



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER YUMUŞAK DOKU VE KEMİK SARKOMLARINDA KEMİK
METASTAZLARININ VARLIĞININ TARANMASI**

Dr. HÜSEYİN YÜKSEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2026



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER YUMUŞAK DOKU VE KEMİK SARKOMLARINDA KEMİK
METASTAZLARININ VARLIĞININ TARANMASI**

Dr. HÜSEYİN YÜKSEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doç. Dr. TAHSİN SAMİ ÇOLAK

KONYA, 2026

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D'ındaki asistanlık sürecimde, tümör cerrahisi başta olmak üzere birçok cerrahiye öğrenmemde katkıda bulunan, birçok konuda tecrübesinden faydalandığım ve cerrahi yaklaşıma kazandırdığı bakış açılarıyla mesleki gelişimimi sağlayan, tez çalışmalarımın her safhasında destek olan danışmanım Doç. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince özellikle diz ve kalça cerrahisine dair tecrübelerini her daim paylaşarak gelişimimize değerli katkılar sunan ve meslek hayatımızda karşılaşılabileceğimiz zorlukları öngörmemizde büyük emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Onur BİLGE'ye, başta üst ekstremitte cerrahisi olmak üzere her türlü vakaya dair değerli deneyimlerini öğreten, hayatın çok yönünde örnek teşkil eden değerleriyle yolumu aydınlatan Prof. Dr. Mustafa ÖZER'e, cerrahi birikiminden yararlanma şansı bulduğum Prof. Dr. Faik TÜRKMEN'e, özellikle travma ve deformite düzeltme cerrahileri alanlarında tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime kattığı bilginin yanı sıra her daim beni cesaretlendiren Doç. Dr. Ahmet Fevzi KEKEÇ'e, pediatrik ortopedi ve el cerrahisi alanı başta olmak üzere birçok konuda tecrübesinden faydalandığım Doç. Dr. İsmail Hakkı KORUCU'ya, pelvis ve vertebra cerrahisinde beni yetiştiren ve desteğini her daim hissettiren Dr. Öğretim Üyesi Haluk YAKA'ya, özellikle el cerrahisi alanında deneyimlerinden faydalandığımız, her derdimize destek olan Dr. Öğretim Üyesi Veysel BAŞBUĞ'a,

Ortopedi deryasının bin çeşit nazına beraber katlandığımız, omuz omuza türlü vakaların üstesinden geldiğimiz, abi kardeşçe çalıştığımız tüm asistan hekimlere,

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde bir arada çalıştığımız tüm yardımcı sağlık personeli mesai arkadaşlarıma,

Bugünlerin asıl mimarı olan kıymetli aileme,

Bu meşakkatli eğitim yolunda benimle sıkıntılara katlanan ve hayatımı aydınlatan arkadaşım, yoldaşım ve meslektaşım, sevgili eşim Dr. Gizem YÜKSEK'e minnettarım.

Söz uçar yazı kalır, kalması dileğiyle.

İyi ki varsınız...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ETİK ONAY	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SİMGELER ve KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Sınıflandırma	4
2.3. Tanı	7
2.4 Biyopsi.....	11
2.5. Tedavi	13
2.5.1. Rezeksiyonlar ve sınır kavramı.....	13
2.5.1.1. İntralezyonel eksizyon.....	14
2.5.1.2. Marjinal eksizyon.....	14
2.5.1.3. Geniş cerrahi sınırlar ile rezeksiyon.....	14
2.5.1.4. Radikal rezeksiyon	14
2.5.2. Radyoterapi ve Kemoterapi	15
2.5.2.1. Radyoterapi	15
2.5.2.2. Kemoterapi	16
2.6. Primer Habis Kemik Tümörleri	18
2.6.1. Osteosarkom	18
2.6.1.1. Radyolojik karakteri	19
2.6.1.2. Mikroskopik karakteri	19
2.6.1.3. Doğal seyri ve kemoterapi.....	20
2.6.1.4. Genel tedavi stratejisi	21
2.6.1.5. Osteosarkomun varyantları	22
2.6.1.5.1. Klasik (Konvansiyonel) Osteosarkom	23
2.6.1.5.2. Talenjektazik Osteosarkom	23
2.6.1.5.3. Küçük Hücreli Osteosarkom	24

