

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

YUMUŞAK DOKU SARKOMLU 131 HASTADA RADYOTERAPİ
SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Ebru KARAKAYA

ANKARA
2008

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

YUMUŞAK DOKU SARKOMLU 131 HASTADA RADYOTERAPİ
SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Ebru KARAKAYA

Danışman Öğretim Üyesi
Doç Dr. Mustafa CENGİZ

ANKARA

2008

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Dr. Ebru Karaya'nın 21 Mayıs 2008 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "**Yumuşak Doku Sarkomlu 131 Hastada Radyoterapi Sonuçları**" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Programında Tıp'ta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. A. Faruk Zorlu

Danışman : Doç. Dr. Mustafa Cengiz

Üye : Prof. Dr. Fadıl Akyol

Üye : Prof. Dr. Murat Gürkaynak

Üye : Prof. Dr. Ferah Yıldız

ONAY

Bu tez, Tababet/Tıp'ta Uzmanlık Tüzüğü'nün ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serhat Ünal

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi ihtisasım süresince büyük desteğini gördüğüm, her fırsatta eğitimimize katkıda bulunan, tezimin de istatistikleri dâhil hiçbir aşamasında yardımını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Mustafa CENGİZ ile engin bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, örnek almaya çalıştığım Prof.Dr. İ.Lale ATAHAN, Prof. Dr. Faruk ZORLU, Prof. Dr. Fadıl AKYOL, Prof. Dr. Murat GÜRKAYNAK, Prof. Dr. Enis ÖZYAR, Prof. Dr. Ferah YILDIZ, Doç. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT ve Doç. Dr. Uğur SELEK'e en içten teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan, maddî-manevî desteğini esirgemeyen aileme, özellikle de torunlarının çoğunu doktor yapmayı başarmış anneannem Keziban Hatipoğlu' na sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Karakaya, E. Yumuşak Doku Sarkomlu 131 hastada radyoterapi sonuçları, Radyasyon Onkolojisi Tezi, Ankara, 2008. Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 1994-Aralık 2006 tarihleri arasında postoperatif veya primer radyoterapi uygulanan yumuşak doku sarkomlu hastalarda tedavi sonuçlarımız incelenmiştir. Olgular, tümörün retroperitoneal bölge yerleşimli olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan 101 hastanın yaşları 17-74 (medyan 47 yaş); retroperiton yerleşimli tümörü olan 30 hastanın yaşları ise 21-68 (medyan 53 yaş) arasında değişmektedir.

AJCC 2002 evrelemesine göre, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olguların 37'si evre I, 24'ü evre II, 37'si evre III, 3'ü evre IV (uzak metastazı olmayıp, lenf nodu pozitifliği olanlar) olarak saptandı. Histolojik derece dağılımına göre, 5 (%5) olgu 1.; 36 (%36) olgu 2.; 60 (%59) olgu 3. veya 4. derecedeydi. Opere olan hastaların 30'unun (%30) patoloji raporunda cerrahi sınırlar (+) idi. Tümör boyutu medyan 7,5 cm olup, 75 (%74) olguda 10 cm ve altında, 26 (%26) olguda ise 10 cm'nin üzerindeydi.

Retroperiton yerleşimli tümörü olan olguların ise 17'si evre I, 1'i evre II, 12'si evre III olarak saptandı. Histolojik derece dağılımına göre, 2 (%7) olgu 1., 15 (%50) olgu 2., 13 (%43) olgu 3. veya 4. derecedeydi. Opere olan hastaların 8'inin (%27) patoloji raporunda cerrahi sınırlar (+) idi. Tümör boyutu medyan 15 cm olup, 13 (% 43) olguda 10 cm ve altında, 17 (%57) olguda ise 10 cm'nin üzerindeydi.

Tüm hastalara günlük 180-250 cGy fraksiyon dozlarında toplam 4000-7000 cGy eksternal radyoterapi uygulandı (medyan, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda 6000 cGy; retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda ise 5000 cGy).

Retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan 101 hastanın radyoterapi sonrası takip süresi 2-164 ay arasında olup medyan 36 aydır. Olguların 53'ü (%53) son kontrolde hastaliksız olarak remisyonda kabul edilmiştir. Son kontrollerinde 12(%12) hasta lokal rekürrens, 7(% 7) hasta uzak metastaz, 4(% 4) hasta ise hem lokal rekürrens hem de uzak metastazla hayattadır.

Retroperiton yerleşimli tümörü olan 30 hastanın radyoterapi sonrası takip süresi 4-136 ay arasında olup medyan 26 aydır. Olguların 16'sı (%53) son kontrolde hastaliksız olarak remisyonda kabul edilmiştir. Son kontrollerinde 4 (%13) hasta lokal rekürrens, 1 (%3) hasta uzak metastaz, 1 (%3) hasta ise hem lokal rekürrens hem de uzak metastazla hayattadır.

Retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olguların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları (GS) %75 ve %69, hastaliksız sağkalım oranları (HS) %56 ve %51, lokal kontrol oranları (LK) ise %70 ve %65 olarak belirlenmiştir. Bu hasta grubunda incelenen prognostik faktörler içerisinde, G.S.'da olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli, tümörün derin veya yüzeysel yerleşimli olması, cerrahi sınırlar ve hastalığın evresi (1-2 veya 3-4) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise GS'da cerrahi sınırlar, H.S.'da cerrahi sınırlar ve histolojik grad, LK'de ise başvuru semptomu ve cerrahi sınırlar prognozu değiştiren faktörler olarak belirlenmiştir.

Retroperiton yerleşimli tümörü olan olguların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları (GS) %69 ve %69, hastaliksız sağkalım oranları (HS) %52 ve %52, lokal kontrol oranları (LK) ise %61 ve %61 olarak belirlenmiştir. G.S.'da cinsiyet, olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise GS'da olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli, H.S.'da cinsiyet ve operasyon durumu, LK'de ise sadece cinsiyet prognozu değiştiren faktörler olarak belirlenmiştir.

ABSTRACT

Karakaya E., Radiotherapy Results of 131 Patients with Soft Tissue Sarcoma, Radiation Oncology Thesis, Ankara, 2008. In this retrospective study, our records of the patients with soft tissue sarcoma who underwent postoperative or definitive radiotherapy at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology between January 1994 and December 2006 were reviewed. Cases were divided into two groups according to their location whether in the retroperitoneal region or not. Patients with soft tissue sarcoma excluding retroperitoneum, total of 101, with the ages of 17-74 (median 47); and patients with retroperitoneal sarcoma, total of 30 with the ages of 21-68 (median 53) were evaluated.

According to AJCC 2002 staging, in excluding retroperitoneum group, 37 of our patients were stage I, 24 were stage II, 37 were stage III, and 3 were stage IV (no distant metastasis, lymph node positive). According to histological degree, 5 (5%) cases were 1st, 36 (36%) cases were 2nd and 60 (59%) cases were 3rd or 4th degree. 30 (30%) of patients who were operated had positive surgical margin at pathological reports. Tumor size, median 7,5 cm, was 10 cm and less on 75 (74%) cases and more than 10 cm on 26 (26%) cases.

In retroperitoneal sarcoma group, 17 of our patients were stage I, 1 were stage II, 12 were stage III. According to histological degree, 2 (7%) cases were 1st, 15 (50%) cases were 2nd and 13 (43%) cases were 3rd or 4th degree. 8 (27%) of patients who were operated had positive surgical margin at pathological reports. Tumor size, median 15 cm, was 10 cm and less on 13 (43%) cases and more than 10 cm on 17 (57%) cases.

In all patients with 1,8-2,5 Gy per fraction total of 40-70 Gy radiotherapy doses were delivered (the median 60 Gy in excluding retroperitoneum group while 50 Gy in retroperitoneal region group).

In excluding retroperitoneum group, the follow-up period of 101 patients after radiotherapy was between 2-164 months and median 36 months. 53 (53%) of the cases were regarded as in remission due to the no disease at the last control. At the last controls, 12 (12%) patients with local recurrence, 7 (7%) patients with distant metastasis and 4 (4%) patients with both local recurrence and distant metastasis were alive.

In retroperitoneal region group, the follow-up period of evaluated 30 patients after radiotherapy was between 4-136 months and median 26 months. 16 (53%) of the cases were regarded as in remission due to the no disease at the last control. At the last controls, 4 (13%) patients with local recurrence, 1 (3%) patient with distant metastasis and 1 (3%) patient with both local recurrence and distant metastasis were alive.

In excluding retroperitoneum group, 3 and 5 year general survival rates (G.S) were determined respectively 75% and 69%, disease-free survival rates (D.F.S) were 56% and 51%, local control rates (L.C) were 70% and 65%. In our study, the prognostic factors; the operation whether performed or not and type of operation, the tumor's location being on the surface or deeply located, status of surgical margins, stage (1-2 and 3-4) were significant in G.S.. On all multivariate analysis, surgical margins remained statistically significant. Also histological grade was statistically significant in D.F.S. In L.C. presenting symptom was the other factor changing the prognosis.

In retroperitoneal region group, 3 and 5 year general survival rates (G.S) were determined respectively 69% and 69%, disease-free survival rates (D.F.S) were 52% and 52%, local control rates (L.C) were 61% and 61%. In our study the prognostic factors statistically significant were the gender and the operation status in G.S. On multivariate analysis, in G.S. operation status remained statistically significant. In D.F.S gender and operation status were statistically significant factors. In L.C. only gender was the factor changing the prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	Vii
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Xii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ.....	2
2.2 ANATOMİ.....	5
2.3 PATOLOJİ.....	5
2.4 SEÇİLMİŞ PATOLOJİK SUBTİPLER.....	9
2.5 KLİNİK BULGULAR.....	11
2.6 TANI.....	12
2.7 EVRELEME.....	13
2.8 PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	14
2.9 TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	16
2.9.1 CERRAHİ.....	16
2.9.2 RADYOTERAPİ.....	18
2.9.3 ADJUVAN BRAKİTERAPİ.....	23
2.9.4 REZEKE EDİLEMİYEN SARKOMLAR.....	25
2.9.5 LENF NODU POZİTİF HASTALAR.....	25

2.9.6 ADJUVAN KEMOTERAPİ.....	26
2.9.7 RETROPERİTONEAL SARKOMLAR.....	27
2.9.9 BAŞ-BOYUN BÖLGESİ SARKOMLARI	29
2.9.10 RADYOTERAPİ YAN ETKİLERİ.....	30
3. HASTALAR VE YÖNTEM	32
3.1.A. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
3.2A RADYOTERAPİ.....	36
3.3A KEMOTERAPİ.....	37
3.4A HASTA İZLEMİ.....	37
3.4.1A RADYOTERAPİ SIRASINDA.....	37
3.4.2A RADYOTERAPİ SONRASI	37
4.A. BULGULAR	39
4.1A SAĞKALIM VE LOKAL KONTROL ORANLARI.....	39
4.2A TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI (RETROPERİTON DIŞI HASTALIĞI OLANLAR).....	43
4.2.1A GENEL SAĞKALIM.....	43
4.2.2A HASTALIKSIZ SAĞKALIM.....	49
4.2.3A LOKAL KONTROL	57
4.3A ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI (RETROPERİTON DIŞI HASTALIĞI OLANLAR).....	63
4.4. YAN ETKİLER.....	64
3.1B HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	65
3.2B RADYOTERAPİ.....	68
3.3B KEMOTERAPİ.....	68

3.4B HASTA İZLEMİ	68
3.4.1B RADYOTERAPİ SIRASINDA	68
3.4.2B RADYOTERAPİ SONRASI	69
4.B. BULGULAR.....	70
4.1B SAĞKALIM VE LOKAL KONTROL ORANLARI.....	70
4.2B TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI (RETROPERİTON YERLEŞİMLİ HASTALIĞI OLANLAR)	74
4.2.1B GENEL SAĞKALIM	74
4.2.2B HASTALIKSIZ SAĞKALIM	78
4.2.3B LOKAL KONTROL.....	83
4.3B ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI (RETROPERİTON YERLEŞİMLİ HASTALIĞI OLANLAR)	89
4.4. YAN ETKİLER.....	90
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	91
TARTIŞMA.....	92
SONUÇLAR.....	99
KAYNAKLAR.....	100

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Yumuşak doku sarkomlarının histolojik sınıflaması.....	8
Tablo 2.2	Evreleme sistemi, AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2002..	14
Tablo 3.1A.	Retroperiton dışı yumuşak doku sarkomu olan hastaların özellikleri(n=101).....	33
Tablo 3.2A	Tümör özellikleri.....	34
Tablo 3.3A	Grad ve histopatolojik subtiplere göre hasta dağılımı.....	35
Tablo 3.4A.	Hastaların evrelere göre dağılımı.....	36
Tablo 4.1A	Rekürrens paterni.....	39
Tablo 4.2A	Prognostik parametreler.....	43
Tablo 4.3A	Genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık genel sağkalım oranları.....	44
Tablo 4.4A	Hastaliksız sağkalım açısından incelenen prognostik parametreler.....	49
Tablo 4.5A	Hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin hastaliksız sağkalım oranları.....	50
Tablo 4.6A	Lokal kontrol açısından incelenen prognostik parametreler.....	57
Tablo 4.7A	Lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık lokal kontrol oranları.....	58
Tablo 4.8A	Genel Sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları).....	63
Tablo 4.9A	Hastaliksız sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları).....	63
Tablo 4.10A	Lokal kontrol (Çok değişkenli analiz sonuçları).....	64
Tablo 3.1B.	Retroperiton yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan hastaların özellikleri (n=30).....	65
Tablo 3.2B	Tümör özellikleri.....	66
Tablo 3.3B	Grad ve histopatolojik subtiplere göre hasta dağılımı.....	67
Tablo 3.4B	Hastaların evrelere göre dağılımı.....	67
Tablo 4.1B	Rekürrens paterni.....	70
Tablo 4.2B	Prognostik parametreler.....	74

Tablo 4.3B Genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık genel sağkalım oranları	75
Tablo 4.4B Hastalısız sağkalım açısından incelenen prognostik parametreler	78
Tablo 4.5B Hastalısız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin hastalısız sağkalım oranları.....	79
Tablo 4.6B Lokal kontrol açısından incelenen prognostik parametreler.....	83
Tablo 4.7B Lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık lokal kontrol oranları	84
Tablo 4.8B Genel Sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları)	89
Tablo 4.9B Hastalısız sağkalım (Çok dęişkenli analiz sonuçları)	89
Tablo 4.10B Lokal kontrol (Çok değişkenli analiz sonuçları)	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1A	Genel sağkalım grafiği	40
Şekil 4.2A	Hastalıksız sağkalım grafiği.....	41
Şekil 4.3A	Lokal kontrol grafiği	42
Şekil 4.4A	Operasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği.....	45
Şekil 4.5A	Tümörün derin veya yüzeysel yerleşimli olmasına göre genel sağkalım grafiği.....	46
Şekil 4.6A	Cerrahi sınırlara göre genel sağkalım grafiği	47
Şekil 4.7A	Evreye göre genel sağkalım grafiği.....	48
Şekil 4.8A	Başvuru şikayetine göre hastalıksız sağkalım grafiği	51
Şekil 4.9A	Anatomik lokalizasyona göre hastalıksız sağkalım grafiği	52
Şekil.4.10A	Operasyon durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği.....	53
Şekil 4.11A	Cerrahi sınırlara göre hastalıksız sağkalım grafiği	54
Şekil 4.12A	Histolojik grada göre hastalıksız sağkalım grafiği	55
Şekil.4.13A	Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği	56
Şekil 4.17A	Başvuru şikayetine göre lokal kontrol grafiği.....	59
Şekil 4.18A	Anatomik yerleşime göre lokal kontrol grafiği	60
Şekil 4.19A	Operasyon durumuna göre lokal kontrol grafiği	61
Şekil 4.20A	Cerrahi sınırlara göre lokal kontrol grafiği	62
Şekil 4.1B	Genel sağkalım grafiği	71
Şekil 4.2B	Hastalıksız sağkalım grafiği.....	72
Şekil 4.3B	Lokal kontrol grafiği	73
Şekil 4.4B	Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği.....	76
Şekil 4.5B	Operasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği.....	77
Şekil 4.8B	Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım grafiği	80
Şekil 4.9B	Operasyon durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği.....	81
Şekil.4.10B	Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği	82
Şekil 4.17B	Cinsiyete göre lokal kontrol grafiği.....	85
Şekil 4.18B	Tümör büyüklüğüne göre lokal kontrol grafiği	86

Şekil 4.19B Histolojik grada göre lokal kontrol grafiği	87
Şekil 4.20B Evreye göre lokal kontrol grafiği	88

1.GİRİŞ

Bu restrospektif çalışmada Ocak 1994-Aralık 2006 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda postoperatif veya primer radyoterapi uygulanan yumuşak doku sarkomlu olgularda tedavi sonuçlarımız incelenmiştir.

Çalışmamızda aşağıdaki parametreler incelenmiştir.

- Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol oranları
- Sağkalım ve rekürrens riskini etkileyen prognostik faktörler

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 9400 yeni yumuşak doku sarkomu teşhis edilmekte olup, tüm kanserlerin %0,7'sini oluşturur ve 3500'ü ölümlerle sonuçlanır (1). Erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir ve oran Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksektir. Her yaş grubu etkilenmesine rağmen, medyan yaş genelde 50 – 55'tir (2).

Birçok vaka sporadiktir, tanımlanabilen etyolojisi yoktur. Ayrıca sarkomlar, önceden var olan benign lezyonlardan gelişiyor gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, predispozan genetik mutasyonlar, iyonizan radyasyon veya kimyasal maddelere maruziyet, kronik yumuşak doku yaralanması veya lenfödem gibi faktörler bazı sarkom tiplerinde tanımlanabilir (1). Sarkom insidansının arttığı genetik geçişli hastalıklar da tanımlanmıştır.

Li– Fraumeni sendromu, otozomal dominant familial bir sendrom olup, invazif kanserler sarkomu da içermek üzere 35 yaşına kadar yaklaşık %50 oranında artar. Etkilenen ailelerin çoğunda p53 tümör supresör geninde mutasyon tanımlanabilir. p53 geni, hücre siklusunda arreste yol açmak ve apoptozisi indüklemek suretiyle DNA hasarına hücre cevabını düzenlemekte santral role sahiptir. p53'teki somatik mutasyonlar, mezenkimal tümörlerde görülen en sık mutasyonlar olup yaklaşık %60 oranında mevcuttur (1). Ayrıca p53 geninin aktivitesi, MDM2 geninin amplifiye olmasıyla da bozulabilir. MDM2 amplifikasyonu, sarkomların %10 – 30 'unda gösterilmiştir (1).

Familial retinoblastomalı (Rb) pediatrik hastalar, 13q kromozomunda delesyona sahip olup (3) osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarını da içeren diğer neoplazilerin insidansı artmıştır (4, 5, 6). Rb1 proteini iyi bilinen bir tümör supresördür ve hücre siklusu boyunca genomun bütünlüğünü korumakla görevlidir. İlginç olarak, sadece

retinoblastoma ile ilişkili osteosarkomlarda Rb1 geninde mutasyon olmayıp, bu genin yokluğu veya anormalliği sporadik osteosarkom, meme kanseri (7), küçük hücreli akciğer kanseri ve yumuşak doku sarkomlarında gözlenir. Sarkomların %50'sinin üzerinde bir oranda, Rb yolağında bozukluk görülür (1).

Nörofibromatozis tip 1 hastalar (NF1, Van Recklinghausen hastalığı), malign periferik sinir kılıfı tümörü açısından %7 – 10 oranında hayat boyu riske sahiptir (8). Nörofibromların boyutunda ani artış, malign transformasyonu düşündürür.

Bunlardan başka tübero sklerozis, bazal hücreli nevus sendromu, Gardner sendromu, Werner sendromu gibi genetik durumlarla yumuşak doku sarkomu gelişimi bağlantılı bulunmuştur (9).

1922'den beri, yumuşak doku ve kemik sarkomlarında radyasyona maruziyetin rol oynadığı biliniyor (10). Radyoterapi indüklemeli sarkomlar, bir latent period ardından (2 – 25 yıl arası) radyasyon sahasında gelişirler ve primer maligniteden histolojik olarak farklıdır (1). Bir derlemede, 1089 sarkom hastasının %3,3'ü bu kriterlere sahip bulunmuştur (11). Bu çalışmada, medyan latent periodun 14 yıl ve riskin, radyasyon dozunun artmasıyla arttığı bulunmuştu. Radyoterapi sonrası sarkom riskini %0,03 bulan başka bir çalışma da mevcuttur (12). En sık, meme radyoterapisinden sonra gözlenir. Karlsson ve ark nın 122991 meme kanserli kadın üzerinde yaptıkları çalışmada 116 yumuşak doku sarkomu bulmuşlardır (40 anjiosarkoma ve 76 diğerleri) (13).

Radyasyon ilişkili sarkomların büyük çoğunluğu (%87) yüksek dereceli lezyonlardır ve baskın histolojik tip osteosarkomdur (14). Bunu yumuşak doku sarkomları, özellikle de malign fibröz histiositoma, anjiosarkoma ve lenfanjiosarkoma takip eder. Bu konudaki erken teorilerin aksine, son zamanlardaki çalışmalar, hem ortavoltaj hem de megavoltaj tedavilerinin 8,8-70 Gy doz aralığında sarkomajenik olduğunu göstermiştir (15). Radyasyon dozu ve tedavi sonrası gelişen osteosarkom arasında açık bir doz-cevap ilişkisi bulunmuştur. 10 Gy altında doz alanlarda relatif risk

0,6 iken 60 Gy'den fazla dozlarda 38,3'tür (16). Bununla birlikte, radyasyon indüklemeli sarkomlar, genelde yükek doz bölgesinden değil, önceki hedef alanın çevresinden gelişir. Günümüzde bu kanserlerin biyolojisi tam olarak anlaşılacakla birlikte, hasta ilişkili (genç yaş, genetik yatkınlık gibi) ve tedavi ilişkili faktörlerin kompleks bir etkileşimi söz konusudur (17).

Kronik lenfödem, lenfanjiosarkom gelişiminde etkili olabilir. Bu neoplazmın, meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi uygulanan kadınların kronik lenfödemli kollarında arttığı saptanmıştır (Stewart – Treves Sendromu). Ayrıca, konjenital lenfödem veya filariazisli olgularda alt ekstremitelerde lenfanjiosarkomu gözlenmiştir.

Son zamanlarda, alkilleyici kemoterapitik ajanlarla, sarkom gelişimi arasında da ilişki saptanmıştır. Pediatrik akut lenfoblastik lösemili hastalarda siklofosfomid tedavisi sonrası osteosarkoma bildirilmiştir (18). Ayrıca melfalan, prokarbazin, nitrozüre ve klorambusil, sarkom gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (16).

Endüstriyel kimyasallara maruziyetle ilgili epidemiyolojik çalışmalar ve sarkom riski küçük sayılarla sınırlıdır. Fenoksiasetik asitlere ve klorofenollere (bazı tahta koruyucularda bulunur) mesleki maruziyetin risk oluşturduğuna dair çelişkili bilgiler mevcuttur. Birkaç İsveç çalışmasında orman korucularında fenoksiherbisitlere maruziyetle sarkom gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (19). Ancak başka ülkelerden aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (20).

Hepatik anjiosarkoma ile torotrast (toriumdioksitin kolloidal süspansiyonu olup, radyolojik görüntülemelerde kontrast madde olarak kullanılır), vinilklorid, arsenik maruziyeti ilişkili bulunmuştur (9).

Travma, tartışmalı bir faktördür. Sıklıkla küçük yaralama olayları, önceden var olan kitleye dikkat çeker. Pukkala ve ark.nın Finlandiya'da dünya çapında atletler arasında yaptığı çalışmada aktif spor yaralanmaları ve artroplastisi cerrahisi gibi operatif travmaların sarkom oluşumuna predispozan olabileceği yorumunda bulunmuşlardır

(21). Bununla birlikte, total kalça protezi ve diz artroplastisi olan 100.000 üzerinde üzerinde hasta ile yapılan İskandinav çalışmalarında, sarkom riski artmamıştır (22, 23).

Desmoid tümörler, sıklıkla doğum sonrası, anterior abdominal duvarda görülür, ama bunun da biyolojik nedenleri net değildir (24).

Pediyatrik grubu da içeren bir derlemede, HIV ile enfekte bireylerde, yumuşak doku sarkomu insidansının arttığı saptanmıştır (25). Ayrıca immün yetmezlik ve terapötik immünsupresyon da yumuşak doku sarkomu gelişiminde etkili bulunmuştur (26).

2.2 Anatomi

Yumuşak doku sarkomları, vücudun tüm anatomik bölgelerinde tanımlanmıştır. 4207 erişkin yumuşak doku sarkomlu hasta üzerinde MD Anderson Cancer Center'da yapılan bir çalışmada, bu tümörlerin yaklaşık yarısının ekstremitelerde (%34 alt ekstremitelerde, %14 üst ekstremitelerde) yerleşimli iken, %15 retroperiton, %14 viseral organ ve %4 baş – boyun yerleşimli olduğu saptanmıştır (9).

Ekstremitelerde yerleşimli sarkomların çoğu, orijin aldığı kas kompartmanına sınırlı kalır. Uyluk, en sık yerleşim yeri olup anterior, medial ve posterior olmak üzere 3 kompartmana ayrılmıştır (27). Anterior kompartmanda, rektus femoris, vastus lateralis, vastus intermedius ve vastus medialis kasları, medial kompartmanda, sartorius, addüktör longus, addüktör magnus ve gracilis kasları, posterior kompartmanda ise biceps femoris, semitendinosus ve semimembranosus kasları mevcuttur. Radyasyon onkoloğu için anatomi bilgisi, ekstremitelere uygun pozisyonu vererek ilgili kompartmanı tedavi sahası içine almak ve diğerlerini korumak açısından önemlidir (1).

2.3 Patoloji

Yumuşak doku sarkomları, diferansiye oldukları dokuya göre sınıflandırılabilir (Tablo 2.1). Bununla birlikte, histolojik diferansiyasyon azalırken, orijin alınan dokuyu

belirlemek zorlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilk tanı ile tekrar tecrübeli patologlar tarafından değerlendirilmeyle konulan tanı arasında %25 oranında tutarsızlık saptanmıştır (28). Tanımlanabilen histolojisi olmayan tümörler, morfolojik görünüşlerine göre veya hücrelerin diferansiyasyon çizgisine göre sınıflandırılır. Sınıflandırma, tümörlerin klinik davranışında majör farklar olması ve farklı tedavilere yanıt açısından önemlidir. Örneğin, epitelooid sarkoma, clear cell sarkoma, anjiosarkoma, rabdomyosarkoma, bölgesel lenf nodu metastazı açısından önemli riske sahiptir. Tek merkezli bir çalışmada, tanı anında diğer yumuşak doku sarkomlarında nodal metastaz riski sadece %2,7 iken anjiosarkomada %13,5, embriyonal rabdomyosarkomda %13,6, epitelooid sarkomda %16,7 (29); bir başka çalışmada ise clear cell sarkomda %27,5 (30) bulunmuştur.

