemik sarkomları,

hasta sayısının az olması nedeni ile kendi içlerinde histolojik alt tiplere ayrılıp kıyaslanamamıştır.

Histopatolojik olarak belirlenen tümör grade'in hastalık prognozunu ve sağkalımı predikte ettiği bilinmektedir (94,95). Histolojik grade bir üst dereceye çıktığında riskin % 80 arttığı (HR:1,84 - 1,91), sağkalımın belirgin azaldığı yumuşak doku ve kemik sarkomlarını kapsayan retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir (10). SEER veritabanına kayıtlı (1991- 2010 yılları arasında) 15,382 erişkin ekstremitte yumuşak doku sarkomu tanılı hastayı kapsayan bir başka analizde de grade arttıkça sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir(96). Bu çalışmaya dahil hastaların 9 tanesi düşük grade, 2 tanesi orta grade, 34 tanesi ise yüksek grade olarak saptanmıştır. Orta grade, hasta sayısının az olması nedeni ile yüksek grade hasta grubuna dahil edilmiştir. Hastaların evresine bakıldığında yaklaşık olarak eşit bir dağılım gözlenmiştir. (% 22 hasta evre 1, % 25 hasta evre 2, % 24 hasta evre 3, % 29 hasta evre 4)

Tümöre ait 18F- FDG tutulumu ile histolojik grade arasındaki ilişkinin çeşitli kanser gruplarında korele olduğu gözlenmektedir. Literatürde özellikle lenfomalarla ilgili pek çok çalışma mevcuttur (97). Sarkomlarda da benzer şekilde grade ile tümör metabolik aktivitesini kıyaslayan çalışmalar giderek artmaktadır. Sarkomlarda grade ile 18F- FDG tutulumu arasındaki ilişkiyi değerlendiren iki meta-analizde 18F- FDG tutulumunun düşük ve yüksek grade tümör ayırımında faydalı olabileceği gösterilmiştir (9,98). Bununla birlikte sadece yumuşak doku sarkomlarını ele alan bir subgrup analizde düşük ve yüksek grade gruplarda 18F- FDG tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır(98)

Bu çalışmada yüksek gradeli grupta medyan SUVmax değeri 7,0; medyan SULmax değeri 5,0 iken; düşük gradeli grupta medyan SUVmax değeri 4,1; medyan SULmax değeri 2,7 olarak saptanmıştır. Yüksek gradeli grupta 18F- FDG tutulumu beklendiği üzere daha yüksek olduğu görülmüştür ancak hasta sayısının az olması nedeni ile veriler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,1). Bununla birlikte SUVmax ve SULmax arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yumuşak doku sarkomlu 102 hastanın incelendiği bir çalışmada grade 1 hastalarda ortalama SUVmax değeri $4,2 \pm 1,8$ (1,9 - 8,0), grade 2 hastalarda $10,0 \pm 7,1$ (1,0 -29,5) , grade 3 hastalarda $14,5 \pm 10,8$ (2,2- 52,5) olarak gösterilmiştir (93). Düşük gradeli hastalarda saptanan ortalama değer çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer olmakla birlikte yüksek gradeli grupta SUV tutulumu çalışmamıza dahil hastalarda daha düşük saptanmıştır.

Yumuşak doku sarkomlu 35 hastayı kapsayan bir başka çalışmada medyan SUVmax değeri düşük gradeli grupta 1,3; orta gradeli grupta 2,7; yüksek gradeli grupta ise 4,5 olarak saptanmıştır. Çalışmada aynı zamanda benign lezyonlar ile skar dokusunda yüksek ve orta grade lezyonlar arasında 18F- FDG tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup bu fark düşük gradeli lezyonlar ile benign lezyonlar arasında net gösterilememiştir (91). Primer kemik lezyonuna sahip 102 hastayı içeren bir çalışmada ise yüksek gradeli kemik sarkomları ile düşük gradeli hastalar arasında anlamlı fark saptanmışken, agresif benign tümörlü hastalar ile yüksek gradeli hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(99).