2.6.1.5.4. Düşük Dereceli İntramedüller Osteosarkom	24
2.6.1.5.5. Yüzey Osteosarkomları	24
2.6.1.5.5.1. Parosteal Osteosarkom	24
2.6.1.5.5.2. Periosteal Osteosarkom	24
2.6.1.5.6. Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkomu.....	25
2.6.1.5.7. Ekstraskeletal (yumuşak doku) Osteosarkomu	25
2.6.1.5.8. Sekonder Osteosarkom.....	25
2.6.2. Ewing Sarkom.....	25
2.6.2.1. Klinik karakteri ve fizik muayenesi	26
2.6.2.2. Radyolojik bulguları.....	26
2.6.2.3. Doğal seyri	27
2.6.2.4. Radyolojik değerlendirmesi ve evrelemesi	27
2.6.2.5. Mikroskopik karakteri	28
2.6.2.6. Kombine multimodalite tedavisi	28
2.6.2.6.1. Kemoterapi	28
2.6.2.6.2. Radyoterapi	28
2.6.2.6.3. Cerrahi tedavi	29
2.6.3. Kondrosarkom.....	29
2.6.3.1. Klinik karakteri ve fizik muayenesi	29
2.6.3.2. Radyolojik bulgular.....	30
2.6.3.3. Derecelendirme ve prognoz	30
2.6.3.4. Mikroskopik karakteri	31
2.6.3.5. Tedavisi	31
2.6.3.6. Kondrosarkomun varyantları.....	31
2.6.3.6.1. Klasik tip kondrosarkom	31
2.6.3.6.2. Berrak hücreli kondrosarkom.....	32
2.6.3.6.3. Mezenkimal kondrosarkom.....	32
2.6.3.6.4 Dediferensiye kondrosarkom	32
2.7. Yumuşak Doku Sarkomları	33
2.7.1. Klinik	33
2.7.2. Görüntüleme Yöntemleri	33
2.7.3. Sık Görülen Yumuşak Doku Sarkomları	36
2.7.3.1. Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz Histiyositom)	36
2.7.3.2. Liposarkom.....	36
2.7.3.3. Fibrosarkom	36

2.7.3.4. Leiomyosarkom.....	37
2.7.3.5. Rabdomiyosarkom	37
2.7.3.6. Sinovyal Sarkom	37
2.7.3.7. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT).....	38
2.7.4. Tedavi	38
2.7.4.1. Cerrahi	38
2.7.4.2. Radyoterapi	38
2.7.4.2.1. Neo-Adjuvan (Preoperatif) Radyoterapi	39
2.7.4.2.2. Brakiterapi / Peroperatif Radyoterapi	39
2.7.4.2.3. Adjuvan (Postoperatif) Radyoterapi.....	39
2.7.4.3. Kemoterapi	40
2.7.4.3.1. Neo-Adjuvan (Preoperatif) Kemoterapi.....	40
2.7.4.3.2 Adjuvan (Postoperatif) Kemoterapi	40
2.8. Kemik Metastazı Oluş Mekanizması.....	40
2.9. Kemik metastazı türleri	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Dizaynı	45
3.2. Etik Onay	46
3.3. İstatistiksel analiz	46
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri	47
4.2. Metastaz Yerleri	48
4.3. Birincil Kemik Metastazının Bölgesel Dağılımı	52
4.4. İkincil Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı	56
4.5. Sarkom Türleri ile Tanıdan Kemik Metastazına Kadar Geçen Süre İlişkisi	58
4.6. Sarkom Türlerine Göre Mortalite Süreleri	59
4.7 Sarkom Türlerine Göre Sağkalım Analizi	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70

ETİK ONAY

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 217

Toplantı Tarihi: 11 Nisan 2025

Karar Sayısı:2025/5673:(Başvuru ID: 22798) N.E.Ü. Tıp Fakóltesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK'ın **Primer Yumuşak Doku ve Kemik Sarkomlarında Kemik Metastazlarının Varlığının Taranması**" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Hüseyin YÜKSEK'in uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Tıp Fakóltesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK'ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Hüseyin YÜKSEK



Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PRİMER YUMUŞAK DOKU VE KEMİK SARKOMLARINDA KEMİK
METASTAZLARININ VARLIĞININ TARANMASI