Ayrıca uzak metastaz ve lokal yayılım modelleri de subtiplere göre farklılık gösterir. Örneğin miksooid liposarkom, retroperiton dahil yumuşak dokulara metastaz yapma eğilimindedir (31). Dermtofibrosarkoma protüberans, subkutan yağ dokuyu infiltre etmek eğiliminde olup geniş eksizyonu şarttır.

Pisters ve Coindre'nin çalışmalarında, histolojik grad, uzak metastaz ve tümör ilişkili mortalite açısından en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur (32; 33). Bununla birlikte hangi derecelendirme sisteminin kullanılacağına dair ortak bir görüş yoktur. En iyi bilinen iki sistem, Costa ve ark. tarafından (34) yapılan National Cancer Institute (NCI) sistemi ve French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group tarafından yapılan Federation Nationale des Centres de Lutte Centre le Cancer (FNCLCC) sistemidir. Yapılan çalışmalar sonucu, Fransız metodunun prognostik olarak daha yararlı olduğu görüşü hakimdir (35). Ayrıca farklı derecelendirme skalalarından TNM'ye göre 3'lü sistemde derece I düşük, II ve III yüksek derece; 4'lü sistemde ise derece I ve II düşük, III ve IV yüksek derece olarak düşünülür (2) .

Sarkomları, daha sık olan karsinomlardan ayırtmak için kullanılan iki immünohistokimyasal boyama vimentin (hemen tüm sarkomlarda pozitif, karsinomların çoğunda negatif) ve sitokeratin (hemen tüm karsinomlarda pozitif,

sarkomların çoğunda negatif) dir. S100 ve HMB-45, melanomada pozitif olmakla birlikte, bazı spesifik yumuşak doku sarkomlarında da pozitifdir. Sarkomların alt tiplendirilmesi ise, desmin veya myo D1 (myojenik tümörlerde pozitif), vasküler markerlar (anjiosarkomda pozitif), ve MIC2 (periferal nöroektodermal tümörlerde pozitif) yardımıyla olmaktadır.

Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı moleküler testler ve sitogenetik çalışmalar da, kromozomal düzenlemelerin ve gen füzyonlarının çeşitli alt tiplerinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Tablo 2.1 Yumuşak doku sarkomlarının histolojik sınıflaması

* Adiposit Sarkomları
Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom
Dediferansiye liposarkom
Miksoid liposarkom
Pleomorfik liposarkom
* Fibroblastik / Myofibroblastik sarkomlar
Malign soliter fibröz tümör
İnflamatuvar fibroblastik sarkom
Miksoinflamatuvar fibroblastik sarkom
İnfanıl fibrosarkom
Erişkin fibrosarkom
Miksofibrosarkom (miksoid malign fibröz histiositoma)
Düşük dereceli fibromiksoid sarkom
Sklerozan epiteloid sarkomlar
* Fibrohistiyositik sarkomlar
Pleomorfik malign fibröz histiositoma/indiferansiye yüksek dereceli pleomorfik sarkom
Dev hücreli malign fibröz histiositoma/indiferansiye dev hücreli pleomorfik sarkom
İnflamatuvar malign fibröz histiositoma/indiferansiye inflamatuvar pleomorfik sarkom
*Düz kas sarkomları
Leyomyosarkom
*İskelet kası sarkomları
Embriyonal rabdomyosarkom
Alveoler rabdomyosarkom
Pleomorfil rabdomyosarkom
*Vasküler sarkomlar
Epiteloid hemojioendotelioma
Anjiyosarkom
* Osseöz sarkomlar
Ekstra skeletal osteosarkom
* Diferansiyasyonu kesin olmayan sarkomlar
Sinovyal sarkom
Epiteloid sarkom
Alveolar soft part sarkom
Clear cell sarkom
Ekstraskeletal miksoid kondrosarkom
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
Ekstrarenal rabdoid tümör
İntimal sarkom

(Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F ve ark.: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France, IARC Press, International Agency for Research on Cancer, p 2002

2.4 Seçilmiş Patolojik Subtipler

Malign Fibröz Histiositoma: Son iki dekadın en sık rastlanan yumuşak doku sarkomudur. Tüm yaş gruplarında, ancak genelde 50 yaş üstünde görülür. İmmünohistokimyasal yöntemlerle 5 subtipi tanımlanmıştır: storiform-pleomorfik, miksoid, dev hücreli, inflamatuvar ve anjiyomatoid (36). Pleomorfik tip, en sık subtip olup, vakaların % 65 inden fazlasını oluşturur. Anjiyomatoid form ise, genelde 20 yaşından gençlerde gözüktür. Bu tümörlerin tedavisinde, uzak metastaz en önemli problem olup, 5 yıllık genel sağkalım %59-67 arasındadır (37).

Anjiosarkoma: Davranış modelinin diğer yumuşak doku sarkomlarından genel anlamda farklı olması nedeniyle artık TNM evrenlenmesinden çıkarılmıştır. Tüm yumuşak doku sarkomlarının %1'inden azını oluşturur (38). Özellikle baş-boyun bölgesinde görülen süperfisyel anjiosarkoma radial büyüme eğilimi gösterip, skalpe ve yüzdeki yapılara (özellikle de göz kapağı ve periorbital bölge) invazyonu, cerrahinin ve radyoterapinin sınırlarını zorlaştırır (2). Multifokal olmaya eğilimi, artmış bölgesel lenf nodu metastaz riski (%10-20) ve uzak yumuşak dokulara metastaz yeteneği, önemli özellikleridir (39, 40). Daha önceki radyoterapi alanında, kronik lenfödemli ekstremitelerde (Stewart-Treves Sendromu) gelişebilir (41, 38). Ayrıca anjiosarkom, kardiyak dokularda diğer yumuşak doku subtiplerine oranla çok daha sık görülür.

Liposarkoma: En sık görülen ikinci yumuşak doku sarkomu olup, 5 histolojik subtipi tanımlanmıştır; iyi diferansiye, dediferansiye, miksoid/ yuvarlak hücreli, pleomorfik ve mikst tip (42). Miksoid liposarkom en sık görülen alt tipidir. Klasik miksoid liposarkomda, t (12:16) translokasyonu TLS – CHOP füzyonu oluşur ve daha agresif bir subtip olan yuvarlak hücreli ile paylaşır. Bu füzyon, miksoid iyi diferansiye liposarkomda genelde rastlanmaz (43). Ayrıca, yumuşak doku metastazı yapmaya eğilimlidir. İki veya daha fazla ayrı yumuşak doku bölgesinde (özellikle de retroperiton ve mediasten) ortaya çıkabilmesi veya rekürrens gösterebilmesi, kemik metastazlarının sıklığı miksoid tipin göze çarpan özellikleridir.

1000'in üzerinde vaka sayısı ile yapılan bir kohort çalışmada, liposarkomlu hastalar diğer subtiplere oranla anlamlı olarak daha iyi sağkalım göstermişlerdir (44). Ayrıca miksoid liposarkom, radyoterapiye, diğer subtiplere göre daha sensitif gözükmekte olup bu da lokal kontrolün daha iyi olmasını açıklayabilir.

Sinovyal Sarkom: Sıklıkla fibroplastik stroma ve epitel benzeri hücreler olmak üzere bifazik hücre modeli gösterir. Tipik olarak genç erişkinlerde, tendon kılıfı ve eklemlerin paraartiküler bölgelerinde gözlenir. Vakaların en az yarısı alt ekstremitelerde (özellikle diz) olup, ikinci sıklıkta üst ekstremitelerde yerleşimlidir. Ayrıca, sinovyal yapılarla ilişkisiz bölgelerde de rastlanabilir. Birçok histolojik alt tipe oranla kemoterapiye daha iyi cevap verir (2). Son zamanlardaki sitogenetik çalışmalar, sinovyal sarkomların t(x:18)(p 11.2.; q. 11.2) translokasyonu gösterdiğini bildirmiştir (45). Lenf nodu metastaz riski (<%2 - %14) yüksektir.

Clear cell Sarkom: Melanom gibi lenf nodu metastazı yapmaya eğiliminden dolayı yıllarca "yumuşak bölgelerin malign melanomu" olarak da anılmıştır. Melanomdan farklı olarak kutanöz lezyonlar olmayıp, derin yumuşak doku kitleleri olarak gözlenir. EWS ve ATFI genlerini içeren t(12;22) translokasyonuna sahiptir. İntraselüler melanin varlığı ve SIOO, HMB45 için immünreaktif olması, bu subtipi yumuşak doku sarkomundan çok melanoma yaklaştırmakta olup, genomik çalışmalar da bu durumu onaylıyor gözükmektedir (46).

Gastrointestinal Stromal Tümörler: Bu ender rastlanan tümörler, esas olarak mide ve ince barsak yerleşimlidirler; ancak omentum ve retroperitondan da gelişebilirler. Metastazları daha çok peritoneal kavite ve karaciğere olur. Hedefe yönelik moleküler tedavilere ilk iyi yanıt veren solid tümörler olup, bir trozin kinaz inhibitörü olan imatinibe dramatik cevap vermeleriyle tanınırlar. Exon 11 KIT mutasyonu taşıyan tümörlerin, exon 9 KIT mutasyonu taşıyan ve kinaz mutasyonu taşımayan tümörlere göre imatinibe cevap vermeleri daha olasıdır (2, 47).

Rabdomyosarkoma: Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubundandır (48). Erişkinlerde, çocuklara nazaran daha kötü prognozludur. Yalnız, spindle hücreli rabdomyosarkoma, çocuklara göre erişkinlerde daha nadir görülen ama nispeten iyi prognozlu bir alt tipidir ve genelde baş – boyun yerleşimlidir (49). Rabdomyosarkomalar, histolojik özelliklerine göre, emriyonal, alveolar, pleomorfik ve mikst tip olmak üzere dörde ayrılır (50). Ayrıca rabdomyosarkomalarda, lenf nodu metastaz riski yüksektir (30).

İlk değerlendirmelerinde akciğer tomografisi, kemik sintigrafisi ve kemik iliği biopsisi yapılmalıdır. Bazı özel bölgelerde spesifik yayılım paterni gösterir; örneğin parameningeal lezyonlarda BOS değerlendirilmelidir (48).

Agresif Fibromatozis (Desmoid Tümör) ve Demotofibrosarkoma Protübenans (DFSP): Bu yumuşak doku neoplazmaları, hemen hiçbir zaman metastaz yapmazlar ama lokal invazif seyredebilirler. Desmoid tümörler, kas veya fasiasında gelişirken, DFSP dermisten gelişir. Mikroskopik olarak, iğsi hücreli fibroblastlar, bol fibroz stroma tarafından çevrilmişlerdir ve mitotik figürler yoktur. Yalnız total rezeksiyon genellikle tedavi için yeterli olmakla birlikte, boyutları ve lokalizasyonları nedeniyle her zaman mümkün olmaz. Lokal rekürrens sıktır. Her ikisi içinde, cerrahi sınırı pozitif veya gros rezidü durumunda postoperatif radyoterapi lokal kontrolü artırır. Ayrıca cerrahi mümkün olmadığı durumlarda da primer radyoterapi lokal kontrolü sağlayabilir. Desmoid tümörlerde non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar, hormonal ajanlar, sitotoksik kemoterapi ve imatinib tedavide etkinliği bulunmaktadır (1).

2.5 Klinik Bulgular

Yumuşak doku sarkomları klasik olarak büyüyen, ağrısız kitle ile ortaya çıkar. Semptomların başlamasından doktora başvuruncaya kadar bir kaç aylık gecikme genelde görülür. Ekstremitelerde yerleşen tümörler, gövde ve retroperitonda yerleşen tümörlerden daha erken saptanabildiklerinden, tanı anındaki boyutları daha küçüktür. Özellikle retroperitoneal bölge yerleşimli tümörlerin boyutları tanı anında genellikle 10

cm. ve üzerindedir. Boyut arttıkça, çevre dokuya yaptıkları basıya bağlı olarak (sinir basısına bağlı nörolojik bulgular veya obstrüksiyon bulguları gibi) çeşitli semptomlar gelişebilir. Baş – boyun bölgesi sarkomları ise, genellikle daha erken dönemde bulgu vermelerine rağmen, yerleştikleri bölgenin kompleks anatomisi ve yakın komşuluklar nedeniyle daha ciddi semptomlara yol açarlar (orbital invazyon, intrakranyal uzanım, hava yolunun tıkanması vb.) (1, 51).

2.6 Tam

Yumuşak doku sarkomları için görüntüleme yöntemlerine karar verirken, tümörün yerleşim yeri göz önünde bulundurulmalıdır. Görüntüleme, hem primer lezyonu hem de metastatik potansiyeli olan bölgeleri içermelidir.

Ekstremiteler, pelvis yerleşimli lezyonlarda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Retroperiton veya abdomenin görüntülenmesinde ise kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) hem primeri hem de metastaz için riskli bölgeleri tanımlayabilir (52, 53). Yalnız, intestinal bölgeyi içeren lezyonlarda MRG, ek bilgi sağlayabilir.

Yüksek gradlı veya 5 cm'den büyük tümörü olan kişilerde, akciğere yönelik BT ile de metastaz açısından tarama önerilmektedir. Retroperitoneal veya intraabdominal sarkomlarda en sık metastaz bölgesi karaciğer olduğundan, karaciğere yönelik ayrıntılı görüntüleme (BT veya ultrasonografi) de tedavi yaklaşımını belirlemede dikkate alınmalıdır (52, 54).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET) yumuşak doku sarkomlarını görüntüleme yeri ise aktif bir araştırma konusudur. Yumuşak doku neoplazmalarında [F – 18] – florodeoksiglukoz (FDG) alımı değişken olmakla birlikte, genelde benign lezyonlara kıyasla malign lezyonlarda; düşük gradlı lezyonlara kıyasla da yüksek gradlılar da artar (P12). Japonya'dan görüntüleme modalitelerini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle

birlikte kullanılmasının, hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarında preoperatif evreleme açısından en doğru bilgiyi verdiği gösterilmiştir (55).

Biyopsi almanın temel amacı, kesin histopatolojik tanı, tümörün histolojik gradı ve tedavi yaklaşımını değiştirecek prognostik faktörleri belirlemektir. 5 cm.'den küçük, yüzeysel yerleşimli lezyonlarda eksizyonel biyopsi tercih edilen yöntemdir.

İnsizyonel biyopsi, yumuşak doku sarkomu teşhisi için gold standart olmasına rağmen, son yıllarda perkütanöz kor-igene biyopsisi tercih edilen metoddur. Yapılan çalışmalarda, histolojik tip ve dereceyi belirlemede açık biyopsiye oranla daha fazla vakaların %90'ında başarılı olduğu gösterilmiştir (56, 57). Ayrıca ince iğne aspirasyon biyopsisinin doğruluk oranı %60 – 95 arasında değişen oranlarda bildirilmekte, kor biopsi ile ise bu oranın %93 – 95 olduğu rapor edilmektedir (58, 59).

Doku içinde tümöral implamantasyonu önlemek amacıyla; biyopsi alınırken iğnenin izlemesi gereken rotanın, sonradan yapılacak cerrahi girişim ve/veya radyoterapi alanı içine dahil edilmesi gerekmektedir. Bir diğer önemli nokta ise, insizyonun ekstremitenin uzun eksenine uygun şekilde, uzunlamasına yapılmasıdır. Aksi takdirde, insizyonun tamamının radyoterapi alanına dahil edilmesi gerektiğinden, paralel insizyonlar bu alana girecek dokuların miktarını arttırmaktadır (58, 59).

2.7 Evreleme

Evrelemede, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılan ve en son 2002 yılında yayınlanan evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu sistemde, grad, tümör büyüklüğü ve derinliği, uzak ve nodal metastazların varlığı evreyi belirleyen parametrelerdir. Evrelemeye, viseral sarkomlar, mezotelyal sarkomlar, kaposi sarkomu, anjiyosarkom, DFSP ve desmoid tümörler dahil edilmemiştir.

Tümör, invaze olmaksızın süperfisyel fasyanın üzerinde ise yüzeysel; fasyayı invaze etmiş veya derininde ise derin yerleşimli kabul edilir. Lenf nodu metastazı ise ortalama %5 oranında görülmekle birlikte nodal tutulum direkt olarak evre IV kabul

edilmektedir (60). Bununla birlikte, son yıllarda izole bölgesel lenf nodu metastazının, uzak metastaza göre sağkalım avantajı olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca senkron lenf nodu metastazı, metakron lenf nodu metastazına oranla (uzak metastaz yokluğunda) daha kötü prognozludur (61).

AJCC evreleme sisteminin, önemli eksikliklerinden biri, anatomik lokalizasyonu değerlendirmeye dahil etmemesidir. Ancak, retroperitoneal, baş-boyun sarkomlarının prognozunun, ekstremitelere yerleşimli olanlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir (1).

Tablo 2.2 Evreleme sistemi, AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2002

Sınıflama	
T1	Tümör ≤5 cm T1a: yüzeysel tümör T1b: derin yerleşimli tümör
T2	Tümör >5 cm T2a: yüzeysel tümör T2b: derin yerleşimli tümör
NO	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
MO	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Grad 1	İyi diferansiye
Grad 2	Orta derecede diferansiye
Grad 3	Kötü difeansiye
Grad 4	İndiferansiye
Evre 1	T1a, 1b, 2a, 2b NO M0 Grad 1-2
Evre 2	T1a, 1b, 2a NO M0 Grad 3-4
Evre 3	T2b NO M0 Grad 3-4
Evre 4	Herhangi bir T N1 M0 Herhangi bir grad
	Herhangi bir T NO M1 Herhangi bir grad

2.8 Prognostik Faktörler

Yumuşak doku sarkomları için prognostik faktörler, lokal kontrol ve uzak metastaz açısından farklılık gösterir. Ekstremitelere yumuşak doku sarkomlarında, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center tarafından yapılmış 1041 hastalık prospektif bir çalışmaya dayanarak prognostik faktörleri bu açıdan ayırabiliriz (32).

Lokal rekürrensi arttıran faktörler: Yaş (>50), lokal rekürren hastalık, pozitif cerrahi sınırlar, fibrosarkoma subtipi (desmoid tümör dahil), malign periferik sinir kılıfı tümörleridir.

Uzak metastazı arttıran faktörler: Tümör boyutunun 5 cm den fazla olması, yüksek grad, derin yerleşim, lokal rekürren hastalık ve leyomyosarkoma subtipidir. Liposarkoma subtipi ise uzak metastaz açısından iyi prognozludur.

Hastalığa bağlı ölümü arttıran faktörler: Büyük tümör boyutu, yüksek grad, derin yerleşim, lokal rekürren hastalık, pozitif cerrahi sınırlar, alt ekstremitte yerleşimi, leyomyosarkoma ve malign periferik sinir kılıfı tümörüdür.

Prognostik faktörleri belirleyen geniş seriler, yumuşak doku sarkomlarının büyük çoğunluğunun ekstremitte yerleşimli olması nedeniyle genelde ekstremitte sarkomlarından oluşmaktadır. Ancak diğer yerleşim yerleriyle ilgili çalışmalar mevcuttur (62, 63, 64).

Histolojik grad: Grad, uzak metastaz ve sağkalım açısından en önemli prognostik faktördür (32, 33). Gradı, selülaritenin derecesi, diferansiyasyon, pleomorfizm, nekroz ve mitoz sayısı belirler. Belli tümörler, histolojik tiplerine göre gradlandırılabilir (Örneğin; iyi diferansiye liposarkom için grad 1; rabdomyosarkom için grad 3). Yumuşak doku sarkomlarında düşük gradlı lezyonlar için %5-10; orta gradlı lezyonlar için %25-30; yüksek gradlı lezyonlar için de %50-60 metastaz riski vardır (33).

Tümör büyüklüğü: Yumuşak doku sarkomlu 316 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar tümör büyüklüklerine göre 4 gruba ayrılmışlardır (<5 cm, <10 cm, 10-15 cm, >15 cm). her grubun 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %84,%70, %50 ve %33 tür (65). Bu nedenle bazı yazarlar, 5 cm'den büyük tümörlerin de evrelemede ayrı sınıflandırılmasını önermektedir.

Cerrahi sınır: Birçok prospektif ve retrospektif çalışma, cerrahi sınırdaki tümör varlığının ve yetersiz cerrahi eksizyonun lokal rekürrens açısından en önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (32, 66, 67, 68). Fein ve arkadaşları konservatif cerrahiden sonra radyoterapi uyguladıkları olgularda, lokal kontrol sonuçlarını cerrahi sınırları negatif olan hastalarda %100, pozitif olanlarda %56 bulmuşlardır (69).

Ayrıca çeşitli moleküler patolojik faktörler, prognostik önem açısından araştırılmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 (MIB-1) ile gösterilen proliferatif aktivitenin prognostik olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda, p53 ve MDM 2'nin artmış ekspresyonunun kötü prognozla ilgili olduğu söylenilmektedir. Sinovyal sarkomda, SYT-SSX2 gen füzyonunun, SYT-SSX1 füzyonundan daha iyi metastazsız sağkalımla ilgili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GIST'lerde bazı c-Kit mutasyonlarının (ekson II KIT), diğerlerine göre imatinib tedavisine iyi yanıt vermesiyle ilgili olduğu bilinmektedir (1, 70).

2.9 Tedavi Yaklaşımı

Yumuşak doku sarkomlarının çoğu multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektirir.

Yumuşak doku sarkomlarının lokal tedavisi:

2.9.1 Cerrahi

Cerrahi, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Son 20 yıldır, ekstremitelerde sarkomları nedeniyle yapılan amputasyon oranlarında ciddi bir düşüş olup, %10'un altında hastaya uygulanmaktadır. Günümüzde kullanılan ekstremitelerde koruyucu multidisipliner tedavi yaklaşımı, özellikle NCI tarafından yapılan randomize, prospektif bir çalışmaya dayanmaktadır (66). Bu çalışmada yüksek gradlı ekstremitelerde yumuşak doku sarkomu olan 44 hasta, geniş lokal eksizyon ve sonrasında radyoterapi (27 hasta) veya amputasyon (17 hasta) kollarına

randomize edilmiştir. Her iki kola da postoperatif kemoterapi verilmiş olup; 9 yılı aşkın izlemle hastalısız sağkalım oranları arasında (%63 vs. %71) ve genel sağkalım oranları arasında (%70 vs. %71) anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma dışında birçok çalışmada da konservatif cerrahi ve adjuvan radyoterapinin amputasyona yakın lokal kontrol sağlayıp, daha iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuç sağladığı gösterilmiştir (71, 72).

Bununla birlikte, ekstremitte koruyucu cerrahi yaklaşımla tümörün tam rezeksiyon yapılamadığı (majör kemik veya nörovasküler yapı invazyonu olabilir) %5'ten az hastada, amputasyon tek cerrahi seçenektir (73). Ayrıca amputasyon, konservatif cerrahi ve radyoterapiden sonra lokal rekürresi olan hastalarda, eğer ekstremitte korumak mümkün değilse bir seçenektir. Uygulanan cerrahi prosedürler, 4 kategoride incelenebilir (27).

Intralezyoner prosedür; pseudokapsülün bozulmasıyla parsiyel tümör eksizyonu söz konusudur. Tedavi için uygun bir seçenek olmayıp, insizyonel biopsi amaçlı kullanılabilir. Pseudokapsül, sıkıştırılmış haldeki reaktif dokudan oluşan bir zondur.

Marjinal prosedür (basit eksizyon veya enükleasyon); tümörün pseudokapsülün sınırları baz alınarak çıkarılması olup, büyük olasılıkla mikroskopik rezidü bulunmaktadır. Lokal rekürrens oranları %33-63 olarak bildirilmiştir (74).

Geniş lokal eksizyon; tümörün aynı kas kompartmanında sınırlı kalmak koşuluyla bir miktar normal dokuyla birlikte çıkarılmasıdır. Çevre yumuşak dokunun 2 cm emniyetle çıkarılması, primer tedavi stratejisi olmalıdır. Ancak, fonksiyonel önemli nörovasküler yapılara yakınlık durumunda, net bir neoplastik infiltrasyon yoksa bu sınır azaltılabilir. Ancak, adjuvan radyoterapi verilse bile, pozitif cerrahi sınırların, lokal rekürrensi %10 – 15 arttırdığı akılda tutulmalıdır (75).

Radikal eksizyon ise tümör ve orijin aldığı yapının (anatomik kompartman) tümüyle çıkarılması olup, kompartmantal rezeksiyon ve amputasyonu kapsar. Lokal

kontrol oranı yüksek olmasına rağmen, radikal rezeksiyon, ekstremitte fonksiyonunu tehlikeye atmaktadır.

Alho ve ark., lokal kontrol sonuçlarını amputasyonda %100, kompartmantal rezeksiyonda %96, geniş lokal eksizyonda %92, marjinal eksizyonda %63; Baldini ve arkadaşları ise geniş lokal eksizyonda %76, marjinal eksizyonda %53 bulmuşlardır (76, 77).

Cerrahi prosedür sırasında, adjuvan tedavi olarak verilecek radyoterapiyi düşünerek subklinik hastalık riski taşıyan cerrahi skarlar ve dren bölgeleri, dikkatle düzenlenmeli, böylece radyoterapinin tüm ekstremitte çevresini kapsamaması sağlanmalıdır. Cerrahi klips kullanılması da, radyoterapi planlamasına yardımcı olacaktır (78).

Ayrıca, yeterli emniyet sınırıyla rezeke olmuş (genelde > 1cm), küçük, primer yumuşak doku sarkomlarında yalnızca cerrahi yeterli olabilir (77).

2.9.2 Radyoterapi

Radyoterapinin, yumuşak doku sarkomlarındaki rolünden söz ederken, öncelikle radyoduyarlılık ve radyocevapverirlik terimlerinin farkı vurgulanmalıdır. Radyoduyarlılık, asıl olarak tümör hücrelerinin radyasyona cevabını ifade ederken; radyocevapverirlik, radyoterapiden sonra tümörün ne kadar çabuk küçüldüğü ile ilgilidir. Yumuşak doku tümörlerinin, radyoduyarlı olduğu, hem klinik hem de radyobiyolojik olarak kanıtlanmıştır (79, 80). Ancak yüksek doz radyasyon sonrası bile regresyonunun yavaş olması nedeniyle, radyocevapverirlikleri azdır.

Radyoterapi, çoğunlukla cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak brakiterapi veya eksternal radyoterapi şeklinde, nadiren de rezeke edilemeyen hastalarda tek başına kullanılır.

Strander ve ark. tarafından yapılan 4579 hastalık metaanalizde, 5'i randomize olan 11 prospektif, 25 retrospektif çalışma ve 3 ek makale derlenmiştir (81). En önemli sonucu, ekstremit ve gövde yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında, negatif, yakın veya minimal mikroskobik pozitif cerrahi sınır elde edildiğinde lokal kontrolün radyoterapi ile %90 oranında sağlandığı bilgisidir. İntralezyoner cerrahi uygulandığında bu oran düşmektedir. Diğer anatomik bölgelerin lokal kontrol oranları ise biraz daha düşüktür.

Adjuvan Radyoterapi: Adjuvan radyoterapinin etkinliği, sadece retrospektif değil, 3 büyük prospektif çalışma ile de kanıtlanmıştır (66, 75, 82). Bu çalışmalardan Pisters'in çalışmasında; yüksek gradlı tümörlerde radyoterapi uygulanan kolda lokal kontrol %90 iken, uygulanmayanlarda %65'tir (75).