Tümör 18F- FDG tutulumu histolojik grade belirlenmesinde tek başına belirleyici olmamakla birlikte düşük- yüksek grade ayrımında yol gösterici olmaktadır(9,98). Yapılan çalışmalarda grade arttıkça tümör 18F- FDG tutulumunda artış olduğunun gösterilmesinin yanısıra grade ayrımını sağlayacak eşik SUV değeri belirlenmeye çalışılmıştır. Böylelikle histolojik grade belirlenmesinde patolojiyi destekleyecek veriler sağlanabilecektir. Folpe ve arkadaşlarının yaptığı, yumuşak doku ve kemik sarkomlu geniş bir hasta grubunu içeren çalışmada SUVmax değeri 7,5' in üzerinde olan hastaların % 93' ü yüksek grade saptanırken, yüksek gradeli tümörlerin sadece % 42 'sinde SUVmax değeri 7,5' dan yüksek saptanmıştır (6). Kemik ve yumuşak doku sarkomlu 212 hasta üzerinde yapılan bir derlemede ise düşük- yüksek grade tümör ayrımında eşik değer 6,5 olarak saptanmıştır(100). Yumuşak doku sarkomlu bir hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada SUVmax değerinin 6,6 'nın üzerinde olmasının yüksek grade tümörü predikte ettiği gösterilmiştir (Sensitivite: %71, spesifite: % 93, AUC: 0,83)(93). Bizim çalışmamızda SUVmax 5,5 değeri düşük ile yüksek grade ayrımında en uygun eşik değer olarak kabul edilmiştir (Sensitivite % 61, spesifite % 78, AUC: 0,677).

Folpe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik grade' in yanısıra tümör sellüleritesi, proliferatif aktivitesi, mitotik indeks gibi diğer patolojik belirteçler de tümör 18F- FDG tutulumu ile kıyaslanmıştır. Grade ile SUV değerinin korele olmasının yanı sıra Ki-67 indeksi ve mitotik aktivite artışı ile birlikte lezyon 18F- FDG tutulumunun da arttığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. P53 overekspresyonu ve hipersüllelerite varlığında da tümör SUV

değerinin arttığı izlenmiştir (6). Bu çalışmada değerlendirilmemiş olmakla birlikte tümör nekrozu da grade belirlenmesinde rol oynamaktadır. Nekroz varlığı lezyon santralinde metabolik aktivitede azalma ve buna bağlı olarak nekrotik bölgelerde daha düşük 18F- FDG tutulumu ile kendini gösterir(101). Hong S. ve arkadaşlarının yaptıkları yumuşak doku sarkomu tanılı 55 hastayı içeren bir başka çalışmada SUVmax değeri lezyondaki en yüksek tutulum gösteren alanı yansıttığı için nekrotik alanlardan çok etkilenmemiştir; ancak MTV, TLG, SUVavg (average) değerlerinde azalma saptanmıştır(13). Benzer histolojik parametrelerin bizim çalışmamızda da değerlendirilmesi planlanmış ancak patoloji verilerinin yetersiz olması nedeni ile analize alınamamıştır.

Histolojik grade sarkomlar için prognostik bir belirteçtir. Yüksek grade tümörlerde genel sağkalımın daha kısa olduğu bilinmektedir(38). Bu çalışma grubunda 16 hasta ex olmuştur. Bu hastaların hepsi yüksek gradeli gruba dahildir. Tüm hastalara bakıldığında medyan sağkalım 62 ay iken yüksek gradeli grupta medyan sağkalım 46 ay olarak saptanmıştır. Düşük gradeli grupta hiç ex olan hasta olmaması nedeni ile düşük gradeli ve yüksek gradeli gruplar arasında genel sağkalım açısından kıyaslama yapılamamıştır. Ancak yüksek gradeli sarkomların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir(23).

Grade ile tümör glikolitik fenotipi arasındaki korelasyona bağlı olarak lezyon SUV tutulumunun hastalık prognozunu göstermesi beklenmektedir(102). Tümör yönetiminde prognoz tayini çok önemlidir. Lezyona ait 18F-FDG tutulumunun grade belirlenmesinde rol oynaması aynı zamanda prognoz açısından da fikir verdiğini göstermektedir. Primer tümöre ait SUVmax

değerinin sağkalımı predikte ettiği, yüksek SUV tutulumunun kötü prognostik olduğu önceki çalışmalarda da desteklenmiştir(103) . Çalışmamızda düşük ve yüksek grade ayrımında eşik olarak saptanan SUVmax 5,5 değerinin altındaki ve üstündeki hastaların genel sağkalımı kıyaslandığında $SUV_{max} \geq 5,5$ olan hasta grubunda sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,02$). Yumuşak doku sarkomlu 55 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir değerlendirmede lezyon SUVmax değeri 7,2' den büyük olan hastalarda sağkalımda anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,001$) (13) . Primer tümör SUVmax değerinin sağkalımla ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada (28 kemik sarkomu, 40 yumuşak doku sarkomu) medyan SUVmax değeri 10 olarak belirlenmiştir. Hastalar bu değere göre iki sınıfa ayrıldığında sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmış, SUVmax değeri 10'dan büyük olan hastalarda sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğu saptanmıştır (103) .