Postoperatif eksternal radyoterapi: Rosenberg ve ark.nın çalışmasından sonra, NCI, geniş lokal eksizyondan sonra radyoterapinin yerini değerlendirmek için 91 yüksek gradlı hastayı eksternal radyoterapi alan ve almayan olmak üzere randomize etmiştir (82). 9,6 yıllık izleme radyoterapi kolunda lokal rekürrens anlamlı olarak azalırken ($p=0,0028$), genel sağkalım aynıdır. Aynı çalışmada düşük gradlı tümörü olan hastalarda eksternal radyoterapi alan kolda lokal rekürrens gene anlamlı oranda, ancak yüksek gradlı olan hastalara nazaran daha az ($p=0,016$) azalmıştır. Ancak Geer ve ark. (83) Karakousis ve ark. (84) ve de Wilson ve ark.nın (72) çalışmalarında, düşük gradlı sarkomlarda radyoterapinin ilave katkısının gösterilememesi, esas olarak yüksek gradlı sarkomlarda etkili olduğu görüşünü ön plana çıkarmıştır.

Suit ve Spiro, 1994 yılında yumuşak doku sarkomlarında radyoterapinin rolüyle ilgili yaptıkları derlemede, amputasyon yerine organ koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, 2 cm'den daha yakın veya pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda 60-65 Gy radyoterapi uygulanmasının tek başına radikal amputatif cerrahi tekniklerine eşit oranda lokal kontrol sağladığını belirtmişlerdir (85).

Daha önce de bahsedilen prognostik faktörler arasında olan 10 cm'den büyük tümör varlığı (72, 32) ve lokal nüks ile başvurma da (32) radyoterapi kararında etkilidir. Ewing sarkomu, sinovyal sarkom ve anjiosarkomlu hastalarda ölüm riskinin liposarkom, fibrosarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri ile karşılaştırıldığında 13 kat fazla olduğu, Singer ve ark.nın çalışmasında gösterilmiştir (86).

Bu bulgular ışığında, adjuvan RT, günümüzde yakın veya mikroskopik pozitif cerrahi sınırlı, yüksek gradlı ve çapı >5 cm olan tümörlerde uygulanmaktadır.

Postoperatif eksternal radyoterapinin geleneksel dozu 60 – 66 Gydir (85). Yalnız tümör gradı, büyüklüğü, cerrahi sınırlar ve yerleşimi göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı yazarlar, 63 Gy'den az dozu yeterli bulsa da bu sonuçlar çelişki olarak kalmıştır (87, 88).

Birçok yazar, insizyon skarını ve drenaj bölgelerini içermek üzere öncelikle 5 – 7 cm emniyet sınırını önermektedir. Daha sonra, primer tedavi alanında normal dokunun maksimum korunmasına izin vermek amaçlı alan daraltması tavsiye edilir (85, 87, 88). Mümkün olduğunca tüm ekstremitte çevresini ışınlamamak, kronik ödemden kaçınmak için şarttır (89). Ayrıca, tüm preoperatif görüntülemelerin ve BT tabanlı tedavi planlamasının kullanılması, hedef volümün doğru belirlenmesi açısından önemlidir.

Preoperatif eksternal radyoterapi:

Ameliyat öncesi dönemde uygulanan RT'nin başlıca avantajları (90);

- 1- Cerrahi nedeniyle doku bütünlüğü, dolayısıyla oksijenlenmesi bozulmamış dokularda radyoterapinin etkinliğinin daha fazla olması ve böylece daha düşük doz uygulanabilmesi (72, 68),
- 2- Radyoterapi alanları, ameliyat sonrası planlamaya göre daha küçük olacağından ve tümörün kendisi kritik organları radyasyon sahasının dışına itebileceğinden, morbiditenin daha düşük olması,

- 3- Ameliyat sonrası dönemde yara iyileşmesi ve diğer bazı komplikasyonlar nedeniyle radyoterapinin gecikme ihtimalinin bulunması,
- 4- Cerrahi olarak, konservatif rezeksiyona elverişli olmayan tümörlerin, ameliyat edilebilir sınırlara çekilebilmesidir (68).

Önemli dezavantajları ise (90);

- 1- Ameliyat öncesi dönemde radyoterapi uygulananlarda, cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin gecikmesi ve yara komplikasyonları (91, 92),
- 2- Ameliyat öncesi radyoterapi uygulanan tümörlerin rezeksiyonu sırasında karşılaşılan güçlükler ve bazı olgularda radyoterapi sonrasında cerrahi sınırları belirlemekteki güçlükler (91, 92).

Bununla birlikte, preoperatif eksternal radyoterapiyi, yalnız cerrahi ile karşılaştıran randomize çalışma mevcut değildir.

Cheng ve ark., organ koruyucu cerrahi ve ameliyat öncesi veya sonrası radyoterapi uygulanmış toplam 112 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (91). Beş yıllık hastalıksız sağkalım (%56 ve %67, $p=0,12$), genel sağkalım (%75 ve %79, $p=0,94$) ve lokal kontrol oranları (%83 ve %91, $p=0,41$) arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Suit ve ark. ise tümör büyüklüğü ile radyoterapinin sırası arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 15 cm'den büyük tümörlerde, preoperatif nin radyoterapinin lokal kontrol açısından üstünlüğünü göstermişlerdir (71). Pollack ve ark. ise başvuru semptomu ve tümör büyüklüğüne göre preoperatif ve postoperatif radyoterapiyi kıyasladıkları çalışmalarında, multivaryan analizde, radyoterapi sırasının lokal kontrolü belirleyen bir faktör olmadığını saptamışlardır (93). Ek olarak, Peat ve ark.nın 137 hastalık çalışmasında, yara komplikasyonları, ameliyat öncesi radyoterapi kolunda fazladır (94).

Bütün bu tartışmalardan sonra, ameliyat öncesi radyoterapi ile ameliyat sonrası radyoterapiyi karşılaştıran tek randomize çalışma olan O'Sullivan ve ark.nın çalışması yol göstericidir (92). Bu çalışmada hastalar, preoperatif radyoterapi kolunda 25 fraksiyonda toplam 50 Gy (94 hasta), postoperatif kolunda radyoterapi ise 33 fraksiyonda toplam 66 Gy (96 hasta) olmak üzere iki gruba radomize edilmişlerdir. Genel sağkalımda ameliyat öncesi kolda sınırdaki da olsa bir iyileşme saptanırken ($p=0,048$), yara komplikasyon oranları preoperatif radyoterapi kolunda daha yüksek bulunmuştur (%35 vs. %17, $p=0,01$). Bu sınırlı sağkalım avantajına rağmen, çalışmacılar, ameliyat öncesi radyoterapinin artmış yara komplikasyon oranları nedeniyle tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu dikkate alınarak seçilmiş hastalara uygulanmasını önermişlerdir.

Ayrıca son yıllarda preoperatif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi çalışmaları da gündeme gelmiştir. Bir Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasında preoperatif 44 Gy split-course radyoterapi ve beraberinde MAID (mesna, doksorubisin, ifasfamid, dakarbazin) kemoterapisi uygulanmıştır (95). 66 hastanın %83'ünde grad 4 toksisite ve 3'ünde tedavi ilişkili ölüm görülmüştür. Sadece %22 hastada kısmi yanıt olmakla birlikte, %91 hastada tümörün tam rezeksiyonu mümkün olmuş, rezeke edilen tümörlerin %27'sinde canlı tümör dokusuna rastlanmamıştır. Bu çalışma dışında intraarteryel doksorubisin ve eş zamanlı preoperatif radyoterapi çalışmaları da mevcut olup, bunlarda lokal kontrol oldukça yüksek iken yara komplikasyon oranları da, küçümsenemeyecek düzeydedir (96, 97).

Bu bulgular da göstermektedir ki, yumuşak doku sarkomlarında uygulanan ameliyat öncesi radyoterapi, ameliyat sonrası radyoterapiye benzer oranlarda etkinlik göstermektedir; ancak özellikle büyük tümörlü hastalarda ve alt ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde yara komplikasyon oranları anlamlı şekilde yüksek olduğundan seçilmiş olgularda ve gelişmiş radyoterapi teknikleri ile birlikte uygulanmalıdır.

Preoperatif radyoterapi tekniği, büyük ölçüde postoperatif teknikle aynı olmasının yanında, hedef dokular farklılık gösterir. Hedef volüm, preoperatif tedavide

sadece gros total volümü kapsamaktadır (oysaki postoperatif radyoterapide insizyon skarı ve dren bölgeleri de dahildir). Hedef volüme longitudinal olarak 5 – 7 cm, dairesel olarak da 1,5 – 2 cm emniyet vermek önerilir. Tavsiye edilen doz 5-5,5 haftada 50 Gy'dir. Cerrahi, genelde 2,5 hafta sonra uygulanır. Bir çok merkez, postoperatif cerrahi sınırın pozitif olması dışında boost uygulamamaktadır; boost dozu genelde 15 Gy'dir (85).

2.9.3 Adjuvan brakiterapi

İnterstisyel brakiterapi, radyasyon dozunun tümünü veya bir kısmını uygulamak için kullanılabilir.

Brakiterapinin (BRT) avantajları:

- Zamanı, eksternal radyoterapiye göre kısaltması (6-7 haftadan ortalama 2 haftaya)
- Tümör yatağının hem cerrah, hem de radyasyon onkoloğu tarafından görülerek değerlendirilmesi,
- Normal dokuların, hızlı doz düşmesi nedeniyle eksternal radyoterapiye nazaran daha iyi korunması,
- Janjan ve ark. nın çalışmasına göre de, eksternal radyoterapiye göre maliyetinin düşük olmasıdır (98).

Yumuşak doku sarkomlarında brakiterapi ile ilgili ilk prospektif randomize çalışma, Hilaris ve ark. nın 164 hastalık çalışmasıdır (99). Bu çalışmada gros total rezeksiyon sonrası hastalar, brakiterapi ve takip kolu olarak ayrılmışlardır. 76 aylık ortalama izlemele lokal kontrol, yüksek gradlı tümörlerde brakiterapi ile artarken ($p=0,0025$), düşük gradlı tümörlerde anlamlı bir artış olmamıştır. Bununla birlikte düşük

gradlı tümörlerde de lokal rekürrens, brakiterapi ile %27'den %22'ye düşmüştür. Bu çalışmaya ek olarak bir çok çalışmada cesaret verici sonuçlar mevcuttur (75, 100).

Ayrıca Alektier ve ark., 105 lokal rekürrensi olan ve yüksek gradlı hastayı, geniş lokal eksizyon sonrası bir kolda sadece brakiterapi (87 hasta), bir kolda da brakiterapi ve eksternal radyoterapi (18 hasta) olacak şekilde randomize etmişlerdir (101). 22 aylık izleme lokal kontrol açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla %86 ve %90).

Birçok merkez, eksternal radyoterapiyi, brakiterapiye sadece implantların geometrisi suboptimal ise ve cerrahi sınırlar pozitif ise eklemektedir.

Özet olarak, brakiterapinin lokal kontrolü artırdığına dair çalışmalar, eksternal radyoterapiye göre kısıtlı olmakla birlikte, hem tek başına hem de eksternal radyoterapi ile kombine uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar, yüksek ve orta gradlı tümörler için eksternal tedavi ile kıyaslanabilir düzeydedir (75, 101). Bununla birlikte, düşük gradlı lezyonlarda eksternal radyoterapinin tercih edilmesi önerilmektedir.

Brakiterapinin teknik yönü, eksternal radyoterapiden oldukça farklıdır. Operasyon sırasında, radyasyon onkoloğu ve cerrah birlikte tümör yatağını değerlendirir ve radyasyon hedef volümü, tümör yatağına longitudinal olarak 2 cm, dairesel olarak 1-1,5 cm emniyet verilerek belirlenir. Daha sonra radyasyon onkoloğu, afterloading kateterlerini sırayla, hedef bölgeye, perkütan olarak ve 1 cm aralıklarla implante eder. Bu kateterlerin yüklenmesi yara iyileşmesine olanak vermek amacıyla, en erken postoperatif 6. günde yapılır. Doz, implant düzleminden 5-10 mm uzağa tanımlanır. Kateterler, düşük doz hızlı (LDR) veya yüksek doz hızlı (HDR) kaynaklar ile yüklenir. Kullanılan izotop LDR için genelde ¹⁹²Ir ve nadiren de ¹²⁵I iken, HDR için ¹⁹²Ir dir (1, 75, 102).

LDR BRT için yüksek gradlı tümörlerde 42-45 Gy, 4-6 günde verilmektedir (75). Eğer BRT, eksternal radyoterapi ile kombine kullanılacaksa, 15-25 Gy BRT ve 45-50 Gy eksternal radyoterapi uygulanması önerilir (1, 101).

Eğer HDR BRT kullanılıyorsa, genelde 2-5 Gy fraksiyon dozları, günde 2 kez uygulanıp toplam doz 35-50 Gy arasında değişmektedir. Gene eksternal radyoterapi ile kombine kullanılacaksa, 15-20 Gy BRT verilmesi önerilmektedir (1, 103).

Tüm bu farklı radyoterapi teknikleri, geniş lokal eksizyona ek olarak uygulandığında %85 gibi oldukça iyi bir lokal kontrolü sağlayabilmektedirler.

2.9.4 Rezeke edilemeyen sarkomlar

Radyoterapi, cerrahi uygulanamayan hastalarda, genelde palyasyon amaçlı kullanılır. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda radyoterapi ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %28-33 arasında olup, genel sağkalımları da %25 olarak bildirilmiştir (104; 105). Bir çalışmada lokal kontrol, radyasyon dozu ve tümör büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (106). Bu sarkomlarda, total RT dozunun 70 Gy ve üzeri olması önerilir.

Son yıllarda, nötron tedavisi, proton tedavisi, karbon iyon veya radyoduyarlılaştırma yöntemleriyle (iododeoksiüridin, TNF- α , melfalan, interferon γ , razoksan) kombine radyoterapi de kullanılmaktadır (1, 107, 108).

Goffman, hiperfraksiyon radyoterapi ile intravenöz iododeoksiüridini kombine ettiği çalışmasında 4 yıllık izleme, %60 lokal kontrol bildirmiştir (107).

Schwarz ve ark., nötron tedavisiyle ilgili Avrupa deneyimlerini topladığı çalışmasında, %50 lokal kontrol bildirmiştir; ancak ciddi komplikasyon oranları da söz konusudur (109). Nötron, foton tedavisi ile kombine kullanıldığında %6,6; tek başına kullanıldığında %50 oranında ciddi toksisite saptamışlardır.

2.9.5 Lenf nodu pozitif hastalar

Yumuşak doku sarkomlu hastalarda, lenf nodu pozitifliği, evre IV olarak kabul edilmekle birlikte, bölgesel lenf nodu pozitifliği durumunda, cerrahi ve radyoterapi, tercih edilebilir. Fong ve ark.nın çalışmasında, bölgesel lenf nodu metastazı olup,

radikal lenfadenektomi uygulanan yumuşak doku sarkomlu hastalarda, medyan 16,3 aylık sağkalım (5 yıllık % 46) ; daha az küratif lenfadenektomi veya sadece biyopsi uygulananlarda ise, 4,3 ay medyan sağkalım bildirilmiştir (29). Sadece ekstremitte yumuşak doku sarkomlu hastalarla yapılan bir başka çalışmada da bölgesel lenf nodu metastazlarının cerrahi tedavisiyle 5 yıllık %57 sağkalım bildirilmiştir (110) ve yazarlar, evrelemenin bu açıdan yeniden gözden geçirilmesini önermektedir.

2.9.6 Adjuvan kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlu hastalarda, yeterli lokal kontrol sağlandığında bile %50 oranında uzak metastaz gelişeceği bilinmektedir.

1997'de yayınlanan, farklı anatomik lokalizasyonda ve farklı tipte 1568 yumuşak doku sarkomlu hasta ile yapılan metaanalizde; doksorubisin tabanlı kemoterapilerin kullanılmasıyla lokal kontrolün anlamlı arttığı, ancak genel sağkalımlar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (P=0,12) (111).

Son zamanlarda, M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) ve Memorial Sloan – Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından yapılan kombine bir çalışmada da, evre III ekstremitte yumuşak doku sarkomu olup doksorubin içeren kemoterapi alan ve almayan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 1 yıllık hastalık spesifik sağkalım, kemoterapi kolunda artsa da (p=0,002), zamanla aradaki fark azalmıştır (p=0,04) (112).

Bunula birlikte, sadece bir İtalyan randomize çalışmasında adjuvan kemoterapinin sağkalıma katkısı gösterilmiştir. Bu çalışmada, tamamı yüksek gradlı, lokal rekürrensi veya ≥ 5 cm. tümörü olan 104 hasta, lokal tedavi sonrası kemoterapi ve izlem kolu olarak ayrılmıştır. Kemoterapi kolunda 5 kür epirubisin ve ifosfamid adjuvan olarak uygulanmıştır. 5 yıllık izlemle, kemoterapi kolunda anlamlı sağkalım avantajı elde edilirken (%66 ve %46, p=0,04) ;7,5 yılın sonunda anlamlı olmasa da bir sağkalım farkı mevcuttur (113, 114).

Neoadjuvan kemoterapi ise, tümörün tedaviye cevabının değerlendirilebilmesi, tanı anında olası mikrometastazların tedavisine olanak sağlaması ve bazı büyük tümörlerde daha az radikal bir cerrahiye imkan vermesi açısından önemlidir (115). Ancak, postoperatif kemoterapi uygulamasında olduğu gibi sağkalıma katkısını destekleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Retrospektif bir çalışmada, 496 orta ve yüksek gradlı ekstremitte yumuşak doku sarkomlu hastaya, doksorubisin tabanlı kemoterapi ve radyoterapi ardından cerrahi rezeksiyon yapılmıştır (115). Hastaların sadece %14 ünde tam patolojik cevap (%95 ve üzeri tümör nekrozu) elde edilmiş olup, tam cevap alınanlarda 10 yıllık sağkalım avantajı gözlenmiştir (p=0,001). Bir başka retrospektif çalışmada ise, preoperatif kemoterapiye yanıt radyografik olarak değerlendirilmiş, önceden amputasyon kararı verilen hiçbir hastanın cerrahisini kemoterapi etkileyememiştir (116). Ancak 10 cm.'den büyük tümörlü hastalarda preoperatif kemoterapinin hastalık spesifik sağkalımı arttırdığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur (117).

Özetle, yüksek riskli hastalarda (büyük tümör, yüksek grad, derin yerleşim) adjuvan ve neoadjuvan kemoterapinin katkısı sınırlıdır. Bu nedenle tedavi seçimi, hasta bazında kişiselleştirilmelidir. Göreceli olarak kemosenitif tümörü bulunan (miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkom, sinovyal sarkom gibi) ve daha genç hastalarda fayda görülebilir. Ayrıca lenf nodu pozitifliği olan, baş – boyun ve gövde ve yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında birçok merkezce kemoterapi uygulanmaktadır.

Bununla birlikte, osteojenik sarkom, Ewing sarkomu ve rabdomyosarkom gibi spesifik alt tiplerde kemoterapinin yeri kanıtlanmıştır (2).

2.9.7 Retroperitoneal sarkomlar

Tüm yumuşak doku sarkomlarının %10 – 15'ini oluştururlar. Liposarkom, malign fibröz histiositom ve leyomyosarkom en sık görülen histolojik tiplerdir (118). Geç semptom vermesi nedeniyle, genelde tanı anında büyük olup, yaklaşık yarısı 20

cm.'nin üzerindedir. Tüm nodal bölgelerin ve erkeklerde testislerin muayenesi önemlidir. Radyolojik görüntüleme abdomene ek olarak pelvis tomografisini de içermelidir.

Tüm yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi en iyi sağkalım, negatif cerrahi sınırla sağlanır ve ekstremitte sarkomlarına göre sağkalım düşüktür (5 yıllık, % 40-50). Bir çalışmada, 5 yıllık hastalıksız sağkalım, negatif cerrahi sınırlı hastalarda % 50 iken, pozitif cerrahi sınırla %28 olarak gözlenmiştir (118). Bununla birlikte tam cerrahi rezeksiyon, ancak %40-60 hastada mümkündür (118, 119). Ekstremitte sarkomlarından farklı olarak, lokal rekürrens 10 yıla kadar görülebilir. Ölümlerin % 75'i sistemik metastaz olmaksızın, lokal rekürrensten kaynaklanır (107).

Retroperitoneal sarkomların postoperatif radyoterapisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, lokal rekürrensin radyoterapi ile geciktiği ancak önlenmediği gösterilmiştir (118). Postoperatif tümör yatağında yapışık barsak segmentlerinin varlığı nedeniyle hedef volümü belirlemek zorlaşmakta, yakın komşuluktaki radyosensitif yapılar nedeniyle de doz, sınırlı tutulmaktadır.

Preoperatif radyoterapide ise tümörün barsak segmentlerini ve diğer vital yapıları itmesi nedeniyle bu sorunlar daha az olmaktadır. Yapılan prospektif çalışmalarda, preoperatif ve intraoperatif verilen daha az radyasyon dozlarıyla kabul edilebilir tedavi ilişkili toksisite bildirilmiştir (120). American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) tarafından retroperitoneal yumuşak doku sarkomlu hastalarda preoperatif eksternal radyoterapi ile yalnız cerrahiyi karşılaştıran bir faz III çalışma (ACOSOG Z9031) planlanmış olup, henüz sonuçları açıklanmamıştır (121).

Retroperitoneal sarkomların preoperatif tedavisinde, 3 boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniklerini kullanmak, vital yapılara komşuluk nedeniyle özellikle önemlidir. Gros total volüme (GTV) 1,5 – 2 cm. emniyet verilerek, klinik hedef volüm (CTV) oluşturulur, ancak alan daraltılması gerekebilir.

1,8–2 Gy fraksiyon dozlarıyla, toplam 45 – 50,4 Gy'lik doz, kabul edilebilir toksisite ile verilebilir (2).

İntraoperatif radyoterapi ise (IORT), operasyon sırasında, hedef alanı direkt görmeyi sağlar ve radyoterapiyi, tek fraksiyonda uygulama imkanı verir. Ayrıca ekstrenal radyoterapi ile kombine de kullanılabilir. Mayo Clinic'ten bildirilen bir çalışmada, retroperitoneal ve pelvik yerleşimi olan 87 yumuşak doku sarkomlu hastaya 8,75-30 Gy (medyan 15 Gy) arasında intraoperatif elektron tedavisi ve hastaların 77'sine de ek eksternal tedavi verilmiştir (122). 5 yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranları, %58 ve % 50 olup, toksisite kabul edilebilir sınırlardadır. NCI tarafından yapılan bir çalışmada ise, intraoperatif radyoterapi (20 Gy) ve takiben eksternal radyoterapi (35-40 Gy) alan hastalar, yalnız eksternal radyoterapi (50-55 Gy) alan gruba göre anlamlı lokal kontrol avantajına sahip bulunmuştur (123). Bu çalışmada IORT alan hastalara, aynı zamanda mizonidazol de verilmiş ve periferal nöropati riski, yalnız eksternal tedavi alan gruba göre artmış bulunmuştur. Yalnız eksternal tedavi alan grupta ise radyasyon enteriti daha fazla gözlenmiştir. Benzer bir önemli çalışma da Alektier ve ark. tarafından yapılmış olup, intraoperatif elektron yerine HDR IORT (12-15 Gy) kullanılmış, mizonidazol uygulanmamıştır. Bu çalışmada IORT ile 5 yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranları % 62 ve %45 olup, periferal nöropati daha düşüktür(% 6) (124).

Sonuç olarak retroperitoneal sarkomlarda, IORT ve preoperatif uygulama, hem toksisite hem de lokal kontrol açısından postoperatif uygulamaya üstün gözükmektedir.

2.9.9 Baş-boyun bölgesi sarkomları

Baş-boyun bölgesi malign hastalıklarının % 1'ini ve tüm yumuşak doku sarkomlarının %10'unu oluştururlar. Tümörlerin % 65-95 kadarı, ağrısız subkutan veya submukozal kitle şeklinde ortaya çıkar (125, 126). Tüm histolojik tipler görülebilmeye karşın, anjiosakoma diğer bölgelere nazaran daha sıktır.

Diğer anatomik bölgelerde olduğu gibi, gros total rezeksiyon, sağkalım için en önemli faktördür, ancak ekstremitelerde olduğu gibi geniş normal doku emniyeti mümkün değildir. Negatif cerrahi sınır, %30-78 oranında mümkün olmaktadır. Bunun sonucu olarak da lokal rekürrensler, uzak metastazlardan sıktır ve adjuvan radyasyon sıklıkla tavsiye edilir. 5 yıllık sağkalım oranları % 44-80, hastalık spesifik sağkalım ise % 45-62 arasında değişmektedir (64, 127).

Eeles ve ark.nın, cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunu, yalnızca cerrahi ile karşılaştıran çalışmasında, sağkalımı belirleyen en önemli faktör cerrahi iken, radyoterapi, lokal kontrol açısından üstünlük sağlamaktadır (128). Benzer şekilde planlanan bir başka çalışmada ise, radyoterapi, multivaryan analizde lokal kontrol açısından önemli bulunmamıştır (129).

Bu bölgenin anjiosarkomlarında ise, gerek lenf nodu metastaz riskinin fazla oluşu (%10-15), gerekse dermis boyunca agresif yayılım eğilimleri nedeniyle küratif cerrahi daha zordur ve 5 yıllık sağkalımı %29-31 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (130, 131).

Genel olarak baş-boyun bölgesi yumuşak doku sarkomlarının lokal tedavisi ile, %60-70 lokal kontrol sağlanıp, sonuçlar tatmin edici olmaktan uzaktır.

2.9.10 Radyoterapi yan etkileri

Erken Yan Etkiler: Radyoterapi sırasında ve bitiminden sonraki ilk 3 ayda görülen yan etkilerdir. En önemli akut yan etki yağ deskuamasyondur. Deskuamasyon, yüksek doz alan bölgelerde belirgin olup, ekstremitenin çapının % 50'sinden fazlasının radyoterapi alanına dahil olduğu durumlarda veya konkomittan doksorubisin alanlarda artmaktadır (1, 90).

Ayrıca, radyoterapi ve kemoterapi alanlarda, yara iyileşmesi gecikir. Adjuvan brakiterapi ve yara iyileşmesine etkisi ile ilgili bir çalışmada, brakiterapi kateterleri postoperatif 5. günden sonra aktiflendiğinde, yara komplikasyon oranı, yalnızca cerrahi

ile görülenlere eşit bulunmuştur (102). Gövde yerleşimli sarkomlar nedeniyle radyoterapi alanlarda, bulatı-kusma, ishal ve trombositopeni gelişebilir.

Cerrahi sırasında konulan greftlere ise radyoterapinin olumsuz bir etkisi gösterilememiştir. Ancak bu olgularda ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmadan önce, en az 3 hafta beklenilmelidir (90).

Geç Yan Etkiler: Fibrozis, nekroz, ödem, fraktür ve kontraktür, bunların sonucunda da hareket kabiliyetinin azalmasıdır. Büyük tümör boyutu, 63 Gy den fazla radyasyon dozu, 35 cm.' den büyük radyoterapi alanı, kötü radyoterapi tekniği, nöral yapıların risk altında olması, postoperatif kırık gelişimi ve yara komplikasyonları, uzun dönemde fonksiyonel sonuçları etkileyen değişkenlerdir. Ödem ve fraktür riski, alt ekstremitte yerleşimli tümörlerde üst ekstremitteye göre fazladır (132).

Lenfatik drenaja izin verecek şekilde, ışınlanan ekstremitenin sağlam bir kısmı radyoterapi sahası dışında bırakılmalıdır.

Erken dönemde uygulanan fizik tedavi metodları ile, eklem hareket açıklığını ve kas gücünü normal seviyede tutmak mümkün olabilir. Alt ekstremitte sarkomu nedeniyle radyoterapi alan erkeklerde, mümkünse testislere koruyucu blok konularak fertilizasyonun korunmasına dikkat edilmelidir (90).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 1994-Aralık 2006 tarihleri arasında postoperatif veya primer radyoterapi uygulanan 131 yumuşak doku sarkomlu (30 retroperitoneal yerleşimli ve 101 diğer yerleşimli) hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu iki grubun analizleri, A(retroperiton dışı tümörü olan hastalar) ve B (retroperiton yerleşimli tümörü olan hastalar) olmak üzere ayrı ayrı yapılmıştır.

3.1.A. Hastaların Değerlendirilmesi

Tablo 3.1A. Retroperiton dışı yumuşak doku sarkomu olan hastaların özellikleri(n=101)

Hasta Özellikleri	n	%
Yaş		
≤40 yaş	35	35
60>yaş>40	44	43
≥60 yaş	22	22
Cinsiyet		
Erkek	55	55
Kadın	46	45
Başvuru şikayeti		
Ağrı	28	28
Şişlik	73	72
Başvuru anı fizik muayene bulgusu		
Kitle bulgusu	90	89
Nörolojik bulgular	3	3
Diğer	8	8
Semptomların başlangıcı- başvuru arası zaman		
<6 ay	38	38
6 ay- 60 ay	44	43
>60 ay	10	10
Bilinmeyen	9	9
Rekürrensle başvuru		
Yeni tanı	74	73
Rekürrensle başvuru	27	27
Tanı anı radyoloji		
BT	21	21
BT+MR/MR	52	51
USG ve diğer	28	28
Travma öyküsü		
Var	5	5
Yok	96	95
Başka malignansi		
Var	4	4
Yok	97	96

Retroperiton dışı yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan hastaların yaşları 17-74 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 47'dir. En sık başvuru şikayeti şişlik (%71) olarak belirlenmiştir. Hastaneye başvurmadan önceki semptom süresi medyan 9,5 aydır. Hastaların %72'sine tanı amaçlı BT ve /veya MRG çekilmiştir.

Tablo 3.2A Tümör özellikleri

Tümör özellikleri	N	%
Anatomik lokalizasyon		
Baş-boyun	17	17
Gövde	22	22
Üst ekstremité	12	12
Alt ekstremité	50	49
Operasyon durumu		
Geniş veya total eksizyon	69	68
Mikroskobik rezidü	17	17
Gros rezidü	13	13
Opere olmayan	2	2
Tümör büyüklüğü		
<5 cm	21	21
5-10 cm	54	53
>10 cm	26	26
Tümör yerleşimi		
Yüzeyel	33	33
Derin	68	67
Cerrahi sınırlar		
Pozitif	30	30
Negatif	69	70

Geniş eksizyon (%17), tümörün en az 2 cm normal doku emniyetiyle çıkarıldığı eksizyonu ifade ederken; total eksizyon (%51), cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde, 2

cm den az emniyetle tümörün çıkarıldığı durumunu tanımlamaktadır. Tabloda, marginal veya subtotal eksizyon yapıp, sadece cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastalar (%17) mikroskobik rezidü; subtotal eksizyon yapıp gros rezidüsü olanlar (%13) da gros rezidü olarak tanımlanmıştır.

Tümör boyutu medyan 7,5 cm olup, 75 (% 74) olguda 10 cm ve altında, 26 (%26) olguda ise 10 cm'nin üzerindeydi.

Tablo 3.3A Grad ve histopatolojik subtiplere göre hasta dağılımı

Özellik	n	%
Grad		
I-II	41	41
III-IV	60	59
Subtip		
Liposarkom	30	29
Malign fibröz histiyositom (MFH)	18	18
Sinovyal sarkom	13	13
Malign mezenkimal tümör(subgrup belirsiz)	13	13
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	7	7
Fibrosarkom	7	7
Leyomyosarkom	7	7
İskelet dışı osteosarkom	2	2
İskelet dışı kondrosarkom	2	2
Alveolar sarkom	1	1
Anjiyosarkom	1	1

Hastaların evrelere göre dağılımı, tablo 3.4.'te belirtilmiştir.

Tablo 3.4A. Hastaların evrelere göre dağılımı

AJCC 2002 evre	n	%
I	37	36,5
II	24	24
III	37	36,5
IV	3	3

Evre IV olarak değerlendirilen hastaların uzak metastazı bulunmayıp, sadece lenf nodu pozitifliği bulunmaktadır.

3.2A Radyoterapi

Operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği, tümör boyutunun en az 5 cm olması, yüksek grad, metastatik lenf nodu varlığı, rezidü/ rekürrens olması gibi faktörlerden en az birine sahip hastalara postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Operasyon ve radyoterapi arası interval medyan 60 gün (13-180 gün) olarak bulundu.

Radyoterapi, foton tedavisinde Co60 veya 6 MV lik X ışınının kullanıldığı lineer akseleratör ile verildi. Ayrıca bazı tümörlerde 6-15 MeV arası elektron enerjileri kullanıldı. Hastalardan 47'si (%47), Co60 cihazı ile tedavi edilirken, bu hastalardan 7'si elektron tedavisi almıştır(%7). Ekstremitte yerleşimli tümörlerde dikey ekseninde tümör lojuna 5 cm, yatay ekseninde 1,5-2 cm emniyet verilirken; diğer yerleşim bölgelerinde tümör lojuna 1,5-2 cm emniyet verilerek hedef alan belirlenmiştir.

Ekstremitte yerleşimli tümörlerde lenfödem açısından tüm ekstremitenin radyoterapi sahasına girmemesine özen gösterilmiş, medyal veya lateral kenarlardan 1-1,5 cm lik bir bölge, radyoterapi alanı dışında bırakılmıştır.

Diğer lokalizasyonlarda ise, özellikle retroperitoneal yerleşimli tümörlerde yakın komşuluktaki kritik organların tolerans dozları dikkate alınmıştır.

Tüm lokalizasyonlarda 45-50 Gy civarında alan daraltılması yapılmaya özen gösterilmiştir.

Hastalara verilen eksternal radyoterapi dozu 1,8-2,5 Gy fraksiyon dozları ile toplam 40-70 Gy arasındadır (medyan 60 Gy). Toplam radyoterapi süresi medyan 42 (21-59) gün olarak saptanmıştır.

3.3A Kemoterapi

Yüksek grad ve /veya tümör boyutunun büyüklüğü (> 5 cm) nedeniyle, 32 (%32) olgu operasyon sonrası ortalama 5 kür kemoterapi almıştır. Opere olamayan 2 hasta da radyoterapi öncesi 6 kür kemoterapi almıştır. Kemoterapi protokollerinin tamamı antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içermektedir.

3.4A Hasta İzlemi

3.4.1A Radyoterapi sırasında

Radyoterapi sırasında hastaların haftalık değerlendirmesi yapıp, cilt reaksiyonları, ödem, beslenme ve hidrasyon durumları takip edilmiştir. Radyasyon dermatiti geliştiğinde steroidli pomadlar, yaş deskuamasyon varlığında ise Burrow solüsyonu kullanılmıştır. Baş- boyun bölgesine tedavi alan hastalara ağız bakımı önerilmiştir. Hastalara gerektiğinde analjezik verilmiştir.

3.4.2A Radyoterapi sonrası

Hastaların ilk 2 yıl her 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir, 5. yıldan sonra da yılda bir düzenli olarak kontrolleri planlanmıştır.

Hastaların her kontrolünde fizik muayeneleri yapılmış, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, akciğer grafiklerine bakılmıştır. Ayrıca kontrollerde primer hastalık bölgesi BT, MRG, USG gibi yöntemlerle değerlendirilmiştir.

27(%27) hasta BT, 54(%53) hasta MRG, 15 hasta (%15) BT ve MR, 5(%5) hasta ise ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleriyle izlenmiştir.

4.A. BULGULAR

4.1A Sağkalım ve Lokal Kontrol Oranları

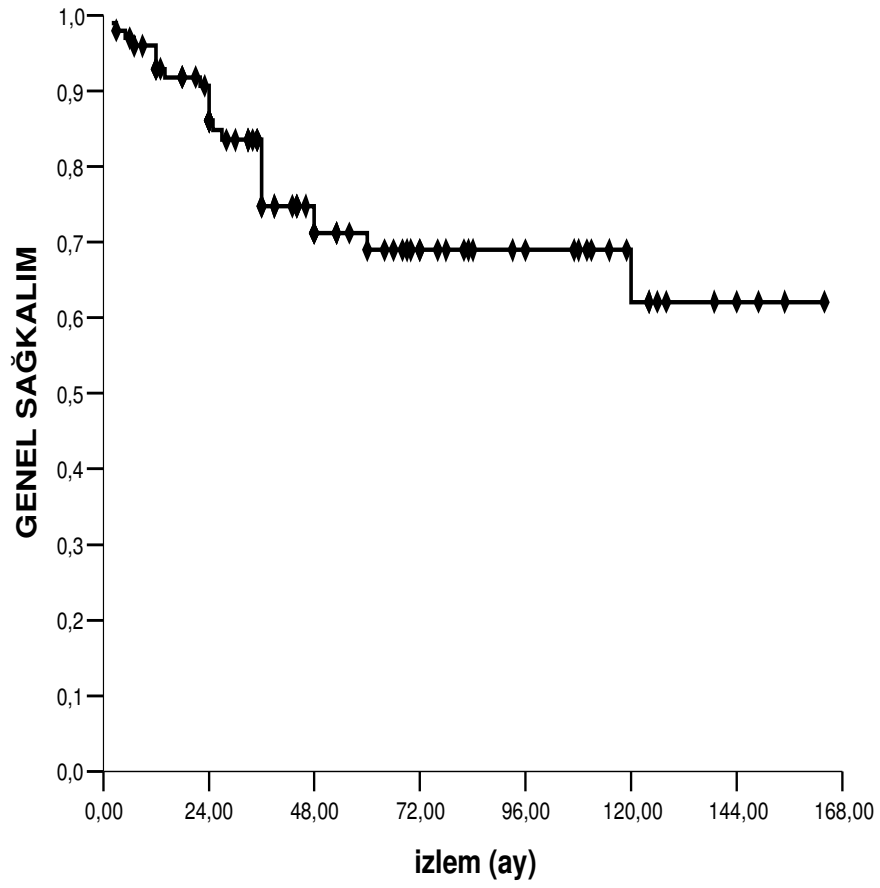
Değerlendirmeye alınan 101 hastanın radyoterapi sonrası takip süresi 2-164 ay arasında olup, medyan 36 aydır. Olguların 53'ü (%52) son kontrolde hastalıksız olarak remisyonda kabul edilmiştir. Son kontrollerinde 12 (% 12) hasta lokal rekürrens, 7 (%7) hasta uzak metastaz, 4 (%4) hasta da hem lokal rekürrens, hem de uzak metastazla hayattadır. Lokal rekürrensi gelişen 9 (%9), uzak metastazı olan 5 (%5), hem lokal rekürrens hem de uzak metastazı olan 9 (%9) hasta kaybedilmiştir. 2 hasta (%2) ise kanser dışı nedenlerle kaybedilmiştir.

Tablo 4.1A Rekürrens paterni

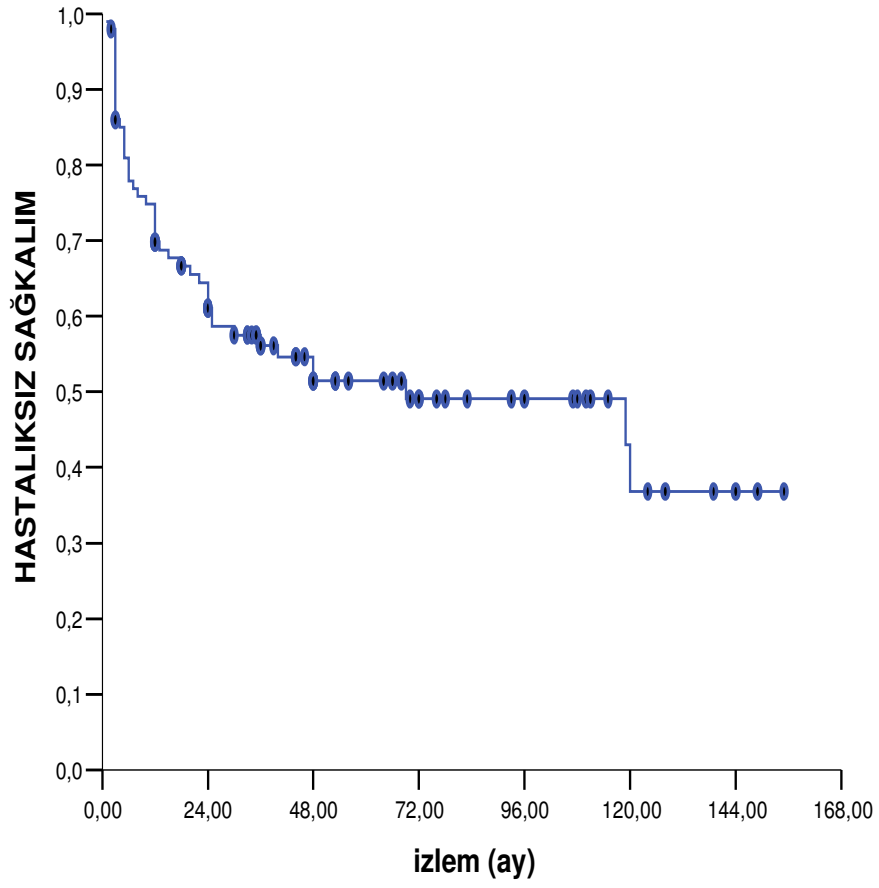
Rekürrens Paternleri	N	%
Lokal-bölgesel nüks	21	21
Uzak metastaz	12	12
Lokal –bölgesel nüks +uzak metastaz	13	13

Takip sırasında lokal rekürrensi gelişen hastalardan 9'una lokal eksizyon, 8'ine eksizyon ve sonrasında antrasiklin içeren kemoterapi, 9 hastaya ise gene antrasiklin içeren kemoterapiler uygulanmıştır. Lokal rekürrensi olan 8 hastaya ise genel durum bozukluğu veya sistemik hastalık nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. En sık metastaz bölgesi (21 hasta) akciğer olup izole akciğer metastazı gelişen 9 hastadan 3'üne metastazektomi yapılmıştır. Kemik metastazı gelişen 14 hastadan 7'sine palyatif radyoterapi verilmiştir. Tüm metastaz gelişen hastalardan 8'ine antrasiklin içeren kemoterapi verilmiştir.

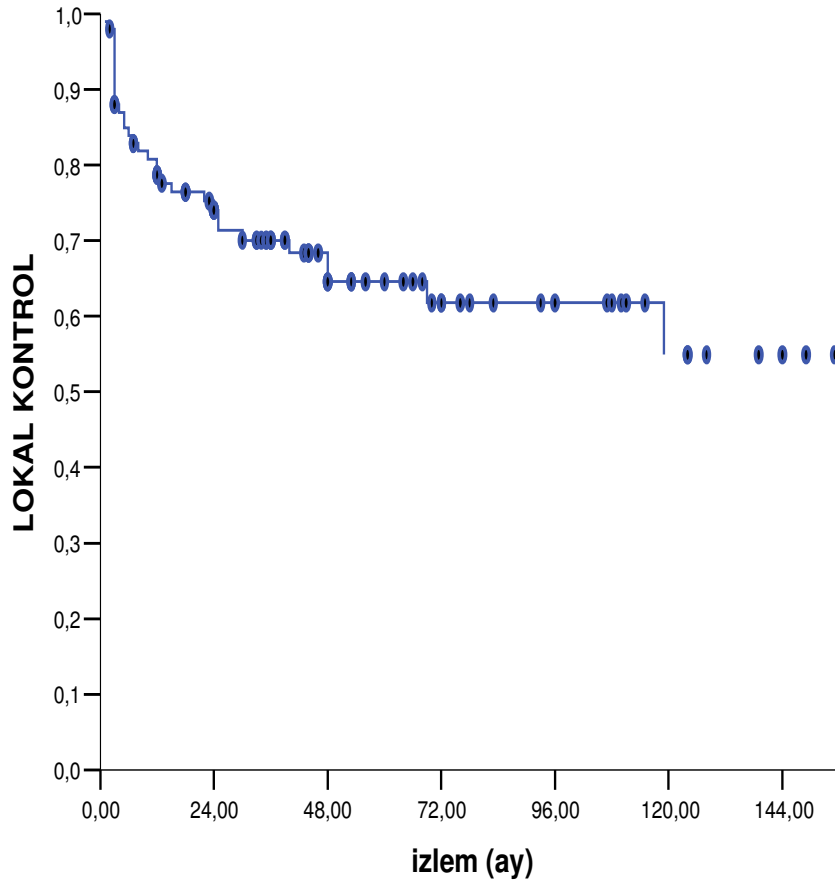
3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları (GS) %75 ve %69, hastalıksız sağkalım oranları (HS) %56 ve %51, lokal kontrol oranları (LK) ise %70 ve %65 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.1A Genel sağkalım grafiği



Şekil 4.2A Hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 4.3A Lokal kontrol grafiği

4.2A Tek Değişkenli Analiz Sonuçları (Retroperiton dışı hastalığı olanlar)

4.2.1A Genel sağkalım

Prognostik faktör olarak incelenen parametreler Tablo 4.2A’da verilmiştir.

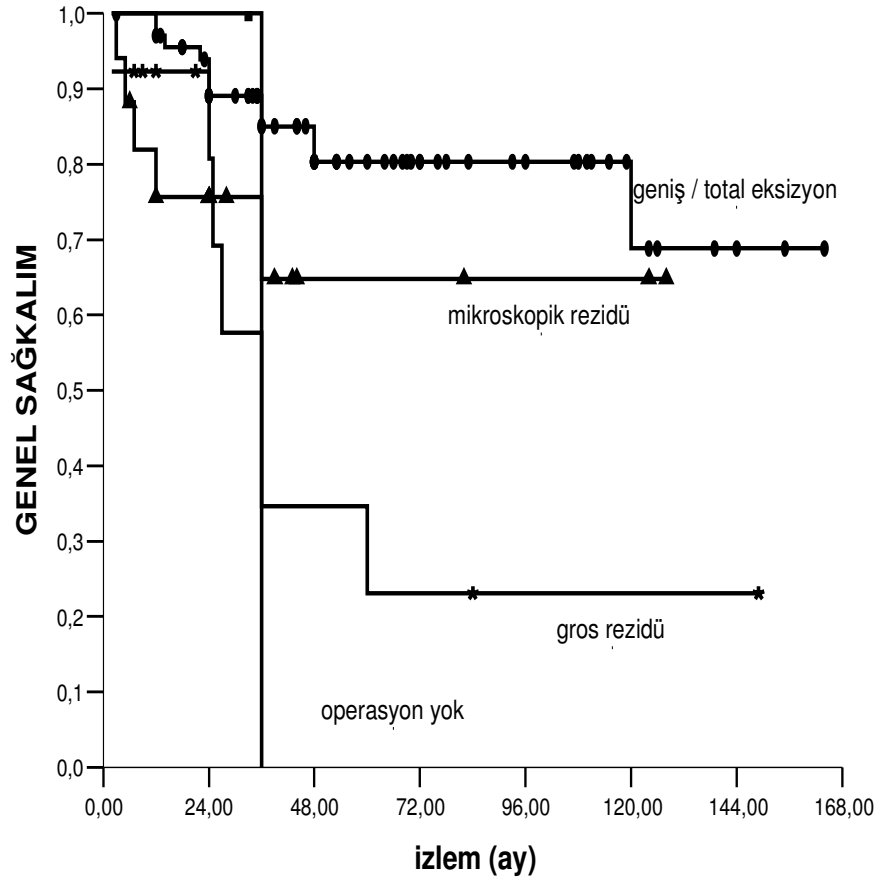
Tablo 4.2A Prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaş, $40 < \text{yaş} < 60$, ≥ 60 yaş)	0,9
Cinsiyet	0,5
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,9
Başvuru şikayeti (ağrı, şişlik)	0,2
Anatomik yerleşim (baş-boyun, üst ekstremitte, gövde, alt ekstremitte)	0,7
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, >6 ay-5 yıl, >5 yıl)	0,1
Operasyon durumu (yok, geniş/total eksizyon, mikroskopik rezidü, gros rezidü)	0,005
Tümör büyüklüğü (<5 cm, 5-10 cm, >10 cm)	0,6
Tümör yerleşimi (yüzeysel, derin)	0,05
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	0,002
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,2
Histolojik alt tip	0,4
Evre (I-II, III-IV)	0,02
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, 61-90 gün, >90 gün)	0,09
Toplam RT dozu (≤ 60 Gy, >60 Gy)	0,9
RT süresi (≤ 40 gün, >40 gün)	0,8
Adjuvan KT (var, yok)	0,9

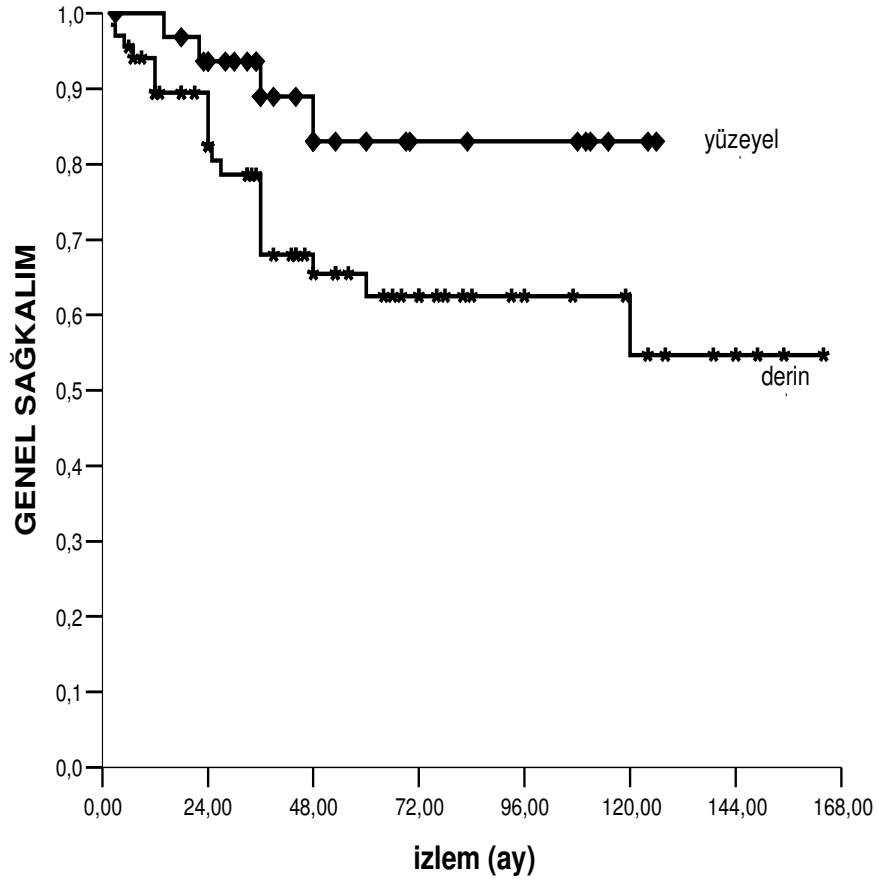
Olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli, tümörün derin veya yüzeysel yerleşimli olması, cerrahi sınırlar ve evresi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tablo 4.3.A’da hastaların bu özelliklerine göre genel sağkalım oranları verilmiştir.