PET-BT kanser alanında oldukça yön gösterici bir görüntüleme yöntemidir. Tümör metabolik aktivitesini göstermesi PET-BT' yi diğer görüntüleme yöntemlerinden ayırmaktadır. Sarkomlarda da tanı ve takipte önemli bir yere sahiptir. Sıklıkla kullanılan SUVmax değeri sağkalımı öngörmesi bakımından önemli bir prognostik faktördür. Ancak SUVmax değerinin tümör metabolik yükünün tamamını yansıtmaması, lezyonun sadece en aktif kısmını göstermesi ve tek noktayı yansıtmaması kısıtlayıcı olmaktadır(13). Sarkomların heterojen yapısı da göz önüne alındığında bu durum tümörün genel karakterinin yansıtılmasında eksikliğe yol açabilmektedir(104)

Metabolik tümör volumü (MTV), total lezyon glikolizi (TLG), ortalama SUV değeri (SUVmean) SUVmax değerinin bu eksiğini kompanse etmektedir. Buna bağılı olarak volüm bazlı parametrelerin de prognostik değerinin araştırılması farklı çalışmalara ilham vermiştir. Total lezyon glikolizinin ve metabolik tümör volümünün tümör SUVmax değeri ile birlikte incelendiğı, 66 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada her üç verinin de hastalık progresyonu yansıttığı, prognostik faktör olduğı gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, tanı anında metastatik hastalıktan sonra progresyonu gösteren ikinci faktör TLG olarak saptanmıştır. ROC curve analizine göre prognozu yansıtması açısından saptanan eşik değeri MTV, TLG ve SUVmax için ; 40, 250 ve 6 olarak saptanmıştır. Bu değerlerin üstünde tümör karakterine sahip bireylerde sağkalımın anlamlı olarak kısaldığı görülmüştür(104). Bu çalışmada TLG prognozu yansıtma açısından daha iyi bir belirteç olarak saptansa da diğer çalışmalarda SUVmax daha iyi bir prediktör olarak gösterilmiştir (105) .

Bununla birlikte Hong ve arkadaşlarının yaptığı 55 yumuşak doku sarkomu tanılı hastayı içeren retrospektif bir çalışmada primer tümöre ait SUVmax değeri prognozu yansıtmaktayken, MTV ve TLG değeri iyi birer prognostik belirteç olarak bulunmamıştır (13).

SUVmax değerinin tümör genelini yansıtmadığı gibi MTV değeri de tümörün metabolik olarak en aktif olduğı bölgeyi yansıtmamaktadır. Bu durum da MTV kullanımını kısıtlamaktadır. TLG hem metabolik aktiviteyi hem de volümü yansıtması açısından daha çok tercih edilmektedir (106).

Bu çalışmaya başlanırken hastalara ait SUVmean, TLG, MTV değerlerinin de istatistiksel analize alınması planlanmıştır ancak yeterli sayıda hastada bu sonuçlara ulaşamadığı için veriler analiz edilememiştir.

PET- BT' nin tedavi yanıtı değerlendirilmesinde de rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Benz ve arkadaşları kemik sarkomu tanılı 12 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası tümör SUVmax değerinde %60' dan fazla azalma olmasının histopatolojik tümör yanıtı ile korele olduğunu göstermişlerdir(107). Böylelikle PET-BT tedavi planı çizilmesinde, kemoterapiye dirençli grubun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması, çalışmaya dahil hasta sayısının az olması kısıtlayıcı olmaktadır. Sarkomların nadir görülen tümörler olması, kliniğimizde takipli sarkom tanılı hastaların hepsinin tanı anı patolojik değerlendirmesinin ve PET-BT görüntülemesinin G.Ü.T.F. Hastanesi' nde yapılmış olmaması hasta sayısını azaltmıştır. Bununla birlikte retrospektif değerlendirmeye bağlı olarak tüm hastaların MTV, TLG verilerine ulaşamamıştır. Konu ile ilgili daha etkin veriler sağlamak için geniş hasta katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma ile sarkom tanılı hastalarda tümör histopatolojik özellikleri ile metabolik aktivitesi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Heterojen yapıya sahip sarkomlarda patolojik örnekleme her zaman yeterli olmayabilir. Biyopsi materyalinin yetersiz olması, metabolik olarak aktif bölgeden alınmamış olması tanıyı yanlış yönlendirebilir. Tümör metabolik karakteri hakkında fikir veren PET-BT görüntülemenin tanı aşamasında yön gösterici olacağı