Tablo 4.3A Genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık genel sağkalım oranları

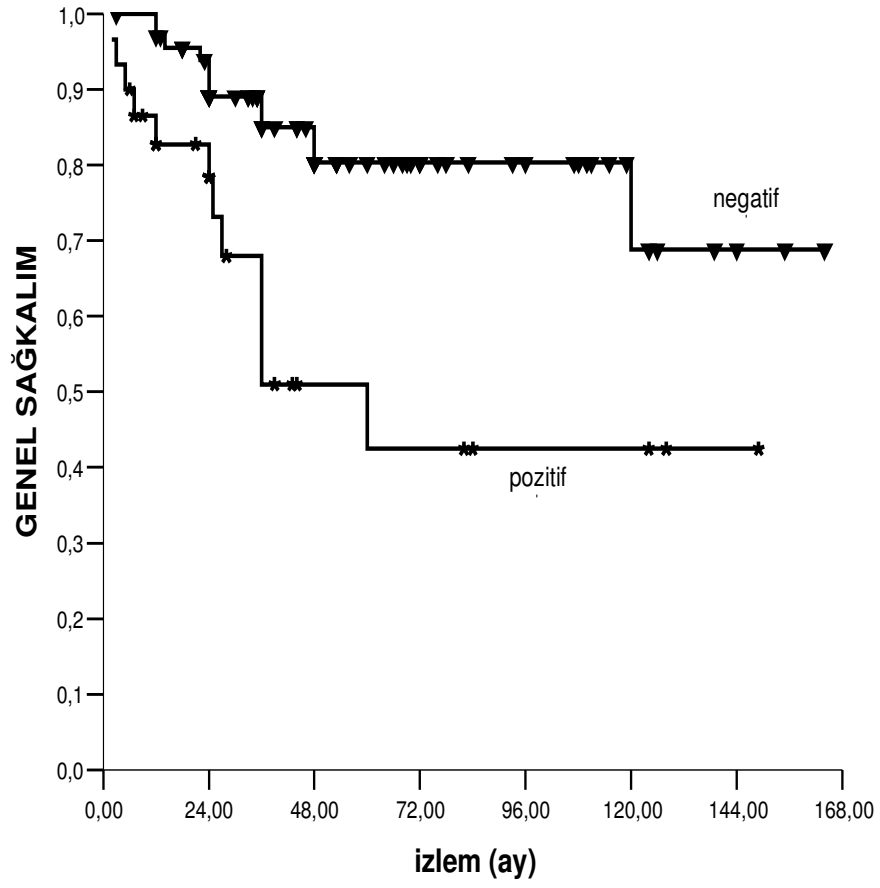
	3 yıllık GS %	p
Operasyon durumu		
Geniş veya total eksizyon	85	
Mikroskobik rezidü	65	0,005
Gros rezidü	35	
Opere olmayan	0	
Tümörün yerleşimi		
Derin	68	
Yüzeysel	89	0,05
Cerrahi sınırlar		
Pozitif	51	
Negatif	85	0,002
Evre		
I-II	83	
III-IV	62	0,02



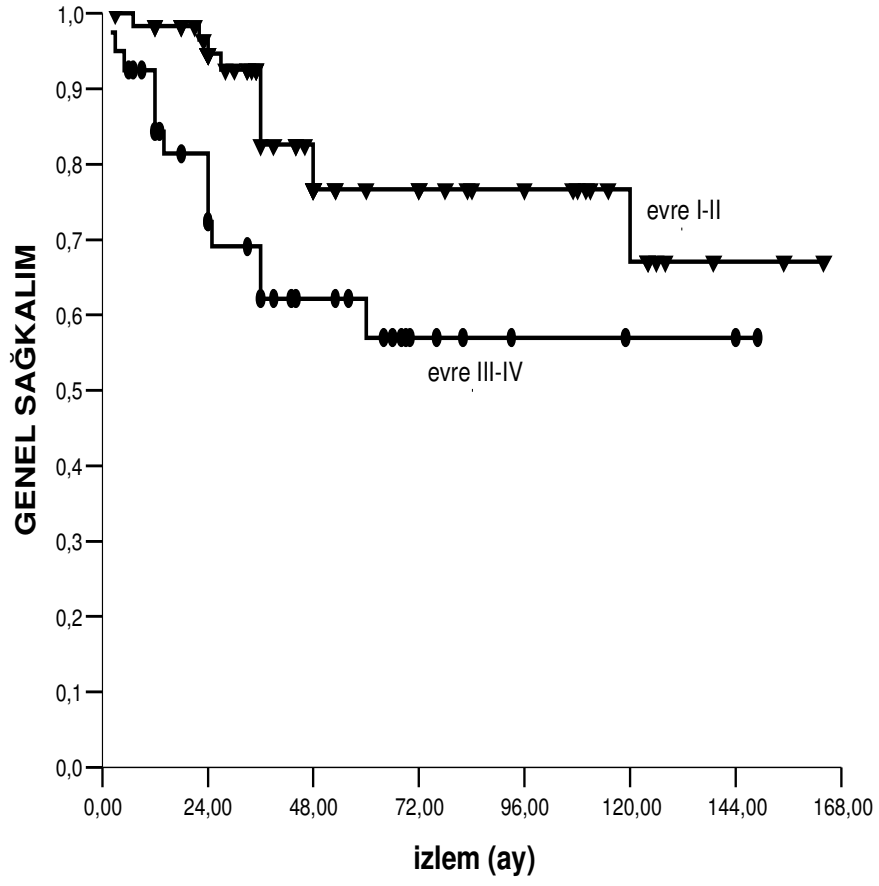
Şekil 4.4A Operasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.5A Tümörün derin veya yüzeysel yerleşimli olmasına göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.6A Cerrahi sınırlara göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.7A Evreye göre genel sağkalım grafiği

4.2.2A Hastaliksız Sağkalım

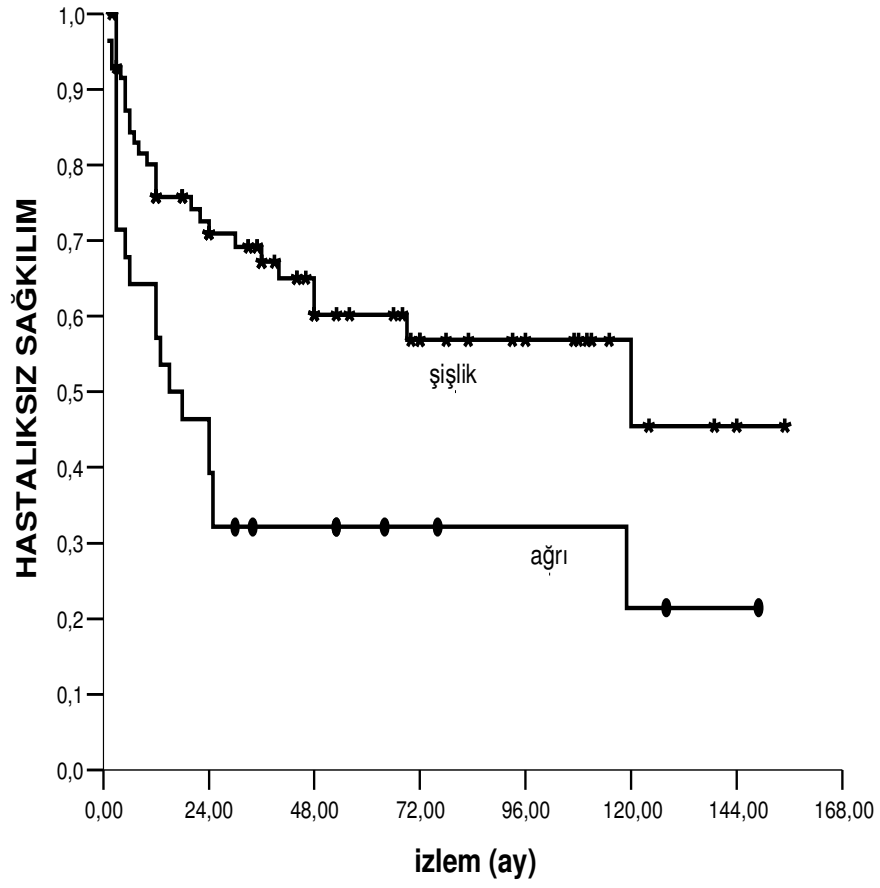
Tablo 4.4A Hastaliksız sağkalım açısından incelenen prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaşı, $40 < \text{yaşı} < 60$, ≥ 60 yaşı)	0,5
Cinsiyet	0,2
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,7
Başvuru şikayeti (ağrı, şişlik)	0,003
Anatomik yerleşim (baş-boyun, üst ekstremite, gövde, alt ekstremite)	0,042
Anatomik yerleşim (ekstremitte, diğer)	0,008
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, >6 ay-5 yıl, >5 yıl)	0,2
Operasyon durumu (İj geniş/total eksizyon, mikroskopik rezidü, gros rezidü,yok)	$<0,0001$
Tümör büyüklüğü (<5 cm, 5-10 cm, >10 cm)	0,8
Tümör yerleşimi (yüzeyel, derin)	0,7
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	$<0,0001$
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,013
Evre (I-II, III-IV)	0,018
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, 61-90 gün, >90 gün)	0,9
Toplam RT dozu (≤ 60 Gy, >60 Gy)	0,5
RT süresi (≤ 40 gün, >40 gün)	0,6
Adjuvan KT (var, yok)	0,6

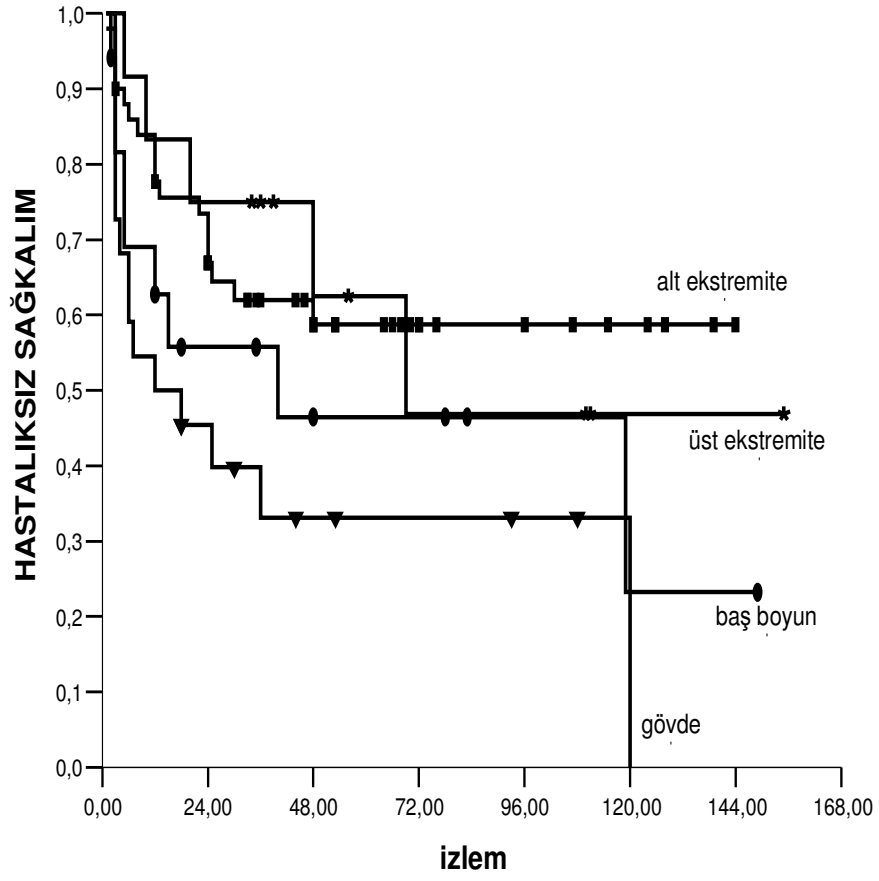
Hastaların başvuru şikayeti, anatomik lokalizasyon, opere olup olmaması ve operasyon şekli, cerrahi sınırlar, histolojik grad ve evresi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Hastaların bu özelliklerine göre hastaliksız sağkalım oranları Tablo 4.5A'da verilmiştir.

Tablo 4.5A Hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin hastaliksız sağkalım oranları

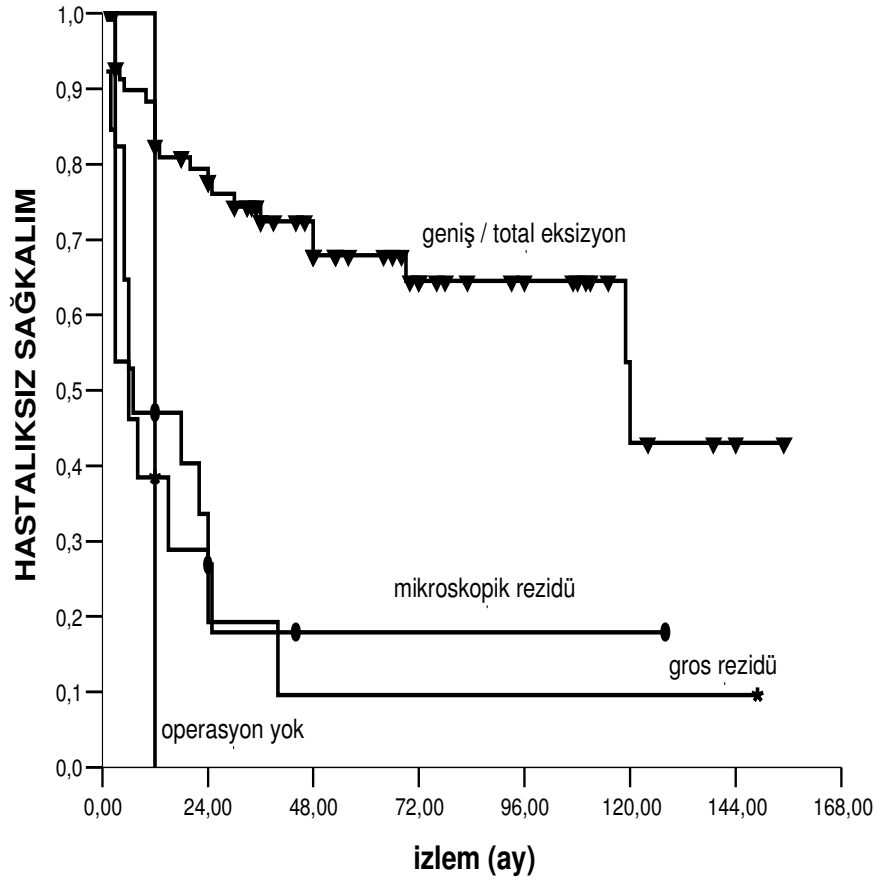
	3 yıllık HS (%)	p
Başyuru şikayeti		
Ağrı	32	0,003
Şişlik	67	
Anatomik yerleşim		
Baş-boyun	56	0,042
Üst ekstremitte	75	
Gövde	33	
Alt ekstremitte	62	
Operasyon durumu		
Geniş /total eksizyon	72	<0,0001
Mikroskobik rezidü	18	
Gros rezidü	10	
Opere olmayan	0	
Cerrahi sınırlar		
Pozitif	17	<0,0001
Negatif	72	
Histolojik grad		
I-II	72	0,013
III-IV	45	
Evre		
I-II	65	0,018
III-IV	43	



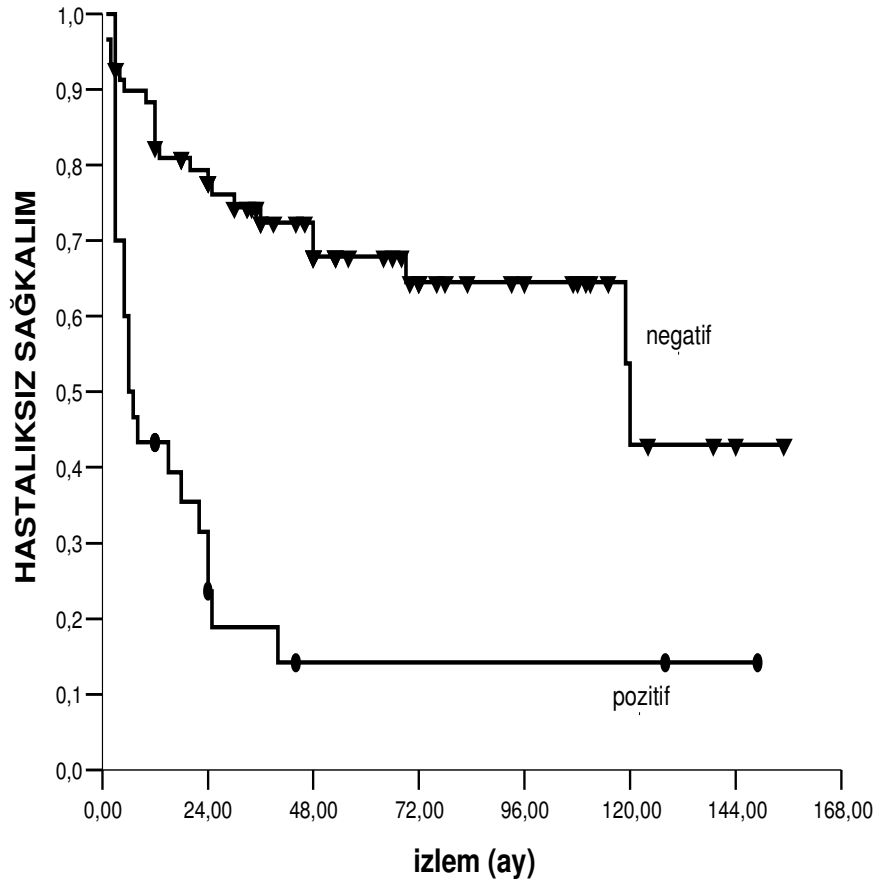
Şekil 4.8A Başvuru şikayetine göre hastalısız sağkalım grafiği



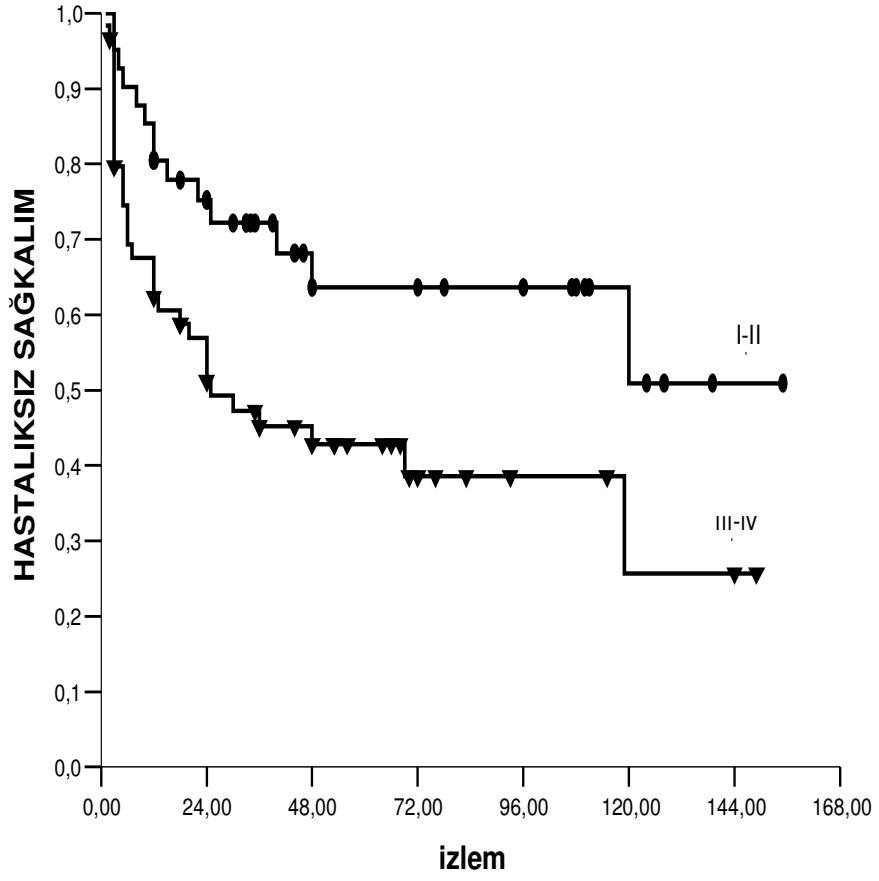
Şekil 4.9A Anatomik lokalizasyona göre hastaliksız sağkalım grafiği



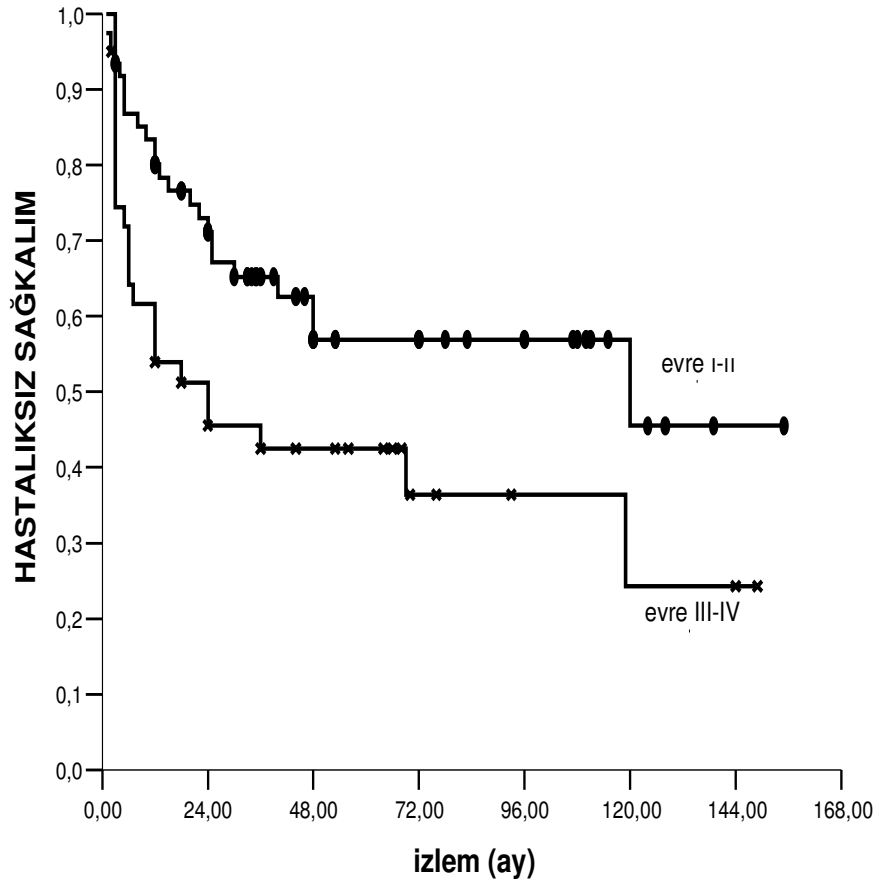
Şekil.4.10A Operasyon durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 4.11A Cerrahi sınırlara göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 4.12A Histolojik grada göre hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil.4.13A Evreye göre hastaliksiz sağkalım grafiği

4.2.3A Lokal kontrol

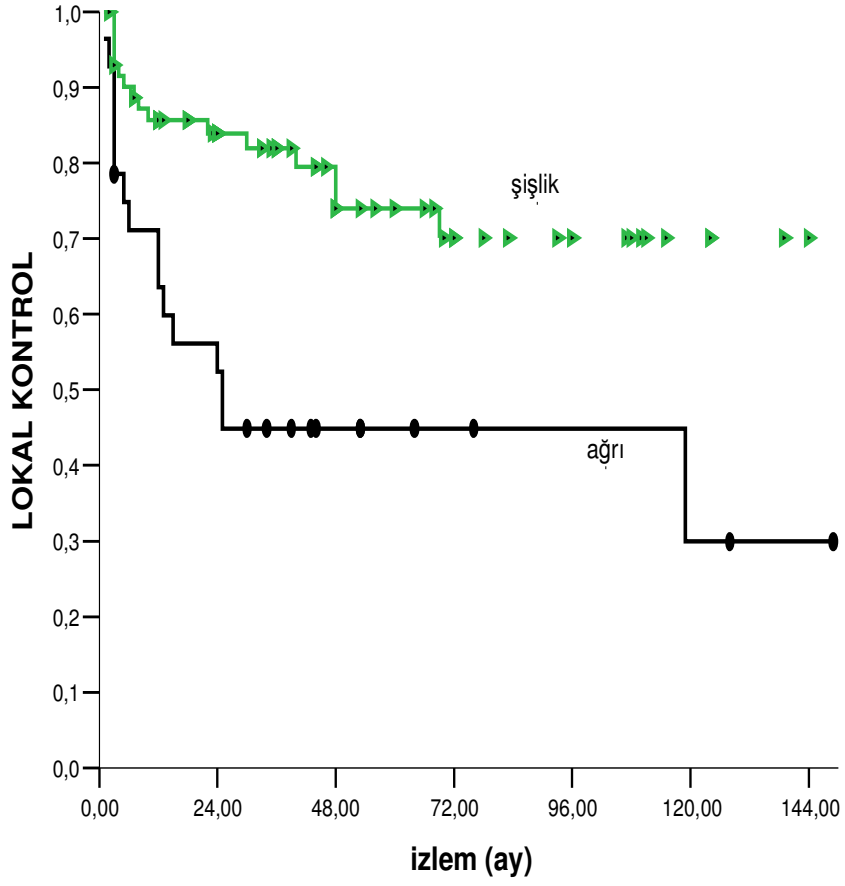
Tablo 4.6A Lokal kontrol açısından incelenen prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaş, $40 < \text{yaş} < 60$, ≥ 60 yaş)	0,7
Cinsiyet	0,5
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,5
Başvuru şikayeti (ağrı, şişlik)	0,001
Anatomik yerleşim (baş-boyun, üst ekstremitte, gövde, alt ekstremitte)	0,3
Anatomik yerleşim (ekstremitte, diğer)	0,07
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, >6 ay-5 yıl, >5 yıl)	0,4
Operasyon durumu (yok, geniş/total eksizyon, mikroskopik rezidü, gros rezidü)	$<0,0001$
Tümör büyüklüğü (<5 cm, 5-10 cm, >10 cm)	0,4
Tümör yerleşimi (yüzeysel, derin)	0,9
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	$<0,0001$
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,3
Evre (I-II, III-IV)	0,3
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, 61-90 gün, >90 gün)	0,4
Toplam RT dozu (≤ 60 Gy, >60 Gy)	0,2
RT süresi (≤ 40 gün, >40 gün)	0,4
Adjuvan KT (var, yok)	0,4

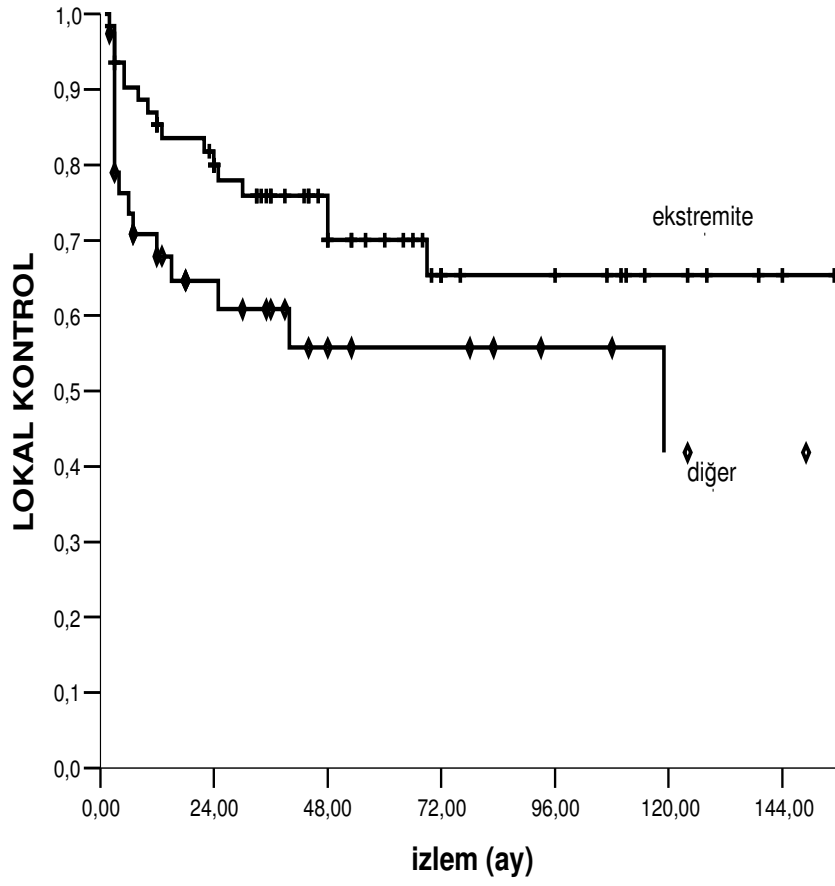
Prognostik parametrelerle lokal kontrol ilişkisine bakıldığında başvuru şikayetinin, opere olup olmama ve operasyon şeklinin, cerrahi sınırların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu; tümörün ekstremitte yerleşimli olup olmamasının ise anlamlılık yönünde eğilimli olduğu görülmüştür. Tablo 4.7’de bu özelliklere göre 3 yıllık lokal kontrol oranları verilmiştir.

Tablo 4.7A Lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık lokal kontrol oranları

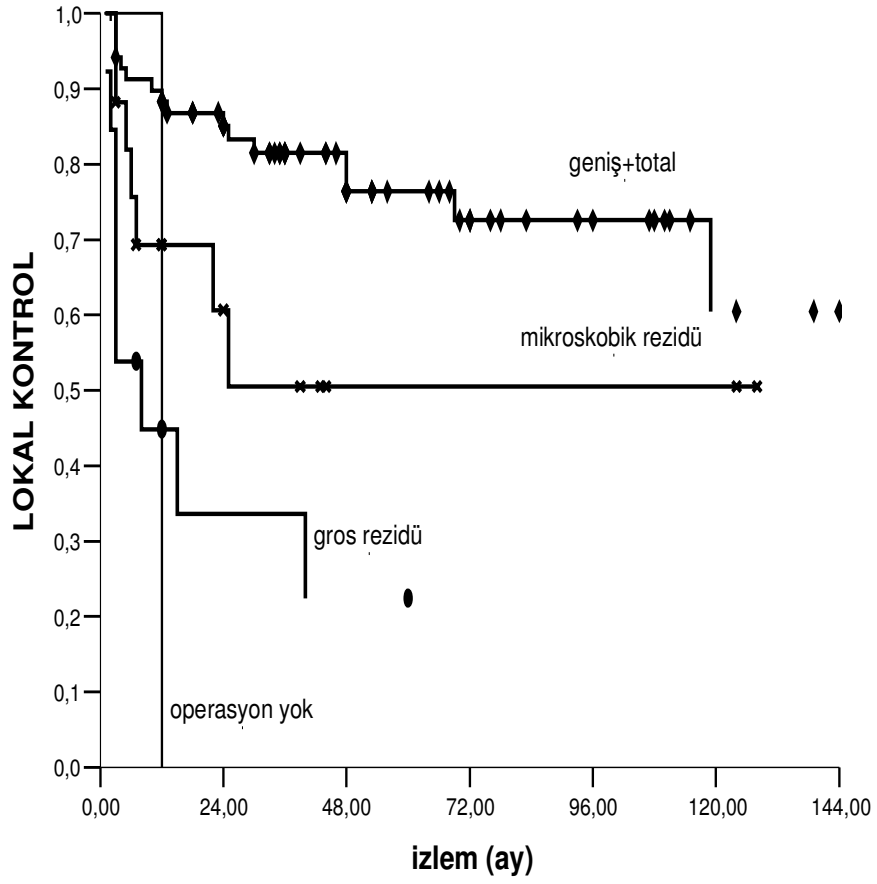
	3 yıllık LK (%)	p
Başvuru şikayeti		
Ağrı	45	0,001
Şişlik	82	
Anatomik yerleşim		
Ekstremitte	76	0,068
Diğer bölgeler	61	
Operasyon durumu		
Geniş /total eksizyon	82	
Mikroskobik rezidü	51	
Gros rezidü	28	<0,0001
Opere olmayan	0	
Cerrahi sınırlar		
Pozitif	44	<0,0001
Negatif	82	



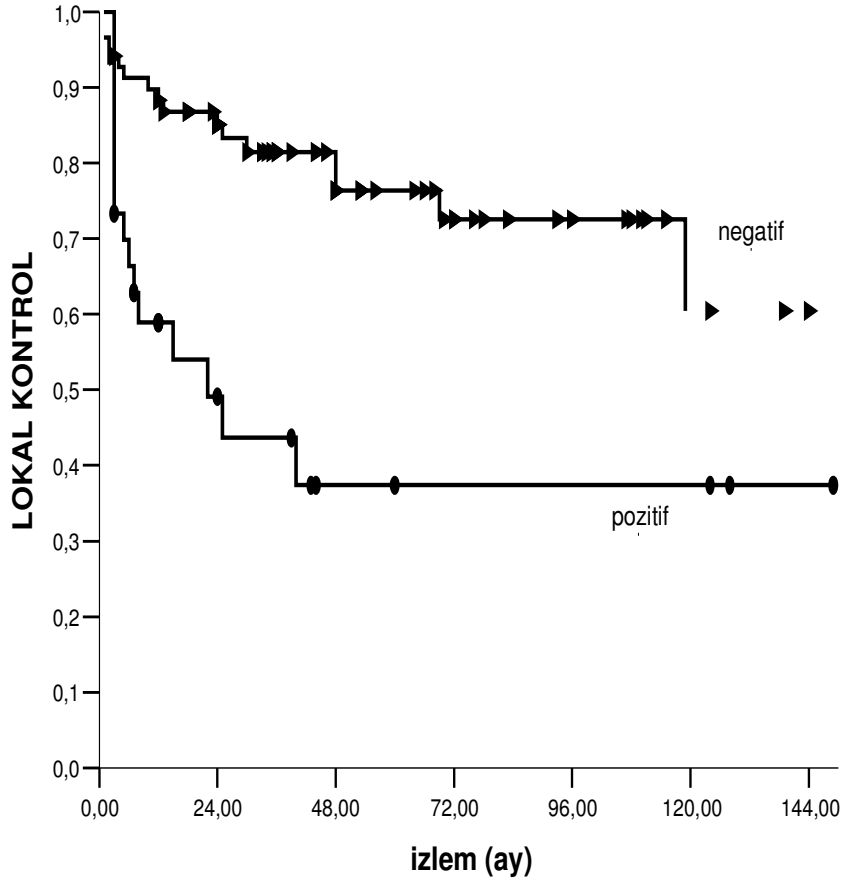
Şekil 4.17A Başvuru şikayetine göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.18A Anatomik yerleşime göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.19A Operasyon durumuna göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.20A Cerrahi sınırlara göre lokal kontrol grafiği

4.3A Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Retroperiton Dışı Hastalığı Olanlar)

Literatürde tanımlanan prognostik faktörler, çalışmamızda anlamlı bulunan faktörlerle birlikte değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8A Genel Sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Cerrahi sınır	0,004		
Negatif		1	
Pozitif		3,274	1,7-7,3

Tablo 4.9A Hastalısız sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Cerrahi sınır	<0,0001		
Negatif		1	
Pozitif		4,117	2,3-7,5
Histolojik Grad	0,031		
Grad I- II		1	
Grad III-IV		2,032	1,1-3,9

Tablo 4.10A Lokal kontrol (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Başvuru Semptomu	0,036		
Şişlik		1	
Ağrı		2,220	1,1-4,7
Cerrahi Sınır	0,011		
Negatif		1	
Pozitif		2,646	1,3-5,6

4.4. Yan Etkiler

Tedavi sırasında 32(%32) hastada 1-2. derece dermatit, 7(%7) hastada 3-4. derece dermatit, abdomen bölgesine tedavi alan 5 hastada (%5) sıvı desteği gerektiren diare ve/veya bulantı- kusma, 2 hastada ise disfaji saptanmıştır.

Tedavi sonrası 6. aydan itibaren ise 17 (%17) hastada ödem ve eşlik eden hareket kısıtlaması kaydedilmiştir.

3.1B Hastaların Değerlendirilmesi

Tablo 3.1B. Retroperiton yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan hastaların özellikleri (n=30)

Hasta Özellikleri	n	%
Yaş		
≤40 yaş	7	23
60>yaş>40	17	57
≥60 yaş	6	20
Cinsiyet		
Erkek	14	47
Kadın	16	53
Başvuru şikayeti		
Ağrı	16	53
Şişlik	12	40
Yok	2	7
Başvuru anı fizik muayene bulgusu		
Kitle bulgusu	22	73
Nörolojik bulgular	2	7
Diğer	6	20
Semptomların başlangıcı- başvuru arası zaman		
<6 ay	19	63
6 ay- 60 ay	4	13
>60 ay	2	7
Bilinmeyen	5	17
Rekürrensle başvuru		
Yeni tanı	17	57
Rekürrensle başvuru	13	43
Tanı anı radyoloji		
BT	15	50
BT+MR/MR	10	33
USG ve diğer	5	17
Travma öyküsü		
Var	1	3
Yok	29	97
Başka malignansi		
Var	2	7
Yok	28	93

Retroperiton yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan hastaların yaşları 21-68 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 53'tür. En sık başvuru şikayeti ağrı (%53) olarak belirlenmiştir. Hastaneye başvurmadan önceki semptom süresi ortalama 15 aydır. Hastaların %83'üne tanı amaçlı BT ve /veya MRG çekilmiştir.

Tablo 3.2B Tümör özellikleri

Tümör özellikleri	N	%
Operasyon durumu		
Geniş veya total eksizyon	19	63
Mikroskopik rezidü	2	7
Gros rezidü	6	20
Opere olmayan	3	10
Tümör büyüklüğü		
<5 cm	1	3
5-10 cm	12	40
>10 cm	17	57
Cerrahi sınırlar		
Pozitif	8	30
Negatif	19	70

Tümör boyutu medyan 15 cm olup, 13 (% 43) olguda 10 cm ve altında, 17 (%57) olguda ise 10 cm'nin üzerindeydi.

Tablo 3.3B Grad ve histopatolojik subtiplere göre hasta dağılımı

Özellik	n	%
Grad		
I-II	17	57
III-IV	13	43
Subtip		
Leyomyosarkom	11	37
Liposarkom	7	23
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	5	17
Malign mezenkimal tümör(subgrup belirsiz)	3	10
Malign fibröz histiyositom (MFH)	2	7
Fibrosarkom	1	3
Alveolar sarkom	1	3

Hastaların evrelere göre dağılımı, tablo 3.4B’de belirtilmiştir.

Tablo 3.4B Hastaların evrelere göre dağılımı

AJCC 2002 evre	n	%
I	17	57
II	1	3
III	12	40

3.2B Radyoterapi

Operasyon ve radyoterapi arası interval medyan 60 gün (30-150 gün) olarak bulundu.

Hastalardan 14'ü (%47), Co60 cihazı ile, 16 (%53) hasta ise 6 MV'lik X ışınının kullanıldığı lineer akseleratör ile tedavi edilmiştir.

Yakın komşuluktaki kritik organların tolerans dozları dikkate alınmıştır. Hastalara verilen eksternal radyoterapi dozu 1,8-2,5 Gy fraksiyon dozları ile medyan 50 Gy'dir. Toplam radyoterapi süresi medyan 36 (20-54) gün olarak saptanmıştır.

3.3B Kemoterapi

Yüksek grad ve /veya tümör boyutunun büyüklüğü (> 5 cm) nedeniyle, 3 (%10) olgu operasyon sonrası ortalama 5 kür, 5 olgu da operasyon öncesi ortalama 4 kür kemoterapi almıştır. Opere olamayan 3 hasta da radyoterapi öncesi ortalama 4 kür kemoterapi almıştır. Kemoterapi protokollerinin tamamı antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içermektedir.

3.4B Hasta İzlemi

3.4.1B Radyoterapi sırasında

Pelvik bölgeye radyoterapi alan hastalarda radyasyona bağlı gelişen proktit için lokal steroidli supozituar ve pomadlar kullanılmış, üriner sistem şikayetleri olduğunda idrar tetkik ve kültürü yapıp, gerekli antibiotik, antiseptikler kullanılmıştır. Hastalara gerektiğinde analjezik verilmiştir.

3.4.2B Radyoterapi sonrası

17 (%57) hasta BT, 8 (%27) hasta MRG, 3 (%10) hasta BT ve MR, 2(%7) hasta ise ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleriyle izlenmiştir.

4.B. BULGULAR

4.1B Sağkalım ve Lokal Kontrol Oranları

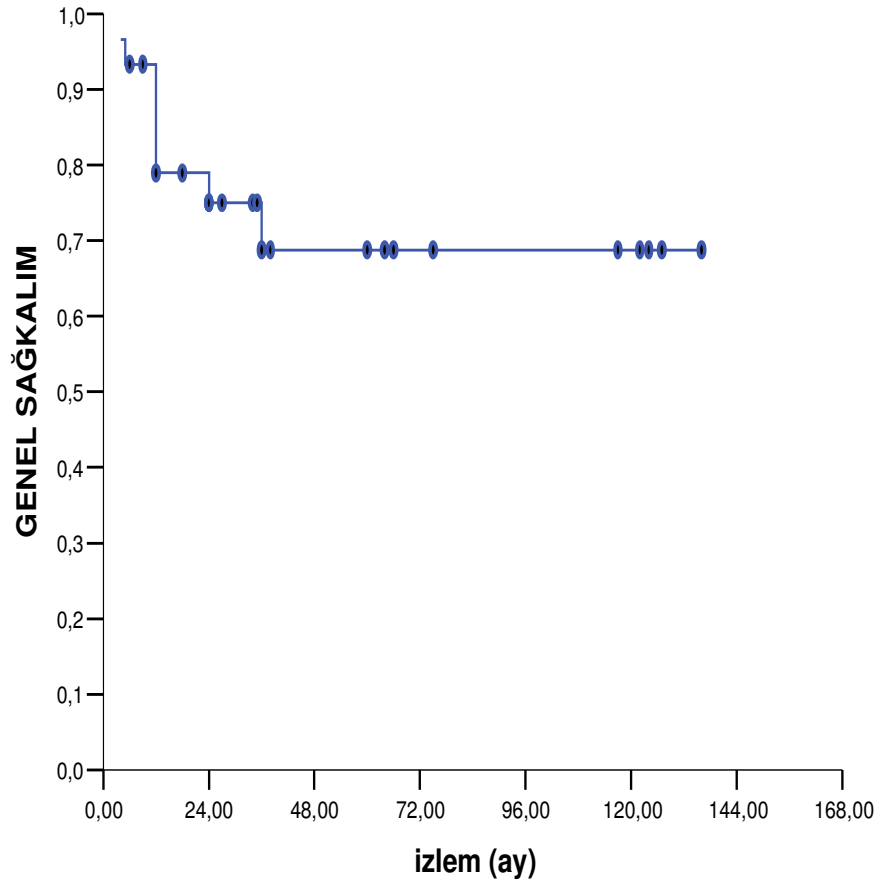
Değerlendirmeye alınan 30 hastanın radyoterapi sonrası takip süresi 4-136 ay arasında olup, medyan 26 aydır. Olguların 16'sı (%53) son kontrolde hastalıksız olarak remisyonda kabul edilmiştir. Son kontrollerinde 4 (%13) hasta lokal rekürrens, 1 (%3) hasta uzak metastaz, 1 (%3) hasta da hem lokal rekürrens, hem de uzak metastazla hayattadır. Lokal rekürrensi gelişen 4 (%13), uzak metastazı olan 2 (%7), hem lokal rekürrens hem de uzak metastazı olan 2 (%7) hasta kaybedilmiştir.

Tablo 4.1B Rekürrens paterni

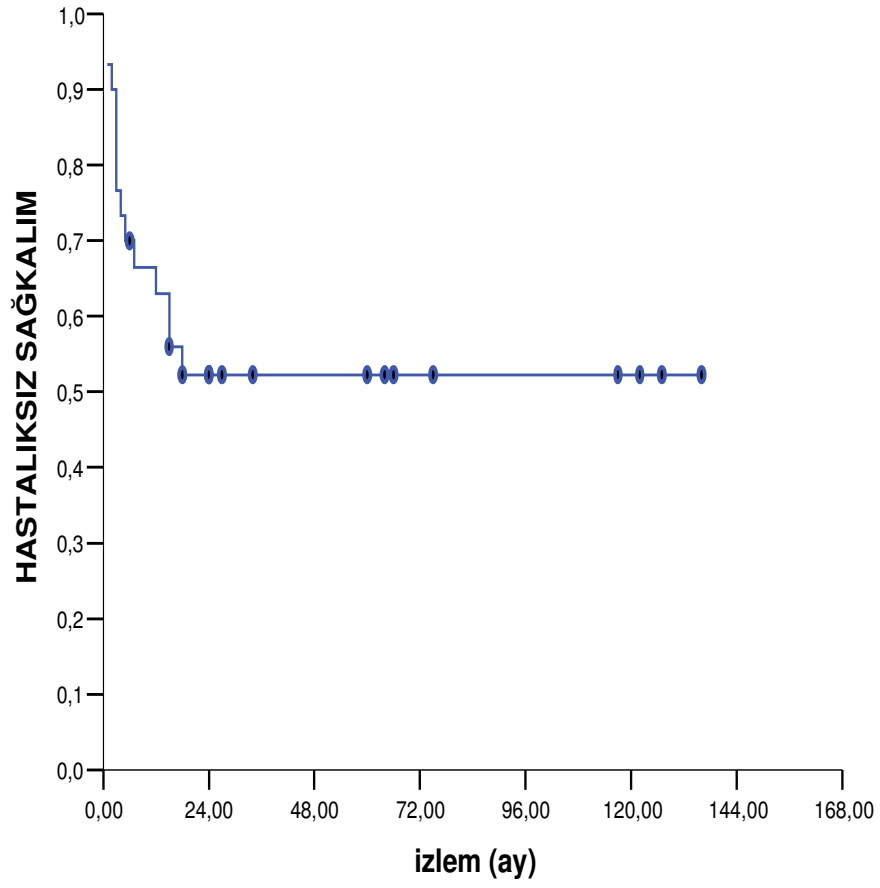
Rekürrens Paternleri	N	%
Lokal-bölgesel nüks	8	27
Uzak metastaz	3	10
Lokal-bölgesel nüks +uzak metastaz	3	10

Takip sırasında lokal rekürrensi gelişen hastalardan 3'üne lokal eksizyon, 1'ine eksizyon ve sonrasında antrasiklin içeren kemoterapi, 2 hastaya ise gene antrasiklin içeren kemoterapiler uygulanmıştır. Lokal rekürrensi olan 5 hastaya ise genel durum bozukluğu veya sistemik hastalık nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.

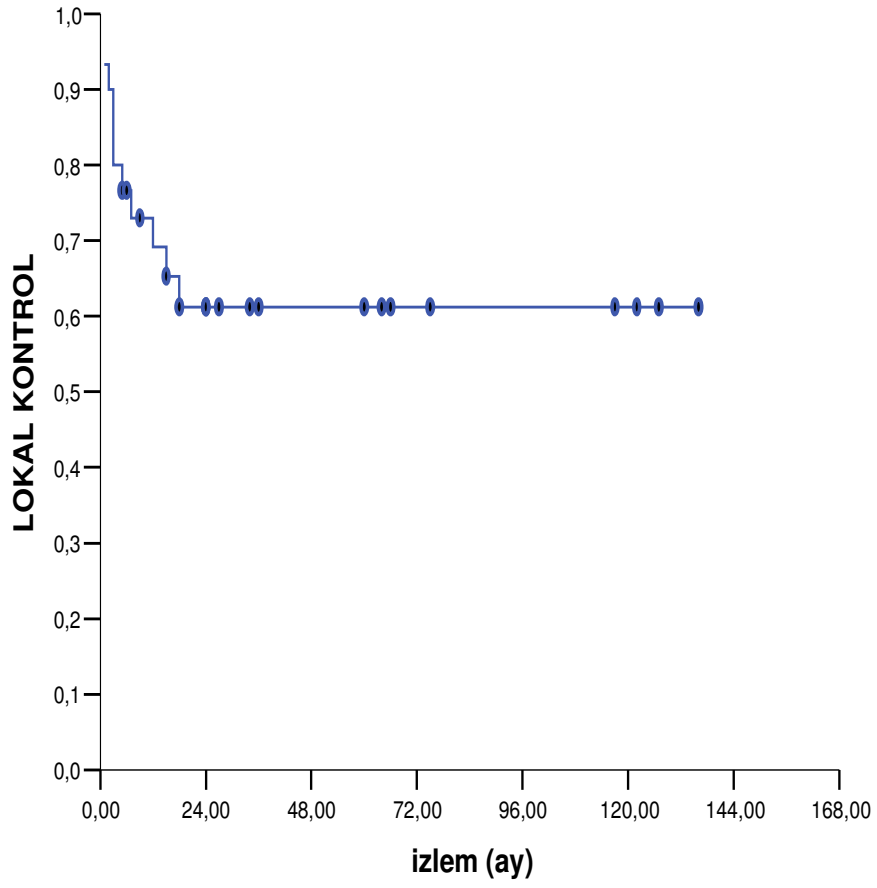
5 yıllık genel sağkalım oranı (GS) %69, hastalıksız sağkalım oranı (HS) %52, lokal kontrol oranı (LK) ise %61 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.1B Genel sağkalım grafiği



Şekil 4.2B Hastalıklı sağkalım grafiği



Şekil 4.3B Lokal kontrol grafiği

4.2B Tek Değişkenli Analiz Sonuçları (Retroperiton yerleşimli hastalığı olanlar)

4.2.1B Genel sağkalım

Prognostik faktör olarak incelenen parametreler Tablo 4.2B’de verilmiştir.

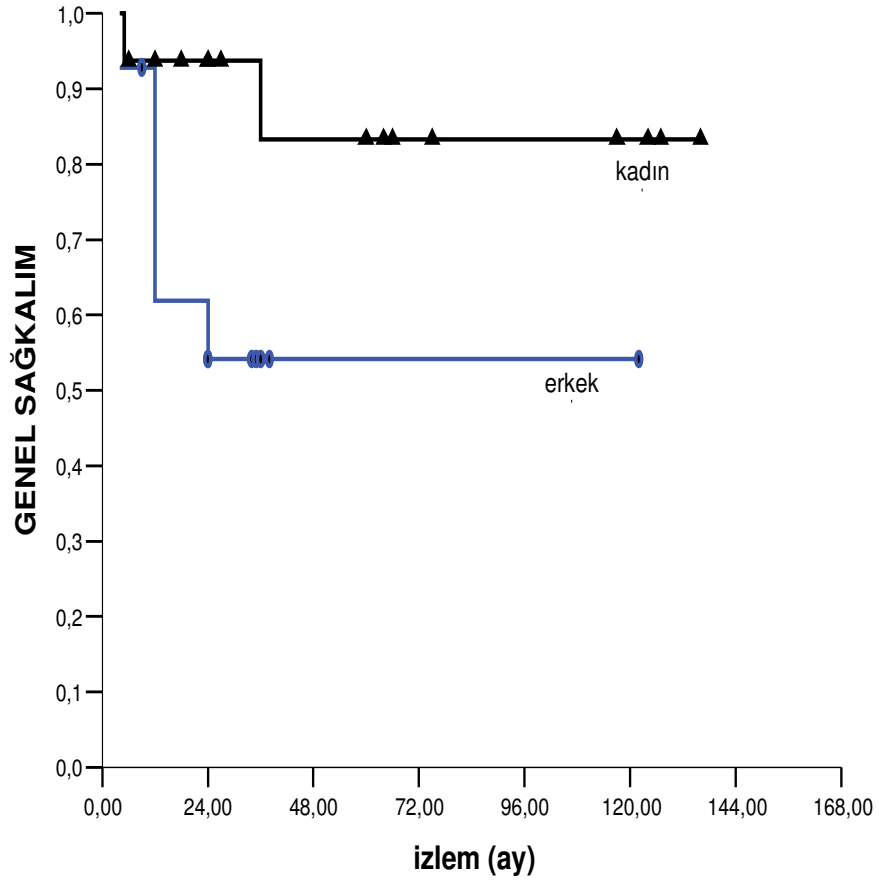
Tablo 4.2B Prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaş, $40 < \text{yaş} < 60$, ≥ 60 yaş)	0,3
Cinsiyet	0,05
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,7
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, > 6 ay)	0,2
Operasyon durumu (yok, geniş/total eksizyon, mikroskopik/gros rezidü)	0,002
Tümör büyüklüğü (≤ 10 cm, > 10 cm)	0,9
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	0,6
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,2
Evre (I-II, III-IV)	0,1
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, 61-90 gün, > 90 gün)	0,5
RT süresi (≤ 40 gün, > 40 gün)	0,09
Adjuvan KT (var, yok)	0,4

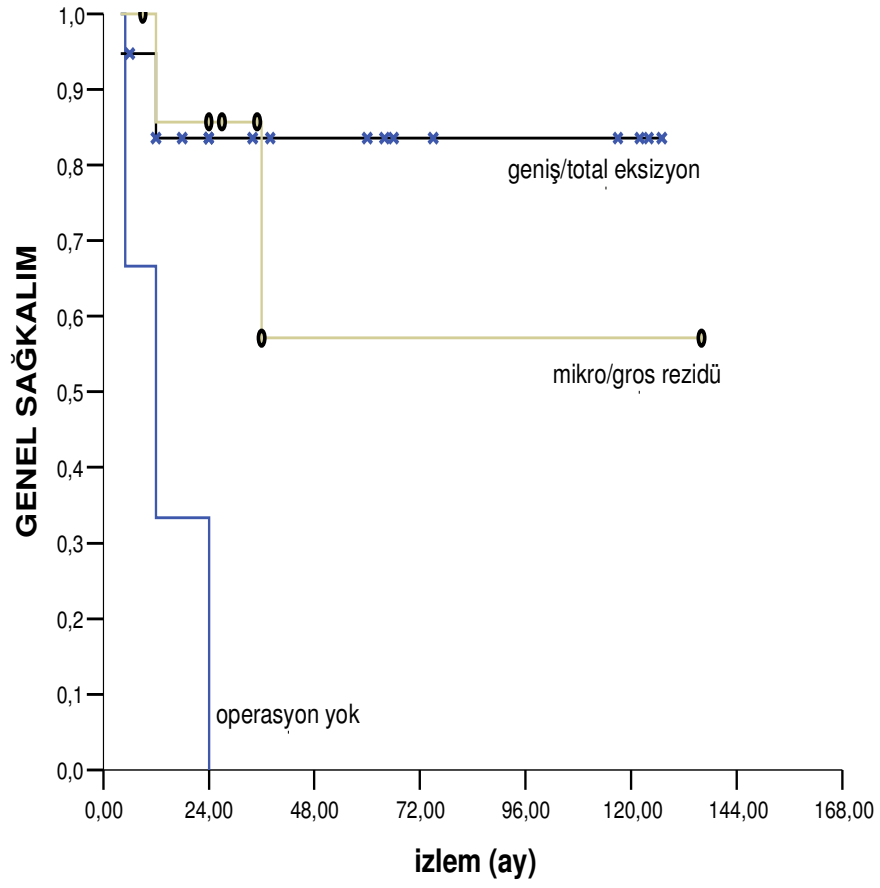
Cinsiyet, olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tablo 4.3.B’de hastaların bu özelliklerine göre genel sağkalım oranları verilmiştir.