düşünülmektedir. Tanı aşamasına ilave olarak hastalık prognozunun belirlenmesinde de tümör 18F- FDG tutulumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Histolojik grade arttıkça tümör 18F- FDG tutulumun artması, benzer şekilde tümör SUVmax değeri daha yüksek olan bireylerde genel sağkalımın daha az olması bu fikri desteklemektedir.

6. ÖZET

Kayacan E. Sarkom tanılı hastalarda tanı anındaki PET- BT görüntülemenin prognostik öngörü değerinin araştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015

Bu çalışma sarkom tanılı hastalarda PET- BT görüntülemenin primer tümör karakteri ile de kıyaslanarak prognostik değerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmada 2000-2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran sarkom tanılı 27 yumuşak doku sarkomlu, 18 kemik sarkomlu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanı anındaki klinik bilgileri, histopatolojik özellikleri, PET-BT görüntüleme sonucu elde edilen sayısal verileri incelenmiştir. Tümör çapı, histolojik tipi, histolojik grade, SUVmax ve SULmax değeri kıyaslanmış; sağkalım üzerine etkisi analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil hastaların SUVmax tutulum düzeyleri 1,1 ile 32,8 arasında değişmekte olup medyan değer 6,8' dir. Tümör çapı arttıkça SUV değerinin arttığı görülmüştür. hastalardan 9' u düşük grade iken 36 hasta yüksek grade saptanmıştır. Yüksek grade kemik sarkomları ile yumuşak doku sarkomlarında medyan SUVmax değerleri arasında fark görülmüştür ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Histolojik grade arttıkça tümör 18F- FDG tutulumunun arttığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte görülmüştür. SUVmax değeri 5,5' in üzerinde olan hastalar % 61 sensitivite ve % 78spesifite ile yüksek grade olarak saptanmıştır. Düşük gradeli hasta grubunda hiç ex olan hasta olmaması nedeni ile grade açısından sağkalım kıyaslaması yapılamamıştır ancak SUVmax 5,5' in üzerinde olan hastalarda sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak tümör histopatolojik özellikleri ile 18F- FDG tutulumu arasında ilişki olduğu, PET- BT görüntüleme ile elde edilen verilerin prognozu yansıttığı görülmüştür. Bununla birlikte hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeni ile konu ile ilgili daha geniş hasta grublu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sarkom, PET- BT, prognoz

7. SUMMARY

Kayacan E. Prognostic value of PET-CT scan at the time of diagnosis in sarcoma patients. Gazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Ankara, 2015

This study was conducted to investigate prognostic value of PET-CT scan by comparing primary tumor characteristic in patients diagnosed as sarcoma. In the study, we retrospectively reviewed 27 patients with soft tissue sarcoma and 18 patients with osseous sarcoma who presented to Medical Oncology Clinic of Gazi University Medicine School between 2000 and 2014. Clinical data at presentation, histopathological features, numeric data obtained from PET-CT scans were evaluated in all patients. Diameter, histological type and histological grade of tumor, SUVmax and SULmax values were compared and their influences on survival were analyzed.

Median SUVmax was 6.8 (range: 1.1-32.8) in the patients included. It was seen that SUVmax was increased by increasing tumor diameter. Nine patients had low-grade sarcoma while 36 had high-grade sarcoma. A significant difference was observed in median SUVmax value between high-grade osseous and soft tissue sarcomas but the difference was not statistical significant. It was found that 18F-FDG uptake was increased by histological grade but the increase didn't reach statistical significance. The patients with SUVmax value>5.5 were detected as high-grade sarcoma with a sensitivity of 61% and specificity of 78%. No comparison was performed regarding survival according to histological grade, as there was no death in low-grade sarcoma group; however, it was shown that there was significant decrease in survival among patients with SUVmax value>5.5.

In conclusion, it was seen that there is a correlation between 18F-FDG uptake and that data obtained from PET-CT scan reflect prognosis. However, there is a need for randomized, controlled studies with larger sample size on this topic as our study had limited sample size and retrospective design.