Tablo 4.3B Genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık genel sağkalım oranları

	3 yıllık GS %	p
Cinsiyet		
Kadın	83	0,05
Erkek	54	
Operasyon durumu		
Geniş veya total eksizyon	84	0,002
Mikroskopik/gros rezidü	57	
Opere olmayan	0	



Şekil 4.4B Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.5B Operasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği

4.2.2B Hastaliksız Sağkalım

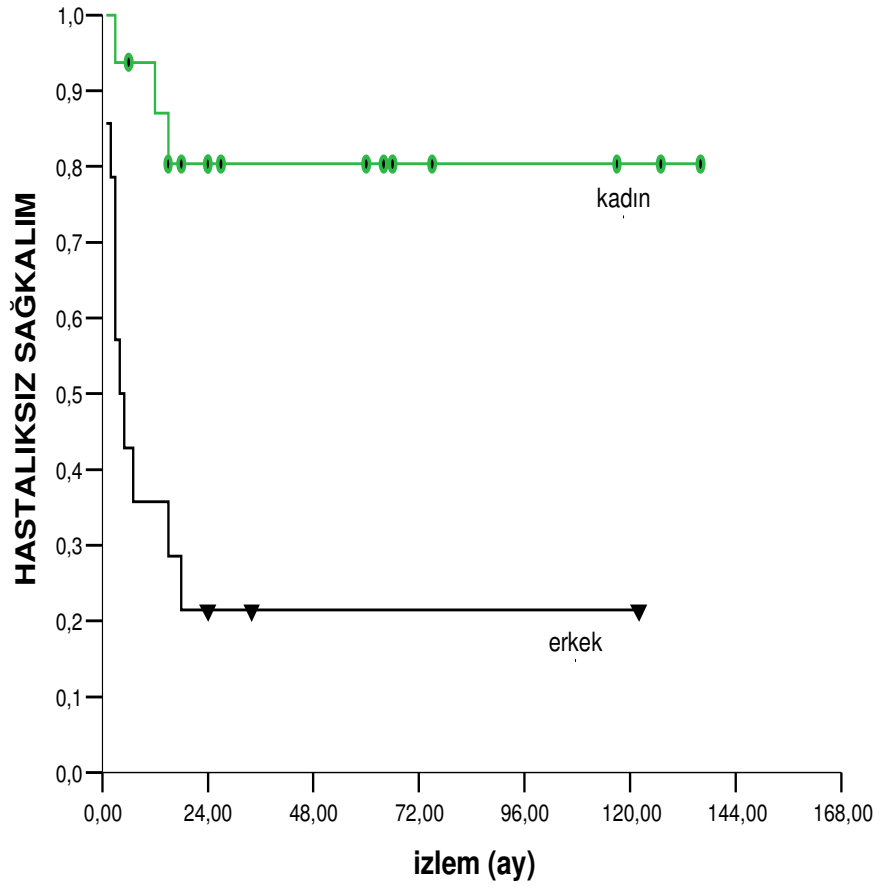
Tablo 4.4B Hastaliksız sağkalım açısından incelenen prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaşı, $40 < \text{yaşı} < 60$, ≥ 60 yaşı)	0,2
Cinsiyet	0,001
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,5
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, > 6 ay)	0,5
Operasyon durumu (yok, geniş/total eksizyon, mikroskopik/gros rezidü)	0,001
Tümör büyüklüğü (≤ 10 cm, > 10 cm)	0,2
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	0,1
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,1
Evre (I-II, III-IV)	0,05
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, $61-90$ gün, > 90 gün)	0,6
RT süresi (≤ 40 gün, > 40 gün)	0,2
Adjuvan KT (var, yok)	0,2

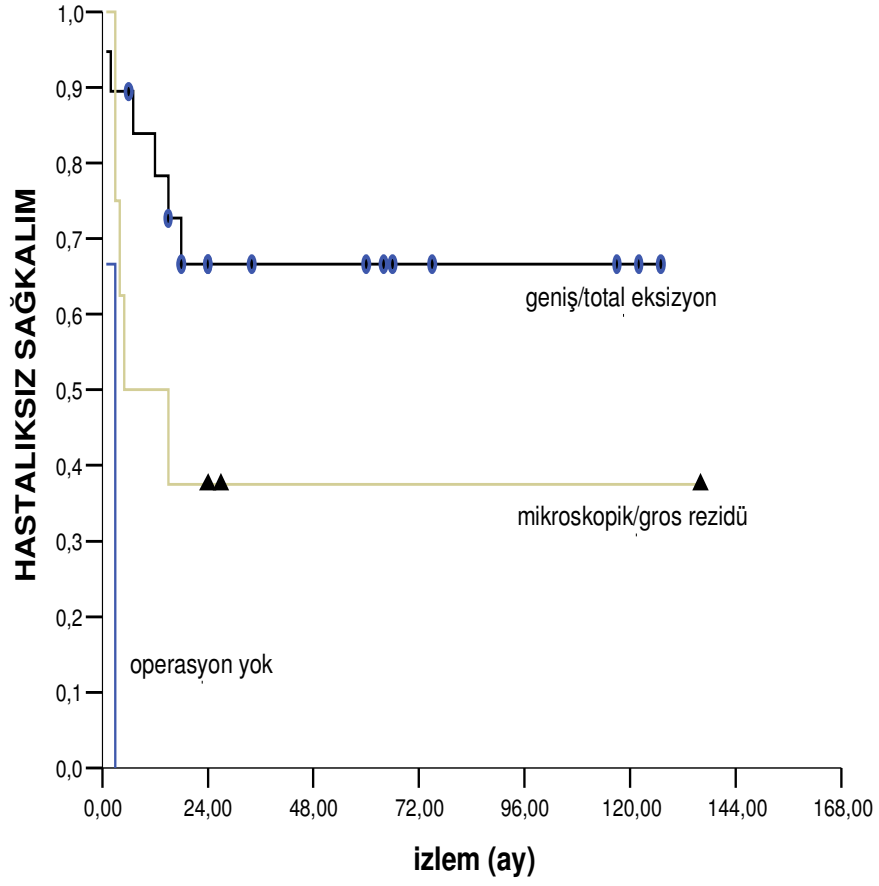
Cinsiyet, hastaların opere olup olmaması ve operasyon şekli, hastalığın evresi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Hastaların bu özelliklerine göre hastaliksız sağkalım oranları Tablo 4.5B’de verilmiştir.

Tablo 4.5B Hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin hastaliksız sağkalım oranları

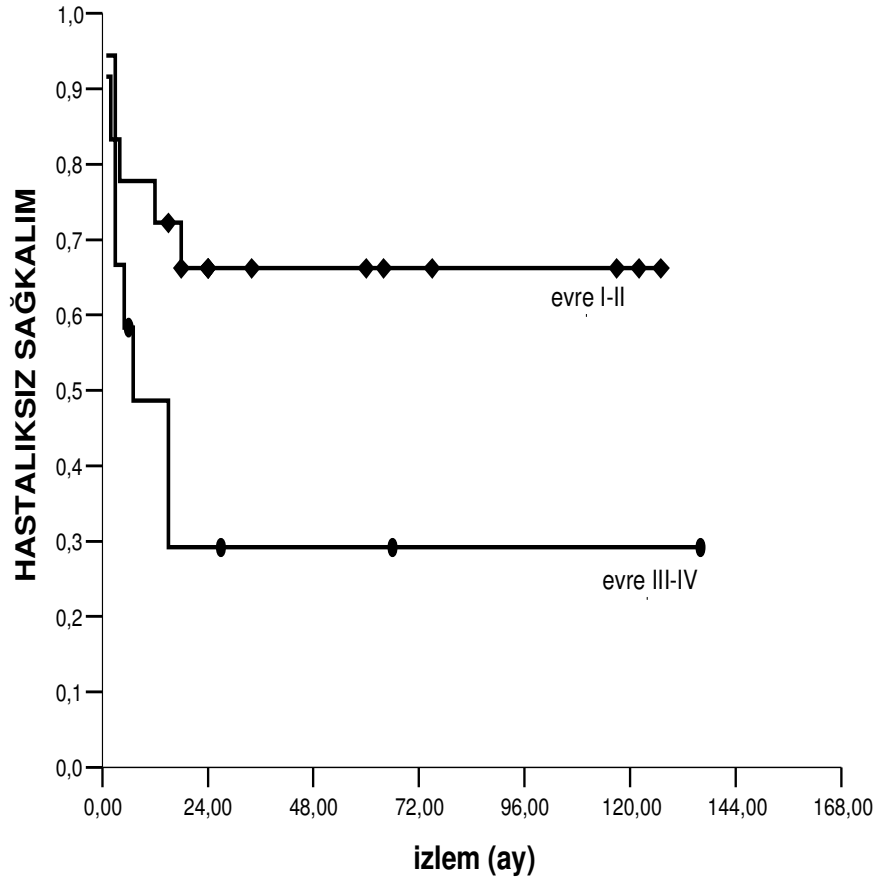
	3 yıllık HS (%)	p
Cinsiyet		
Kadın	80	0,001
Erkek	21	
Operasyon durumu		
Geniş /total eksizyon	67	
Mikroskopik/gros rezidü	38	0,001
Opere olmayan	0	
Evre		
I-II	66	0,05
III-IV	29	



Şekil 4.8B Cinsiyete göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 4.9B Operasyon durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil.4.10B Evreye göre hastaliksiz sağkalım grafiği

4.2.3B Lokal kontrol

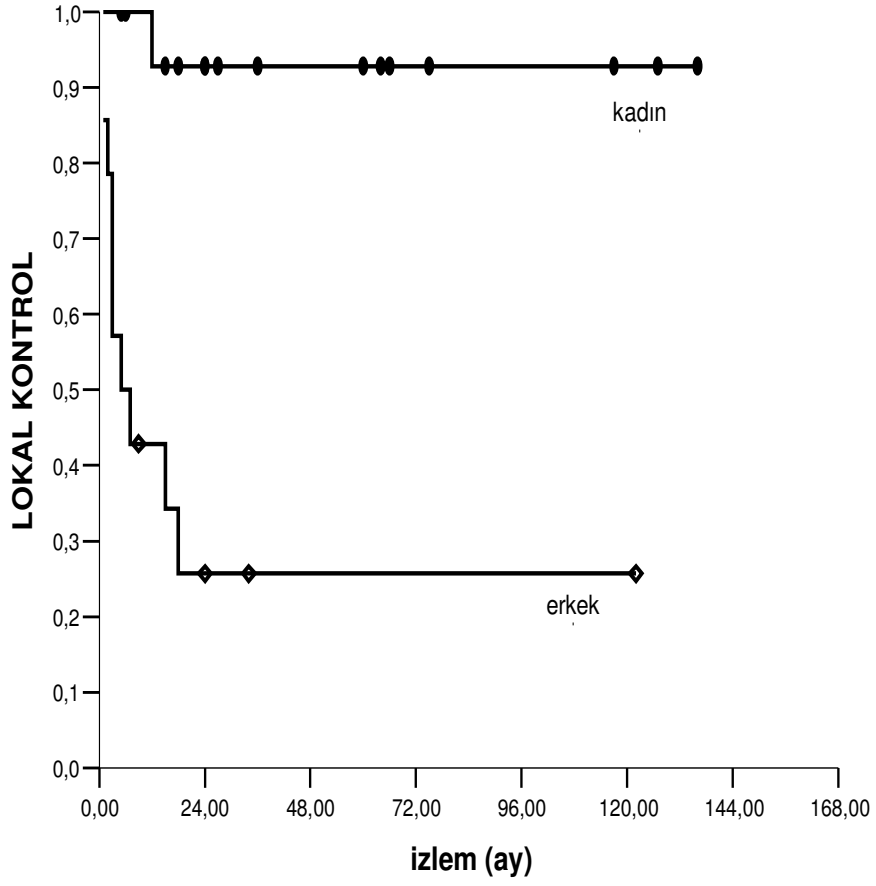
Tablo 4.6B Lokal kontrol açısından incelenen prognostik parametreler

Parametre	p değeri
Hasta yaşı (≤ 40 yaş, $40 < \text{yaş} < 60$, ≥ 60 yaş)	0,1
Cinsiyet	$< 0,0001$
Rekürrensle başvurma (yeni tanı, rekürrensle başvuru)	0,1
Semptomların başlangıcı-başvuru arası zaman (≤ 6 ay, > 6 ay)	0,6
Operasyon durumu (yok, geniş/total eksizyon, mikroskopik/gros rezidü)	0,09
Tümör büyüklüğü (≤ 10 cm, > 10 cm)	0,01
Cerrahi sınırlar (pozitif, negatif)	0,7
Histolojik grad (I-II, III-IV)	0,075
Evre (I-II, III-IV)	0,03
Operasyon –RT arası süre (≤ 60 gün, $61-90$ gün, > 90 gün)	0,8
RT süresi (≤ 40 gün, > 40 gün)	0,2
Adjuvan KT (var, yok)	0,2

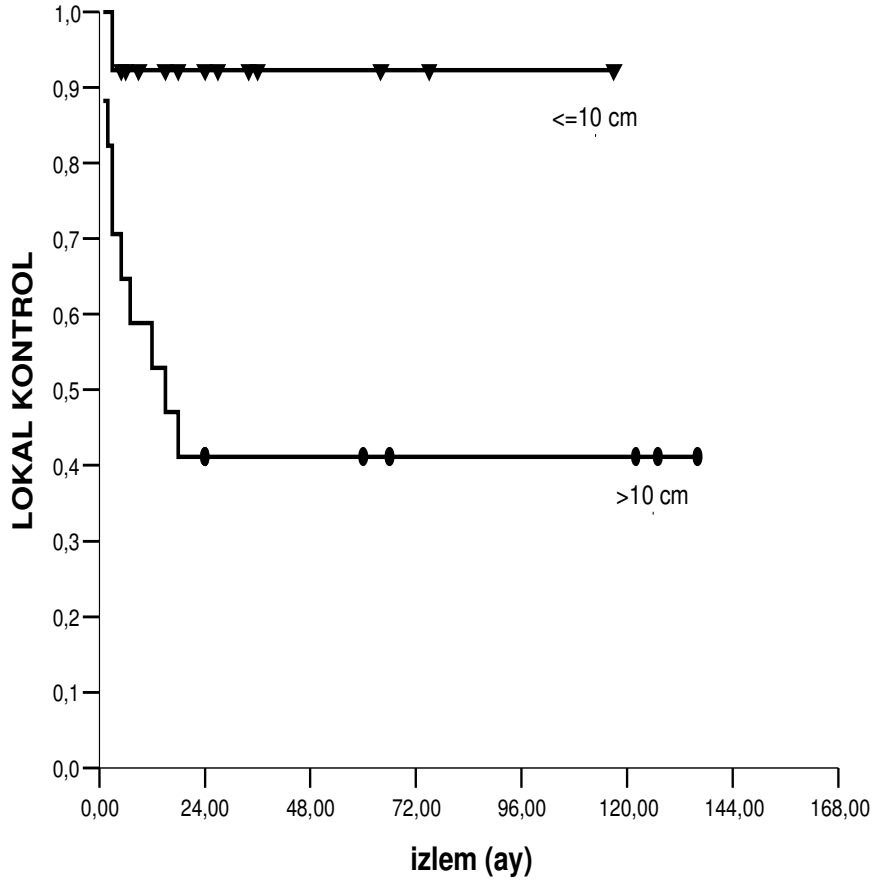
Prognostik parametrelerle lokal kontrol ilişkisine bakıldığında cinsiyet, tümör büyüklüğü, hastalığın evresinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu; tümörün histolojik gradının ise anlamlılık yönünde eğilimli olduğu görülmüştür. Tablo 4.7B’de bu özelliklere göre 3 yıllık lokal kontrol oranları verilmiştir.

Tablo 4.7B Lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı bulunan faktörlerin 3 yıllık lokal kontrol oranları

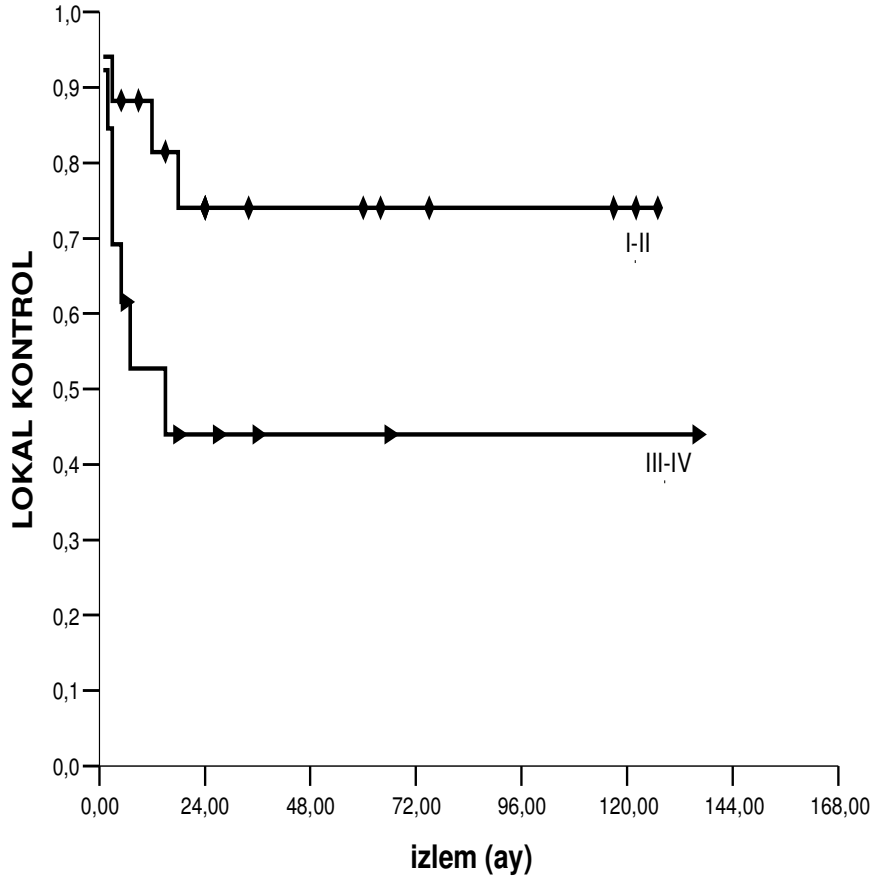
	3 yıllık LK (%)	p
Cinsiyet		
Kadın	26	<0,0001
Erkek	93	
Tümör büyüklüğü		
≤10 cm	92	0,01
>10 cm	41	
Histolojik grad		
I-II	74	0,075
III-IV	44	
Evre		
I-II	76	0,03
III-IV	39	



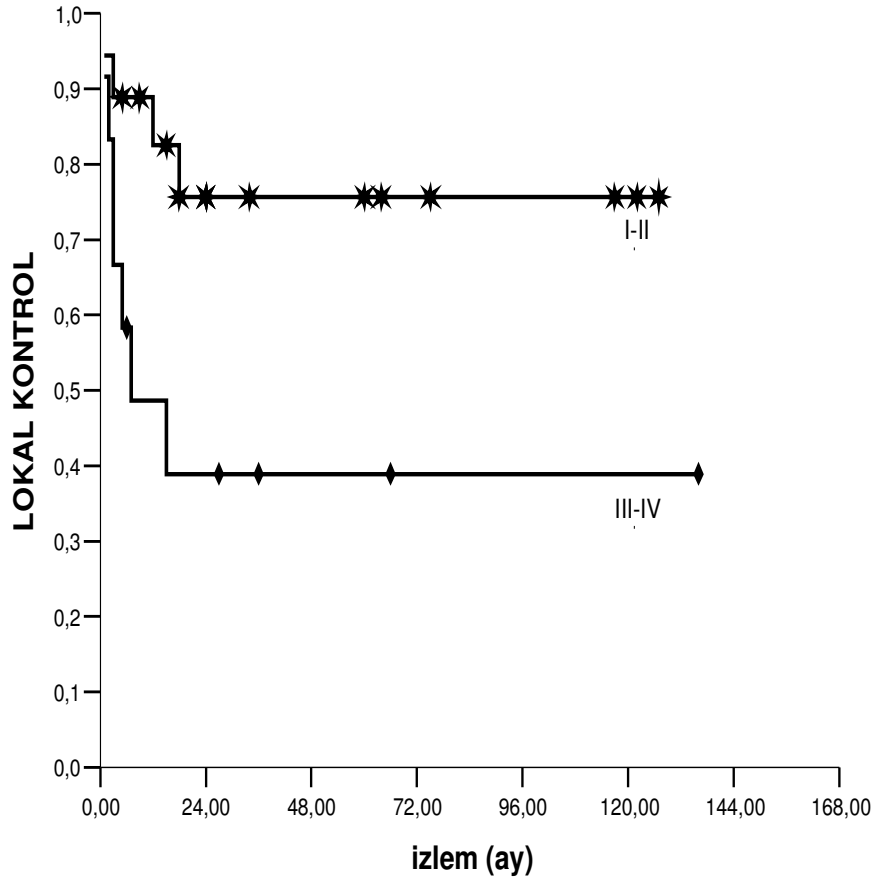
Şekil 4.17B Cinsiyete göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.18B Tümör büyüklüğüne göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.19B Histolojik grada göre lokal kontrol grafiği



Şekil 4.20B Evreye göre lokal kontrol grafiği

4.3B Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Retroperiton Yerleşimli Hastalığı Olanlar)

Literatürde tanımlanan prognostik faktörler, çalışmamızda anlamlı bulunan faktörlerle birlikte değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8B Genel Sağkalım (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Operasyon durumu	0,018		
Geniş/ total eksizyon		1	
Mikroskopik/gros rezidü		1,6	0,3-9,9
Operasyon yok		10,5	2,0-55,9

Tablo 4.9B Hastalısız sağkalım (Çok dğişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Cinsiyet	0,003		
Kadın		1	
Erkek		8,6	2,1-35,6
Operasyondurumu	0,011		
Geniş/total eksizyon		1	
Mikroskopik/grosrezidü		4,1	1,0-16,7
Operasyon yok		14,8	2,5-88,3

Tablo 4.10B Lokal kontrol (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktör	p değeri	HR	%95 CI
Cinsiyet	0,02		
Kadın		1	
Erkek		13,0	1,5-111,5

4.4. Yan Etkiler

Tedavi sırasında 3(%10) hastada 1-2. derece dermatit, 3(%10) hastada 3-4. derece dermatit, 13(%43) hastada sıvı desteği gerektiren diare veya bulantı- kusma, saptanmıştır.

Tedavi sonrası 6. aydan itibaren ise 2 (%7) hastada ödem ve eşlik eden hareket kısıtlaması kaydedilmiştir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İzlem süresi, yaşayan hastalar için, radyoterapi bitim tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için de radyoterapi bitim tarihi ile ölüm tarihleri arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 13 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır.

Genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal kontrol Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmıştır, multivaryan analizler Cox regresyon analizi ile yapılmıştır. $p \leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Cerrahi eksizyon, tüm yumuşak doku sarkomlarında tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında tedavideki amaç, sadece hastalığı ortadan kaldırmak ve metastaz riskini azaltmak olmayıp, fonksiyonları korumayı da içerir. Önceleri, sarkom hücrelerinin kompartmanları oluşturan fasyal bariyerler içerisinde yayılma eğiliminden dolayı, radikal rezeksiyon ya da amputasyon tercih edilmekteydi. Son iki dekatta ise geniş en blok rezeksiyon uygulamalarının yerini, tüm yönlerden 2 cm normal doku emniyetiyle tümörü çıkarmak almıştır. Bu yaklaşımsa, nörovasküler ve kemik yapıların yakınlığı nedeniyle çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ekstremitelerde koruyucu cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu yeni bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Strander ve ark. 5 randomize, 6 prospektif, 25 retrospektif çalışmayı değerlendirdiklerinde, adjuvan radyoterapi ile ekstremitelerde ve gövde yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında cerrahi sınırların negatif, yakın veya minimal mikroskopik pozitif olması durumunda %90 lokal kontrol beklendiğini vurgulamışlardır. Ancak intralezyoner cerrahi prosedürle bu oran düşmektedir. Ayrıca aynı metanalizde diğer anatomik bölgelerde radyoterapinin lokal kontrole katkısı daha az bulunmuştur (81).

Adjuvan radyoterapinin etkinliği; yalnızca cerrahinin, cerrahi sonrası radyoterapi ile karşılaştırıldığı 3 prospektif randomize çalışmada açıkça gösterilmiştir (66, 75, 82). Bu çalışmalardan Yang ve ark.'nın çalışmasında, 140 ekstremitelerde sarkomlu hastaya geniş lokal eksizyon uygulanmıştır. Düşük gradlı 50 hasta, eksizyon sonrası, gözlem veya radyoterapi kollarına randomize edildiğinde, radyoterapi ile lokal kontrol %60'dan %95'ye yükselmiştir (p=0,016). Yüksek gradlı 92 hasta ise kemoterapi veya kemoradyoterapi kollarına randomize edilmiş, lokal kontrol radyoterapi kolunda %75'ten %100'e kadar yükselmiştir (p=0,0028). Genel sağkalımda ise (%70) anlamlı fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, Potter ve ark. tarafından 147 ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlu hastada yapılan NCI çalışmasında, amputasyon yapılan grupla ekstremitelerde koruyucu cerrahi ve radyoterapi alan grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark bulunmayıp (p=0,068), %9 lokal rekürrens belirtmişlerdir (133).

Benzer şekilde cerrahi ve radyoterapi ile %10-11 lokal rekürrens bildiren çalışmalar mevcuttur (134, 135).

Bizim çalışmamızda ise, retroperiton dışı yerleşimli ve retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda her iki grupta da 5 yıllık genel sağkalım %69 iken; lokal kontrol sırasıyla %65 ve %61 olarak bulunmuştur. Histolojik grad, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda lokal kontrolü anlamlı etkilemezken, hastalısız sağkalım açısından çok değişkenli analizde anlamlı ($p=0,03$) bulunmuştur (3 yıllık hastalısız sağkalım %72 ve %45).Retroperitoneal yerleşimli tümörü olan olgularda ise histolojik grad, tek değişkenli analizde lokal kontrol açısından anlamlı olma eğilimindedir ($p=0,075$). Lokal kontrol oranlarının çalışmamızda Yang ve ark. nın çalışmasına oranla düşük olması, uygulanan cerrahi prosedürün sadece geniş lokal eksizyon olmamasına ve ekstremitte dışı yerleşimli tümörlerin çalışmamıza dahil edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Alho ve ark. ları, yüksek gradlı ekstremitte yumuşak doku sarkomu olan 185 yetişkin hastada yaptıkları çalışmalarında, amputasyon sonrası %100, kompartmantal lokal eksizyon sonrası %96, geniş lokal eksizyon sonrası %92, marjinal eksizyon ve radyoterapi sonrası %90, yalnızca marjinal eksizyon sonrası %63 lokal kontrol bulmuşlardır (76).

Azzarelli ve ark. ları ise tüm vücut genelinde yumuşak doku sarkomu olan 417 hastayı kapsayan çalışmalarında; geniş eksizyon ile %76, marjinal eksizyon ile de %53 lokal kontrol bildirmişlerdir (136). Bu iki çalışma da uygun cerrahinin yumuşak doku sarkomlarında lokal kontrol için ne kadar önemli olduğunu vurgularken, Alho ve ark. nın çalışması aynı zamanda yetersiz cerrahi sonrası radyoterapinin lokal kontrole katkısını göstermesi açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda ise retroperitoneal dışı yerleşimli tümörü olan olgularda 3 yıllık lokal kontrol oranları, geniş veya total eksizyonla %82, marjinal eksizyonla (mikroskopik rezidü mevcutken) % 51, gros rezidünün bırakıldığı durumda ise %28

($p < 0,0001$) olarak bulunmuş olup, literatürle uyum içindedir. Retroperitoneal yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p = 0,09$), 3 yıllık lokal kontrol oranları geniş veya total eksizyon ile %67, mikroskopik veya gros rezidünün kaldığı durumda %63, opere olamayan grupta ise %0 olup, beklenildiği gibi daha düşüktür.

Cerrahi sınırın, lokal kontrol için bağımsız prognostik faktör olduğu bilinmektedir (32). Princess Margaret Hospital tarafından 389 yumuşak doku sarkomlu (ekstremiteler, gövde, baş-boyun yerleşimli tümörler) hasta ve Massachusetts General Hospital tarafından 132 ekstremiteler yumuşak doku sarkomlu hastayı kapsayan çalışmalarda adjuvan radyoterapi sonrası, pozitif cerrahi sınırlı olgularda 5 yıllık lokal rekürrens oranı, negatif cerrahi sınırlı olgulara göre %10-16 artmış olarak bulunmuştur (67, 68).

Fein ve ark. da, konservatif cerrahi sonrası radyoterapi uyguladıkları olgularda 5 yıllık lokal kontrol sonuçlarını cerrahi sınırları negatif olan hastalarda %100, pozitif olanlarda %56 olarak bildirmişlerdir (69).