Key words: Sarcoma, PET- CT, prognosis

8. KAYNAKLAR

1. **Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition-Türkçe 610-617. 2013.**
2. *The Washington Manual of Oncology.Sixth Edition 384-397.*
3. **Benz MR1, Tchekmedyian N, Eilber FC, Federman N, Czernin J, Tap WD.** Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2009 Jul;21(4):345-51. doi: 10.1097/CCO.0b013e32832c95e2.
4. **Roh JL1, Kim JS, Kang BC, Cho KJ, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY.** Roh JL1, Kim JS, Kang BC, Ch Clinical significance of pretreatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in hypopharyngeal squamous cell carcinomas. *J Surg Oncol.* 2014 Aug 2. doi: 10.1002/jso. 372.
5. **Kern KA1, Brunetti A, Norton JA, Chang AE, Malawer M, Lack E, Finn RD, Rosenberg SA, Larson SM.** Kern KA1, Brunetti A, Norton JA, ChanMetabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. . *J Nucl Med.* 1988 Feb;29(2):181-6.
6. **Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, et al.** (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. . *Clin Cancer Res.* 2000; 6:1279–1287.
7. **Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, et al.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a noninvasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med.* 1999; 26:599–605.
8. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. *J Nucl Med.* 2000; 41:1695–1701.
9. **Ioannidis JP, Lau J.** 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med .* 2003; 44:717–724.
10. **Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, et al.** Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1149–1154.
11. **Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al.** [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. . *J Clin Oncol .* 2005; 23:8828–8834.

12. . **Byun BH1, Kong CB, Lim I, Choi CW, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM.** Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med.* . 2013 Jul;54(7):1053-9. doi: 10.2967/jnumed.112.115964. Epub 2013 May 13.
13. . **Hong SP1, Lee SE, Choi YL, Seo SW, Sung KS, Koo HH, Choi JY.** Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiol.* 2014 May;43(5):641-8. doi: 10.1007/s00256-014-1832-7. Epub 2014 Feb 15.
14. **Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov).** *National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2011, based on the November 2010 submission.*
15. **Zachary Burningham1, Mia Hashibe1, Logan Spector2 and Joshua D Schiffman3.** The Epidemiology of Sarcoma. *Clinical Sarcoma Research* 2012, 2:14.
16. **Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, Collini P, Radaelli S, Fiore M, Gronchi A.** Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3542.
17. **McGinn CJ, Lawrence TS.** Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998 . p. 2051- 72.
18. **115. Yildiz C, Erler K, Bilgiç S, AteGalp AS, BaÇbozkurt M, et al. .** The effects of surgical margins on local control and survival in extremity soft tissue sarcomas. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2003; 67., 37(5):359-.
19. **Zahm SH, Fraumeni JF Jr.** The epidemiology of soft tissue sarcoma . *Semin Oncol* 1997;24(5):504- 14.
20. **Görkem AKSU, Hakan AĞIR.** Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapinin rolü,. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007, Cilt 22, Sayı 2, Sayfa(lar) 095- 103.
21. **Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, et al.** Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91(10):1914- 26.

22. **Demiralp B, Ozdemir MT, Erler K, Basbozkurt M.** Type 1 neurofibromatosis and adult extremity sarcoma. A report of two cases. *Acta Orthop Belg.* 2007 Jun;73(3):403- 7.
23. **Vincent T.De Vita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors.** DeVita, Hellman abd Rosenberg's *Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Edition Chapter 115: Soft Tissue Sarcoma.* s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
24. Age-Adjusted SEER Incidence and U.S. Death Rates and 5-Year Relative Survival (Percent). [Çevrimiçi]
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_single/sect_01_table.05_2pgs.pdf.
25. Age Distribution (%) of Incidence Cases by Site, 2007-2011. [Çevrimiçi]
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_single/sect_01_table.11_2pgs.pdf.
26. **Institute., National Cancer.** A Snapshot of Sarcoma. [Çevrimiçi]
<http://www.cancer.gov/aboutnci/servingpeople/cancer-statistics/snapshots..>
27. **Gladdy RA, QinLX, Moraco N, et al.** Do radiation associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol* 2010;28:2064.
28. **P. Karlsson, E. Holmberg, A. Samuelsson, K.-A. Johansson, A. Wallgren.** Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—A Swedish population-based study. *European Journal of Cancer, Volume 34, Issue 13, December 1998, Pages 2068-2075, ISSN 0959-8049.*
29. **Visuri T, Pukkala E, Pulkkinen P, et al.** Decreased cancer risk in petients who have been operated on with total hip and knee artroplasty for primary osteoarthritis: a metaanalysis of 6 Nordic cohorts with 73000 patients. *Acta Orthop Scand* 2003;74: 351.
30. **Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C.** Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. . 1998 *J Nati Cancer Inst Monogr.*
31. **McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT, DiCarloFJ, Chadwick EG, Murphy SB.** Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. 1995 *N Engl J Med.*
32. **H. Popper, L. B. Thomas, N. C. Telles, H. Falk, and I. J. Selikoff.** Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast, and arsenic. Comparison with cases of unknown etiology. *Am J Pathol.* 1978 Aug; 92(2): 349–369. .

33. **Latres E, Drobnjak M, Pollack D et al.** Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol* 1994;45: 345.
34. **Cance W, Brennan M, Dudas M, et al.** Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas . *N Engl Med* 1990;323:1457.
35. **Fletcher CD, Unni KK, Mertens F.** Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone . *World Health Organization Classification of Tumours Kleihaus P, Sobin LH ,eds. 2002.*
36. **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F.** World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
37. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 03 04 2015.] <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?source=preview&search=soft+tissue+sarcoma&language=en-US&anchor=H12227072&selectedTitle=1~147#H12227072>.
38. **Felix M. Brown, MD, and Christopher D. M. Fletcher, MD, FRCPath.** Problems in Grading Soft Tissue Sarcomas. *Am J Clin Pathol* 2000;114(Suppl 1):S82-S89.
39. **Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al.** Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J.Clin Oncol.* 1997;15:350-362.
40. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. [Çevrimiçi] http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?source=see_link§ionName=INTRODUCTION&anchor=H1227065#H12227086.
41. **Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ.** Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer.* 2008;44(13):1841.
42. **Sundaram M, McGuire MH, Herbold DR.** Magnetic resonance imaging of soft tissue masses: an evaluation of fifty-three histologically proven tumors. *Magn Reson Imaging.* 1988;6(3):237.

43. **Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, Caudry DJ, Palmer WE, McNeil BJ.** CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1997;202(1):237.
44. **Kole A. C., Nieweg O. E., van Ginkel R. J., Pruim J., Hoekstra H. J., Paans A. et. al.** Detection of local recurrence of soft-tissue sarcoma with positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose. *Ann. Surg. Oncol.*, 4: 57-63, 1997.
45. **Miraldi F., Adler L. P., Faulhaber P.** PET imaging in soft tissue sarcomas. *Cancer Treat. Res.*, 91: 51-64, 1997.
46. **Jones D. N., McCowage G. B., Sostman H. D., Brizel D. M., Layfield L., Charles H. C., Dewhurst M. W., Prescott D. M., Friedman H. S., Harrelson J. M., Scully S P., Coleman R. E.** Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 37: 1438-1444, 1996.
47. **Nieweg O. E., Pruim J., Hoekstra H. J., Paans A. M., Vaalburg W., Oldhoff J., Schraffordt Koops H.** Positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for the evaluation of therapeutic isolated regional limb perfusion in a patient with soft-tissue sarcoma. *J. Nucl. Med.*, 35: 90-92, 1994.
48. **Andrew L. Folpe, Robert H. Lyles, Jason T. Sprouse, E. U. Conrad III, Janet F. Eary.** (F-18) Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography as a Predictor of Pathologic Grade and Other Prognostic Variables in Bone and Soft Tissue Sarcoma. *Clinical Cancer Research Vol. 6*, 1279 –1287, April 2000.
49. **Adler, L. P., Blair, H. F., Makley, J. T., Williams, R. P., Joyce, M. J., Leisure, G., al-Kaisi, N., and Miraldi, F.** Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J. Nucl. Med.*, 32:1508 –1512, 1991.
50. **Griffeth, L. K., Dehdashti, F., McGuire, A. H., McGuire, D. J., Perry, D. J., Moerlein, S. M., and Siegel, B. A.** PET evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*, 182:185–194, 1992.
51. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Springer, New York 2010. p.291.*
52. **Salas S, Stoeckle E, Collin F, Bui B, Terrier P, Guillou L, Trassard M, Ranchere-Vince D, Gregoire F, Coindre JM.** Superficial soft tissue sarcomas (S-STS): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Eur J Cancer*. 2009;45(12):2091.