Ayrıca Youssef ve ark.'nın retroperitoneal ve derin gövde yerleşimli 60 yumuşak doku sarkomlu hastada yaptıkları çalışmalarında lokal kontrolü cerrahi sınırın negatif ve yakın olduğu olgularda %78; pozitif olgularda %52 ($p = 0,04$) bulmuşlardır (137).

Bizim çalışmamızda, retroperiton dışı yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan grupta, cerrahi sınırın negatif olduğu olgularda 3 ve 5 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %82 ve %76; pozitif olduğu olgularda ise %44 ve %37 (tek değişkenli analizde ($p < 0,0001$)) bulunmuş olup, sonuçlar cerrahi sınırın önemini vurgular niteliktedir. Retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda ise cerrahi sınır, lokal kontrolü anlamlı olarak etkileyen bir değişken olarak bulunmamıştır ($p = 0,66$).

Ekstremiteler yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının diğer yerleşim bölgelerine, özellikle de gövde ve retroperiton yerleşimli tümörlere göre daha erken saptanması ve

uygun cerrahi prosedür şanslarının nispeten yüksek olması nedeniyle daha iyi seyrettikleri bilinir. Azzarelli'nin 417 yumuşak doku sarkomlu hastayı retrospektif değerlendirdiği çalışmasında 5 yıllık lokal kontrol oranları, ekstremiteler –pelvik yerleşimli tümörlerde %74 iken gövde ve baş-boyun yerleşimli tümörlerde %53 ($p=0,001$) olarak bildirilmiştir (136).

Ek olarak, Princess Margaret Hospital'da yapılan ve 389 yumuşak doku sarkomlu hastayı kapsayan çalışmada ekstremiteler lezyonlarının diğer lokalizasyonlara göre sağkalım açısından anlamlı ($p=0,02$) iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda da, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda, tek değişkenli analizde tümörün ekstremiteler yerleşimli olması hastaliksız sağkalım açısından anlamlı ($p=0,008$) ve lokal kontrol açısından anlamlı olmaya eğilimli ($p=0,07$) bulunmuştur. Ekstremiteler yerleşimli tümörlerde 3 ve 5 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla, %76 ve %70 iken; diğer lokalizasyonlu olgularda %61 ve %56 ($p=0,068$) olduğu gözlenmiştir. Retroperiton yerleşimli tümörü olan grupta ise 3 ve 5 yıllık lokal kontrol %61 olup ekstremiteler yerleşimli tümörü olan olgulara göre düşüktür.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından yapılan ve prognostik faktörleri net olarak belirleyen prospektif randomize bir çalışmada, tümör boyutu, hem uzak metastazı hem de hastalık spesifik mortaliteyi belirleyen prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır (32). Yumuşak doku sarkomlu 316 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, hastalar tümör büyüklüklerine göre 4 gruba ayrılmıştır (<5cm, 5-9cm, 10-15cm, >15cm) ve her grubun 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %84, %70, %50 ve %33 bulunmuştur (65). National Cancer Institute (NCI) tarafından yapılan bir çalışmada ise tümör volümü, hastaliksız ve genel sağkalımı önemli ölçüde etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır ($p=0,00001$ ve $p=0,0081$) (133).

Bizim çalışmamızda ise tümör büyüklüğünün, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Retroperiton yerleşimli tümörü olan grupta ise lokal kontrolü tek

değişkenli analizde anlamlı olarak etkilemiştir ($p=0,01$). Bu grupta 3 yıllık lokal kontrol oranları, tümörün 10 cm. veya daha küçük olması ve 10 cm. den büyük olması durumunda sırasıyla %92 ve %41'dir.

MSKCC tarafından belirlenen prognostik faktörlerden birisi de tümörün yüzeysel fasyanın üzerinde veya derininde yerleşmiş olmasıdır ve derin yerleşim, hem uzak metastazı hem de hatalığa bağlı mortaliteyi arttıran bir faktördür (32). Coindre ve ark. tarafından yapılan ve prognostik faktörlerin ele alındığı 546 olguyu kapsayan çalışmada, derin yerleşim tümöre bağlı mortalite ($p=0,0046$), uzak metastaz ($p=0,0013$) ve lokal kontrol ($p=0,01$) açısından kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (138).

Bizim çalışmamızda, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan grupta, tek değişkenli analizde , tümörün yüzeysel veya derin yerleşimi olması hastalısız sağkalım ve lokal kontrolü etkilemezken, genel sağkalım açısından anlamlı ($p=0,05$) olup, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla yüzeysel tümörler için %89 ve % 83, derin yerleşimli tümörler içinse %68 ve %63'tür.

Hastaların rekürrensle başvurması, literatürde hem lokal rekürrensi, hem de uzak metastazı olumsuz etkileyen bir faktör olarak bildirilmektedir (32, 67, 68, 136, 139). Ancak bizim çalışmamızda hem retroperiton dışı yerleşimli, hem de retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda genel sağkalım ve lokal kontrol açısından anlamlı bir faktör olarak gözükmemektedir.

***Ayrıca bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin, tümöre bağlı mortalite ve hastalısız sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (137, 138). Youssef ve ark.'nın retroperitoneal ve derin gövde yerleşimli yumuşak doku sarkomlu hastaları kapsayan postoperatif radyoterapi çalışmasında 5 yıllık hastalısız sağkalım erkeklerde ve bayanlarda %37 ve % 67 ($p=0,06$); genel sağkalım ise sırasıyla %37 ve %74 ($p<0,05$) olarak bildirilmiştir (137).

Bizim çalışmamızda da retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda benzer şekilde 5 yıllık hastalısız sağkalım erkeklerde ve bayanlarda %21 ve %80 ($p=0,001$),

genel sağkalım ise sırasıyla %54 ve %83 ($p=0,05$) olarak saptanmıştır. Ayrıca lokal kontrol oranı da bayanlarda daha yüksektir (çok değişkenli analizde $p=0,02$).

Literatürde, radyoterapi dozunun ekstremitte yumuşak doku sarkomlarının lokal kontrolünü etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren ilk çalışma Fox Chase Cancer Center tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; 62,5 Gy ve altında radyoterapi dozu alan hastalarda, daha yüksek doz alanlara göre lokal kontrol anlamlı azalmıştır (%78 ve %95, $p=0,008$). Üstelik daha yüksek doz alan grupta büyük tümör volümü, yüksek grad ve pozitif cerrahi sınır oranı fazladır (69). M.D. Anderson Cancer Center'da yapılan bir başka çalışmada ise postoperatif radyoterapi alan yumuşak doku sarkomlu hastalardan 64 Gy ve daha fazla doz alanlarda 15 yıllık lokal kontrol oranı daha az doz alanlara kıyasla anlamlı yüksektir (%81 ve %75, $p=0,03$) (139).

Bizim çalışmamızda ise, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda radyoterapi dozunu arttırmanın hem genel sağkalıma hem de lokal kontrole anlamlı etkisi gösterilememiştir. Retroperiton yerleşimli tümörü olan hasta grubunda ise 60 Gy ve üzerinde doz alan sadece 4 hasta bulunması nedeniyle sağlıklı analiz için uygun bulunmamıştır.

Gerek yumuşak doku sarkomlarının heterojen bir hasta grubunu içermesi, gerekse, uygulanan kemoterapi rejimlerinin farklılığı nedeniyle bu hastalık grubunda kemoterapinin yerini değerlendirmek zordur. Adjuvan uygulanan doksorubisinin hastalısız sağkalıma ve lokal kontrole etkisini gösteren, ancak genel sağkalımda anlamlı farkın gösterilemediği bir metaanaliz mevcuttur (111). İtalyadan randomize bir çalışmada ise hastalar epirubisin ve ifosfamid veya gözlem kollarına randomize edildiklerinde, kemoterapi kolunda 5 yıllık sağkalım avantajı bulunmuştur (%66 vs. %46 $p=0,04$) (113). Ancak çelişkili sonuçlar ifade eden birçok çalışma bildirilmiştir (114, 140, 141, 112). Adjuvan kemoterapinin yararı konusunda literatürü yorumlamak zor olduğundan ve özellikle evre 3 hastalığa ait yeterli data bulunmadığında, günümüzde çok çeşitli şemalar uygulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda da, literatürdeki birçok çalışma gibi, hem retroperiton dışı yerleşimli, hem de retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda adjuvan kemoterapinin genel ve hastalıksız sağkalıma, lokal kontrole anlamlı katkısı gösterilememiştir.

Boyut arttıkça, tümörün çevre dokulara yaptığı basıya bağlı çeşitli semptom ve bulgular (ağrı, sinir basısına bağlı nörolojik bulgular veya obstrüksiyon bulguları) gelişebilir. Baş-boyun bölgesinde ise, daha erken dönemde bulgu vermelerine rağmen, bölgenin kompleks anatomisi nedeniyle orbital invazyon, intrakranyal uzanım, hava yolunun tıkanması gibi ciddi semptomlar görülebilir (90). Bütün bunlar dikkate alındığında hastanın tanı anında semptomatik olmasının, lokal rekürrensi artırması zaten beklenilir (1).

Bizim çalışmamızda ise, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda başvuru anında ağrı şikayetinin olması, sadece şişlik şikayetine göre lokal kontrolü çok değişkenli analiz sonucuna göre olumsuz etkilemiştir ($p=0,036$).

Sonuç olarak, postoperatif veya primer radyoterapi uygulanan yumuşak doku sarkomlu hastaların değerlendirildiği bu retrospektif çalışmada, retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda cerrahi sınır, tüm çok değişkenli analizlerde anlamlılığını koruyan, en önemli prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Ek olarak, çok değişkenli analizde histolojik grad hastalıksız sağkalım açısından ($p=0,031$); başvuru anında ağrı şikayetinin olması ise, lokal kontrol açısından ($p=0,036$) istatistiksel olarak anlamlı öneme sahip bulunmuştur. Retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda ise çok değişkenli analizlerde, operasyon şekli ve yapılıp yapılmaması, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından; cinsiyet ise hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı öneme sahip değişkenler olarak bulunmuştur. Bizim bulgularımızın da literatürde bu hastalık grubu için pek yüz güldürücü olmayan sonuçları destekler nitelikte olduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

- 1- Bu çalışmada, küratif radyoterapi uygulanan yumuşak doku sarkomlu 131 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, sağkalım oranları ve prognostik faktörler araştırılmıştır. Olgular, tümörün retroperitoneal bölge yerleşimli olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.
- 2- 3 ve 5 yıllık GS oranları retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda %75 ve %69, HS oranları %56 ve %51, LK oranları ise %70 ve %65 olarak saptanmıştır. Retroperitoneal bölge yerleşimli tümörü olan olgularda ise GS oranları %69 ve %69, HS oranları %52 ve %52, LK oranları %61 ve %61'dir.
- 3- Retroperiton dışı yerleşimli tümörü olan olgularda cerrahi sınırların pozitif olması genel sağkalımı, hastalıksız sağkalımı ve lokal kontrolü olumsuz etkileyen en önemli prognostik faktördür. Ek olarak histolojik grad hastalıksız sağkalımı etkilemekte olup grad arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Başvuru anında ağrı şikayetinin olması ise, lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı öneme sahip bulunmuştur. Başvuru anında ağrı şikayetinin olması lokal kontrolü olumsuz etkilemektedir.
- 4- Retroperiton yerleşimli tümörü olan olgularda olguların opere olup olmaması ve operasyon şekli genel sağkalımı belirleyen en önemli değişkendir. Geniş eksizyon uygulanan hastalar genel sağkalım açısından en avantajlı grubu oluşturmaktadır. Hastalıksız sağkalım açısından ise operasyon yapıp yapılmaması ve operasyon şekli ile cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı öneme sahiptir. Cinsiyet aynı zamanda lokal kontrolü de etkileyen en önemli prognostik faktördür. Erkek cinsiyette prognoz daha olumsuzdur.

KAYNAKLAR

1. Ray ME, McGinn CJ. Soft Tissue Sarcomas (Excluding Retroperitoneum). [yazan] Perez CA, Brady LW Halperin EC. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
2. O'Sullivan B, Chung P, Euler C, Catton C. Sarcoma and Benign Disease. [yazan] Tepper JE Gunderson LL. Clinical Radiation Oncology. Philadelphia : Elsevier, 2007.
3. Cavenee WK, Hansen MF, Nordenskjold M ve ark. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. Science. 1985;228:1.
4. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD ve ark. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. N Engl J Med. 1987;317:588.
5. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, ve ark. Osteosarcoma and retinoblastoma:A shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. Proc Natl Acad Sci USA . 1985;82:6216.
6. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. Br J Cancer. 1986;53:661.
7. Lee EY, To H, Shew JY, ve ark. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in human breast cancers. Science. 1988;241:218.
8. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of Von Recklinghausen neurofibromatosis: Survival and malignant neoplasms. N Eng J Med. 1986;314:1010.
9. Pisters PWT, Bramwell VHC,Rubin BP,O'Sullivan B. Sarcomas of Soft Tissue. [yazan] Abeloff ve ark. Clinical Oncology,III. Baskı. 2005.
10. Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. Semin Oncol. 1997;24(5):504-14.
11. Mark SJ, Poen J,Tran LM, ve ark. Postirradiation Sarcomas. Cancer. 1994;73:2653-2662.
12. Virtanen A, Pukkala E,Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy:A cohort study of 295,712 Finnish Cancer Patients. Int J Cancer. 2006;118:1017-1021.
13. Karsson P, Holmberg E,Samuelsson A, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer-a Swedish population-based study. Eur J Cancer. 1998;34:2068-2075.

14. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg.* 1992;127:1379.
15. Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *Arch Surg.* 1992;127:1379.
16. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Eng J Med.* 1987;317:588.
17. Spiro IJ, Suit HD. Radiation-induced bone and soft tissue sarcomas: Clinical aspects and molecular biology. *Cancer Treat Res.* 1997;91:143.
18. Gohokar D, Borges A, Shetty P. Osteogenic sarcoma developing after successful therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986;8:259.
19. Hardell L, Sandstrom A. Case-control study: Soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer.* 1979;39:711.
20. Hoar SK, Blair A, Holmes FF, et al. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma. *JAMA.* 1986;256:1141.
21. Pukkala E, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Cancer incidence among Finnish world class male athletes. *Int J Sport Med.* 2000;21:216-220.
22. Paavolainen P, Pukkala E, Pulkkinen P, Visuri T. Cancer incidence in Finnish hip replacement patients from 1980 to 1995: A national wide cohort study involving 31,651 patients. *J Arthroplasty.* 1999;14:272-280.
23. Visuri T, Pukkala E, Pulkkinen P, Paavolainen P. Decreased cancer risk in patients who have been operated on with total hip and knee arthroplasty for primary osteoarthritis: A metaanalysis of 6 Nordic cohorts with 73,000 patients. *Acta Orthop. Scan.* 2003;74:351-360.
24. Fong Y, Rosen P, Brennan M. Multifocal desmoids. *Surgery.* 1993;114:902-906.
25. H., Olsson. An updated review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2004;75:16-20.
26. Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, et al. Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology.* 1999;10:300-306.
27. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft part sarcoma of the thigh. *Cancer.* 1981;47:1005-1022.

28. Shiraki MJ, Enterline HT, Brooks JJ, ve ark. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcoma, bone sarcomas and mesoteliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer*. 1989;64:484.
29. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, ve ark. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults: Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993;217:72.
30. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as site of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer*. 1987;60:1800-1808.
31. Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol*. 2002;80:89.
32. Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff JM, ve ark. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-89.
33. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, ve ark. 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.
34. Costa J, Wesley RA, Glatstein EJ, ve ark. The grading of soft tissue sarcomas: Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*. 1984;53:530.
35. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, ve ark. 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.
36. Akerman, M. Malignant fibrous histiocytoma—the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997;273:41-6.
37. Atalar H, Başarır K, Yıldız Y, Sağlık Y. Prognostic factors in patient with malignant fibrous histiocytoma of the extremities. *Acta Orthopedica et Traumatologica Turcica*. 2007;41(4):271-276.
38. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM ve ark. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(6):1953-1967.
39. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, ve ark. Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer*. 1996;77:2400-6.

40. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Angiosarcoma of soft tissue.a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:683-97.
41. Cha C, Antonescu CR,Quan ML, ve ark. Long term results with resection of radiation induced soft tissue sarcomas. *Ann Surgery.* 2004;239:903-9.
42. Fletcher CDM, Unni KK,Mortens F. Pathology and genetics of tumour of soft tissue and bone-WHO-Lion:IARC press;2002.
43. Antonescu CR, Elahi A,Humphrey M, ve ark. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classicmyxoid/ round cell liposarcoma:Absence in predominatly myxoid well differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn.* 2000;2:132-138.
44. Weitz J, Antonescu CR,Brennan MF, ve ark. Localized extremity soft tissue sarcoma:Improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol.* 2003;21:2719-2725.
45. Lee N, Shin E. Treatment outcomes for patients with synovial sarcoma of the head and neck. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2008;8(3):371-373.
46. Segal NH, Pavlidis P,Noble WS, ve ark. Classification of clear- cell sarcoma as a subtype of melanoma by genomic profiling. . *J Clin Onc.* 2003;21:1775-1781.
47. Singer S, Rubin BP,Lux ML, ve ark. Prognostic value of KIT mutation type ,mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20(18):3898-905.
48. Dagher R, Helman L. Rabdomyosarcoma:An Overview. *Oncologist.* 1999;4:34-44.
49. Nascimento AF, Fletcher CD. Spindle cell rabdomyosarcoma in adults. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1106-1113.
50. Friedmann AM, Tarbell NJ,Constine LS. Rhabdomyosarcoma. [yazan] Constine LS, Tarbell NJ ,Kun LE. Halperin EC. *Pediatric Radiation Oncology.* Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
51. Brennan MF, Alektier KM,Maki RG. Soft tissue Sarcoma. [yazan] Hellman S,Rosenberg SA, Devita VT Jr. *Cancer:principles and practice of oncology,6.baskı.* Philedelphia : Lipincott Williams and Wilkins, 2001.
52. Heslin MJ, Smith JK. Imaging of soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am.* 1999;8(1):91-107.

53. Tzeng JW, Smith JK, Heslin MJ. Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16(2):389-402.
54. Demas BE, Heelan RT, Lane J, ve ark. Soft tissue sarcomas of the extremities: comparison of MRI and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(3):615-20.
55. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, ve ark. Bone and soft tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology*. 2007;245(3):839-47.
56. Ball AB, Fisher C, Pittam M, ve ark. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-cut biopsy. *Br J Surg*. 1990;77(7):756-8.
57. Ray-Coquard I, Ranchere-Vince D, Thiesse P, ve ark. Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):2021-5.
58. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, ve ark. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(3):759-62.
59. Singer, S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol*. 1999;17(1):11-22.
60. Greene FL, Page DL, Fleming ID, ve ark. Soft tissue sarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6. baskı. New York : Springer-Verlag, 2002;193-200.
61. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, ve ark. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):714-9.
62. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, ve ark. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol*. 1997;15:2832.
63. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, ve ark. Gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic factors. *Ann Surg*. 1987;206:706.
64. Bree R de, Valk P van der, Kuik D J, ve ark. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck: A single-centre experience. *Oral Oncology* 2006;42:703-709.
65. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, ve ark. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:57-69.

66. Rosenberg SA, Tepper J, Glastein E, ve ark. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomised evaluations of (1) limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196:305-315.
67. Levay J, O'Sullivan B, Catton C, ve ark. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1091-9.
68. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, ve ark. Preoperative radiation, surgical, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol.* 1993;52(4):223-30.
69. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, ve ark. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:969-76.
70. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, ve ark. Kinase mutations and imatinib response in patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21:4342-4349.
71. Suit HD, Mankin HJ, Wood WJ, ve ark. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1988;6:854-862.
72. Wilson AN, Davis A, Bell RS, ve ark. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity. The experience of multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 1994;30A:746-751.
73. Yang JC, Rosenberg SA. Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas. *Semin Oncol.* 1989;16:289.
74. Gerner RE, Moore GE, Pickren JW. Soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 1975;181:803.
75. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, ve ark. Long term results of a prospective randomised trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:859.
76. Alho A, Alvegard TA, Berlin O, ve ark. Surgical margin in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand.* 1989;60:687-92.
77. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, ve ark. Long-term outcomes after function sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol.* 1999;17:3252-9.

78. TepperJE, Rosenberg SA, Glastein E. Radiation therapy in soft tissue sarcomas of the extremity:Policies of treatment at the National Cancer Institute. . IntJ Radiat Oncol Biol Phys . 1982;8:263-273.
79. Weichselbaum RR, Beckett MA,Vijayakumar S, ve ark. Radiobiological characterization of head and neck and sarcoma cells derived from patients prior to radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(2):313-9.
80. Ruka W, Taghian A,Gioioso D, ve ark. Comparison between the invitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. J Surg Oncol. 1996;61(4):290-4.
81. Strander H, Turesson I,Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol . 2003;42(5-6):516-31.
82. Yang JC, Chang AE,Baker AR, ve ark. Randomised prospective study of the benefit of adjuvan radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 1998;16(1):197-203.
83. Geer RJ, Woodruff J,Casper ES, ve ark. Management of small soft- tissue sarcoma of the extremity in adults. Arch Surg. 1992;127(11):1285-9.
84. Karakousis CP, Emrich LJ,Rao U, ve ark. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. Eur J Surg Oncol. 1991;17(1):71-80.
85. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. Semin Surg Oncol. 1994;10(5):347-56.
86. Singer S, Corson JM,Gonin R, ve ark. Prognostic factors predictive of survival ana local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg. 1994;219(2):165-73.
87. Mundt AJ, Awan A,Sibley GS, ve ark. Conservative surgery and adjuvan radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities:clinical and radiobiological results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(4):977-85.
88. Pao WJ, Pilepich MV. Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(4):907-11.
89. Suit HD, Russell WO,Martin RG. Sarcoma of soft tissue:clinical and histopathological parameters and response to treatment. Cancer 1975;35(5):1478-83.
90. Aksu G, Ağır H. Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapinin rolü. Türk Onkoloji Dergisi. 2007;22(2):95-103.

91. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, ve ark. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol*. 1996;61:90-99.
92. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, ve ark. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2235-2241.
93. Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, ve ark. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(3):563-72.
94. Peat BG, Bell RS, Davis A, ve ark. Wound-healing complications after soft tissue sarcoma surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(5):980-7.
95. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, ve ark. Phase II Study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high risk, high grade, soft tissue sarcomas of extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol*. 2006;24:619-625.
96. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, ve ark. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer*. 1995;75:2299-2306.
97. Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, ve ark. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:646-653.
98. Janjan NA, Yasko AW, Reece GP, ve ark. Comparison of charges related to radiotherapy for soft-tissue sarcomas treated by preoperative external-beam irradiation versus interstitial implantation. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(5):415-22.
99. Hilaris B, Shiu M, Nori D. Limb-sparing therapy for locally advanced soft tissue sarcomas. *Endocr Hypertherm Oncol*. 1985;1:17-24.
100. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, ve ark. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(1):48-56.
101. Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF, ve ark. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):321-4.
102. Ormsby MV, Hilaris BS, Nori D, ve ark. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 1989;210(1):93-9.

103. Alekhteyar KM, Porter A, Herskovic A, ve ark. Preliminary results of hyperfractionated high dose rate brachytherapy in soft tissue sarcomas. *Endocurietherapy Hyperthermia Oncology*. 1994;10:179-184.
104. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer*. 1985;56(3):475-9.
105. Slater JD, McNeese MD, Peters LJ. Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(10):1729-34.
106. Kepka L, Delaney TF, Suit HD, ve ark. Results of radiation therapy for unresected soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:852-859.
107. Goffman T, Tochner Z, Glatstein E. Primary treatment of large and massive adult sarcomas with iododeoxyuridine and aggressive hyperfractionated irradiation. *Cancer*. 1991;67(3):572-6.
108. Rhomberg W, Hassenstein EO, Gefeller D. Radiotherapy and radiotherapy and razoxane in the treatment of soft tissue sarcomas: final results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(5):1077-84.
109. Schwarz R, Krull A, Lessel A, ve ark. European results of neutron therapy in soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res*. 1998;150:100-12.
110. Riad S, Griffin AM, Liberman B, va ark. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(426):129-34.
111. Collaboration., Sarcoma Meta-analysis. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997;350(9092):1647-1654.
112. Cornier JN, Huang X, Xing Y, ve ark. Cohort analysis of patients with localized, high risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: Chemotherapy associated outcomes. *J Clin Oncol*. 2004;22:4567-4574.
113. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, ve ark. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology*. 2003;65[Supp]2):80-84.
114. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, ve ark. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:1238-1247.
115. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, ve ark. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2001;19:3203-3209.

116. Meric F, Hess KR,Varma DG, ve ark. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is apredictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2002;95:1120-1126.
117. Grobmyer SR, Maki RG,Demetri GD,ve ark. Neo-adjuvan chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004;15:1667-1672.
118. Catton CN, O'Sullivan B,Kotwell C,ve ark. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29:1005-1010.
119. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI,ve ark. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg*. 1990;212:51-59.
120. Jones JJ, Catton CN,O'Sullivan B,ve ark. Initial results of a trial of preoperative external- beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Anng Surg Oncol*. 2002;9:346-354.
121. You YN, Wells SA Jr. Clinical trials in surgery :the role of the American College of Surgeons Oncology Group. . *World J Surg*. 2006;30(7):1147-1151.
122. Petersen IA, Haddock MG,Donohue JH,ve ark. Use of intraoperative electron beam radiatherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(2):469-75.
123. SindelarWF, Kinsella TJ,Chen PW, ve ark. Intraoperative raditherapy in retroperitoneal sarcomas.Final results of a prospective,randomised, clinical trial. *Arch Surg*. 1993;128(4):402-10.
124. Alektiar KM, Hu K,Anderson L,ve ark. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):157-63.
125. Kraus DH, Dubner S,Harrison LB,ve ark. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994;74:697-702.
126. Farhood AI, Hadju SI,Shiu MH,ve ark. Soft tissue sarcoma of the head and neck in adults. *Am J Surg*. 1990;160:365-9.
127. Bentz BG, Singh B,Woodruff J,ve ark. Head and neck soft tissue sarcomas:a multivariate analysis of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(6):619-28.
128. Eeles RA, Fisher C,A'Hern RP,ve ark. Head and neck sarcomas:prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer*. 1993;68(1):201-7.

129. Le Q, Fu K, Kroll S, et al. Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1997;37(5):975-984.
130. Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma. *Cancer.* 1995;76(2):319-27.
131. Willers H, Hug EB, Spiro IJ, et al. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(3):585-93.
132. Cormier JN, Pollock RE. Soft Tissue Sarcomas. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:94-109.
133. Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer.* 1986;58:190-205.
134. Eilber FR, Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas. *Semin Oncol.* 1997;24:526-33.
135. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1985;55:2659-67.
136. Azzarelli, A. Surgery in soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer.* 1993;29:618-23.
137. Youssef E, Fontanesi J, Mott M, et al. Long term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):514-9.
138. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):869-77.
139. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2004;58(5):1461-1467.
140. Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without ifosfamide for adult soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2002;25:468-473.
141. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma. a prospective randomized feasibility trial. *Sarcoma.* 2000;4:151-160.