53. **Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF.** Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1679.
54. **Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL.** Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer.* 2003;97(10):2530.
55. **Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF.** Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1679.
56. **Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, Tepper JE, Rosenthal D.** Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1988;6(5):854.
57. **La Quaglia M, Heller G, Ghavimi F, et al.** La Quaglia M, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1994;73: 109.
58. **Samuel Singer, MD,* Cristina R. Antonescu, MD, Elyn Riedel, MA and Murray F. Brennan, MD.** Histologic Subtype and Margin of Resection Predict Pattern of Recurrence and Survival for Retroperitoneal Liposarcoma. *Ann Surg.* 2003 Sep; 238(3): 358–371. .
59. **S A Rosenberg, J Tepper, E Glatstein, J Costa, A Baker, M Brennan, E V DeMoss, C Seipp, W F Sindelar, P Sugarbaker, and R Wesley.** The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982 Sep; 196(3): 305–315. .
60. *National Comprehensive Cancer Network(NCCN)Guidelines Version 1.2015 Updates.*
61. **Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Hammond A, Benk V, Kandel R, Goddard K, Freeman C, Sadura A, Zee B, Day A, Tu D, Pater J, Canadian Sarcoma Group, NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial.** Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75(1):48.
62. **O'Sullivan, B, Davis, AM, Turcotte, R, et al.** Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23:815a.

63. **O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B.** Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235.
64. **(SMAC), Sarcoma Meta-analysis Collaboration.** Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
65. **Pervaiz N1, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M.** A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):573-81. doi: 10.1002/cncr.23592.
66. **Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, Ruka W, Priario J, Wagener T, Burgers M.** Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1137.
67. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities. [Çevrimiçi] http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-chemotherapy-for-soft-tissue-sarcoma-of-the-extremities?source=search_result&search=soft+tissue+sarcoma&selectedTitle=6~147#H7.
68. **D P Jaques, D G Coit, S I Hajdu, and M F Brennan.** Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg*. 1990 Jul; 212(1): 51–59. .
69. Clinical features, evaluation, and treatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma. [Çevrimiçi] http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-treatment-of-retroperitoneal-soft-tissue-sarcoma?source=search_result&search=soft+tissue+sarcoma&selectedTitle=5~147.
70. **Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel S, Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE.** Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer*. 1999;85(1):85.
71. **Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM.** Myxoid liposarcoma--the frequency and the natural history of nonpulmonary soft tissue metastases. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(4):389.

72. **Mazeron JJ, Suit HD.** Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer*. 1987;60(8):1800.
73. **lackmon SH, Shah N, Roth JA et al.** Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 877.
74. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* **Group, The ESMO/European Sarcoma Network Working.** *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014.
75. **Antman K, Crowley J, Balcerzak SP et al.** An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcoma. . *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-1285.
76. **e Cesne A, Antoine E, Spielmann M et al.** igh-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600-1608.
77. **Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al.** Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-2763.
78. **an der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al.** Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-1886.
79. SEER Stat Fact Sheets: Bone and Joint Cancer. [Çevrimiçi] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>.
80. *NCCN Guidelines Version 1.2015 Bone Cancer.* **Network, National Comprehensive Cancer.**
81. *Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* **Group, The ESMO / European Sarcoma Network Working.** *AnnalsofOncology* 25 (Supplement 3): iii113-iii123,2014.
82. **Vincent T.De Vita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors.** *DeVita, Hellman abd Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Edition Chapter 116: Sarcomas of Bone.* s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
83. Bone sarcomas: Preoperative evaluation, histologic classification, and principles of surgical management. [Çevrimiçi]

http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC/81481&topicKey=ONC%2F7739&source=outline_link&search=bone+sarcoma.

84. **Kager L1, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS ve Group., Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study.** Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2011-8.
85. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. [Çevrimiçi] http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-radiation-therapy-in-the-management-of-osteosarcoma?source=see_link.
86. MEME KANSERİNDE PET/BT BULGULARININ KLİNİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ . *UZMANLIK TEZİ;GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI* Dr. MESUT BAŞARA. 2012 Aralık.
87. **Yasemin Şanlı, Berna Okudan Tekin , Handan Tokmak, Fani Bozkurt, Güzin Töre, Recep.** F18-FDG PET/BT İLE ONKOLOJİK GÖRÜNTÜLEME UYGULAMA KILAVUZU . [Çevrimiçi] http://www.tsnm.org/assets/images/files/uygulama_kilavuzlari_036.pdf.
88. **Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA.** From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
89. **Piotr Obara, Yonglin Pu.** Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer. *Chin J Cancer Res.* 2013 Dec; 25(6): 615–622. .
90. **Elba Etchebehere, Homer A. Macapinlac.** The role of 18 F-FDG PET/CT in diagnosis and staging of musculoskeletal soft tissue sarcomas. *Clin Transl Imaging* (2015) 3:111–121.
91. **Matthias H.M. Schwarzbach, MD,* Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, MD,† Frank Willeke, MD,* Ulf Hinz, MSc,‡ Ludwig G. Strauss, MD,† Yu-Min Zhang, MD,† Gunhild Mechtersheimer, MD,§ Nico Attigah, MD,* Thomas Lehnert, MD,‡ and Christian Herfarth, MD*.** Clinical Value of [18-F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Soft Tissue Sarcomas. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 231, No. 3, 380–386.
92. **Chung JK1, Chang YS, Lee YJ, Kim YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, Lee MC.** The effect of tumor size on F-18-labeled fluorodeoxyglucose and

fluoroerythronitroimidazole uptake in a murine sarcoma model. *Ann Nucl Med*. 1999 Oct;13(5):303-8.

93. **Matthias R. Benz*1, Sarah M. Dry*2, Fritz C. Eilber3,4, Martin S. Allen-Auerbach4, William D. Tap5, David Elashoff6, Michael E. Phelps4, and Johannes Czernin4.** Correlation Between Glycolytic Phenotype and Tumor Grade in Soft-Tissue Sarcomas by 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51:1174–1181.
94. **Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al.** Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:869–877.
95. **Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al.** Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;91:1914–1926.
96. **Jacobs AJ, Michels R, Stein J, Levin AS.** Improvement in Overall Survival from Extremity Soft Tissue Sarcoma over Twenty Years. *Sarcoma*. 2015;2015:279601. doi: 10.1155/2015/279601. Epub 2015 Mar 3.
97. **Novelli S, Briones J, Flotats A, Sierra J.** PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma - Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Mar-Apr;24(2):325-30. doi: 10.17219/acem/31804.
98. **Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al.** The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:83–101.
99. **Schulte M1, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR, Diederichs CG, Von Baer A, Kotzerke J, Reske SN.** Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. *J Nucl Med*. 2000 Oct;41(10):1695-701.
100. **Charest M1, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE.** FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec;36(12):1944-51. doi: 10.1007/s00259-009-1203-0.
101. **Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, et al.** Quantitative [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1215–20.

102. **Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, et al.** Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. . 2002;29:1149–1154.
103. **Fuglø HM1, Jørgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM.** The diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Sep;39(9):1416-24. doi: 10.1007/s00259-012-2159-z. Epub 2012 Jun 15.
104. **Choi ES, Ha SG, Kim HS, Ha JH, Paeng JC, Han I.** Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is a reliable predictor of prognosis in soft-tissue sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1836-42. doi: 10.1007/s00259-013-2511-y. Epub 2013 Jul 24.
105. **Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Chen HJ, Dry S, Phelps ME, Czernin J, Weber WA.** Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med*. 2008 Oct;49(10):1579-84. doi: 10.2967/jnumed.108.053694. Epub 2008 Sep 15.
106. **Larson SM1, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, Casilla C, Fazzari M, Srivastava N, Yeung HW, Humm JL, Guillem J, Downey R, Karpeh M, Cohen AE, Ginsberg R.** Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999 May;2(3):159-171.
107. **Benz MR, Czernin J, Tap WD, Eckardt JJ, Seeger LL, Allen-Auerbach MS, Dry SM, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC.** FDG-PET/CT Imaging Predicts Histopathologic Treatment Responses after Neoadjuvant Therapy in Adult Primary Bone Sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:143540. doi: 10.1155/2010/143540. Epub 2010 Apr 18.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Esra
Soyadı	Kayacan
Doğum Yeri ve Tarihi	Çanakkale 11.10.1985
Eğitimi	2011-... : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. 2003-2010: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)
Yabancı Dili	İngilizce
Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar	Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği
Bilimsel Etkinlikleri	-16.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi (Antalya-Mayıs 2014) Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu (Ankara-Ekim 2014) 10. Hipofiz Sempozyumu (Ankara- Kasım 2014) 2. Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu (Ankara- Şubat 2015) Nefroloji Kış Okulu (Kıbrıs- Mart 2015)