Dr. Hüseyin YÜKSEK

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya-2026

Amaç: Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının kemiklere metastazları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Tedavisi tamamlanan hastaların takiplerinde gelişen kemik metastazlarının bölgeleri hakkında bilgi ve tutum sahibi olmak.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta arşivinden 2007 ve 2023 yılları arası kemik veya yumuşak doku sarkomu tanısı alan hastaların takiplerinde çekilen 18F-FDG PET/BT ve tüm vücut kemik sintigrafi raporları retrospektif olarak tarandı. Takiplerini hastanemizde devam eden, elektronik kayıtlarına ulaşılabilen sarkom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilirken, düzensiz takibi olan, klinik verilerine ulaşamayan, cilt ve ekstremiteler dışı sarkomlar çalışmaya alınmadı. Hastalar kemik ve yumuşak doku sarkomu olarak gruplandırılıp Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre kendi içerisinde kemik metastaz sıklığı, sık tutulan kemik bölgeleri, tanıdan metastaz oluncaya kadar geçen süre, metastaz sonrası sağkalım açısından değerlendirildi. Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 22 ile analiz edildi.

Bulgular: 128 hastanın 77'si (%60.2) erkek, 51'i (%39.8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 44.78 ± 20.60 idi. Hastaların 54'ünde (%42.2) kemik sarkomu, 74'ünde (%57.8) yumuşak doku sarkomu vardı. Hastaların ortalama takip süresi 72.3 aydı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde, kemik metastazı toplamda 26 hastada (%20.5) saptandı. Kemik sarkomlarında 12 (%22.2), yumuşak doku sarkomlarında 14 (%18.9) hasta şeklindeydi. Tanılara göre bakıldığında; osteosarkom %25.0, Ewing sarkom %26.9, kondrosarkom %12.5, liposarkom %10.5, sinovyal sarkom %27.2, leiomyosarkom %44.4, pleomorfik sarkom %10.0, ve diğer sarkomlarda %20.0 oranındaydı. Kemik metastazlarının lokalizasyonu değerlendirildiğinde, en sık etkilenen bölgenin %14 oranında vertebralar olduğu

görüldü. Alt ve üst ekstremitelerde %12.5 oranında eşit olduğu görüldü. Tutulan kemiğe göre incelendiğinde metastazların en sık pelvis (%11.7), torakal vertebra (%10.1) ve kosta ile sternumda (%7.8) lokalize olduğu görüldü. Birincil kemik metastazlarının en sık görüldüğü bölge %10.9 oranında pelvisken, ikincil metastazlar en yaygın olarak %2,3 oranıyla vertebralarda izlendi. Tanıdan birincil metastaza kadar geçen süre ortalama 18.8(±21,4) ay, ikincil metastaza kadar geçen süre ortalama 56.6(±78.1) aydı. Çalışmaya dahil edilen 128 hastadan 72(%56.3) tanesinin öldüğü tespit edildi. Ölen tüm hastaların ortalama mortalite zamanına bakıldığında 31.7±34.5 aydı, bu süre metastaz olmayan hastalarda 39.2±37.2 ay, metastaz olanlarda ise 12.1±13.6 ay olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının kemik metastazlarının gösterdiği davranışları, metastazın gelişim bölgelerini ve bu durumun sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Kemik sarkomlarının %22.2, yumuşak doku sarkomlarının %18.9 kemik metastazı yaptığını ve en sık pelvis metastazı olduğu görüldü. Ayrıca kemik metastazı gelişen hastaların sağkalım süresinin, metastaz gelişmeyenlere kıyasla anlamlı ölçüde kısa olduğu saptandı (P<0.001). Bu durum, kemik metastazının hastalık prognozunu belirleyen kritik bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemik metastazı, sarkom, mortalite

ABSTRACT

T.C. NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

M.D. Hüseyin YÜKSEK

Department of Orthopedics and Traumatology

Specialization Thesis in Medicine, Konya-2025

Objective: Bone metastases from bone and soft tissue sarcomas are frequently encountered. To gain knowledge and insight into the locations of bone metastases that develop during follow-up of patients who have completed treatment.

Methods: The 18F-FDG PET/CT and whole-body bone scintigraphy reports from patients diagnosed with bone or soft tissue sarcoma between 2007 and 2023 in the patient archives of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital were retrospectively reviewed. Patients diagnosed with sarcoma who continued their follow-up at our hospital and whose electronic records were accessible were included in the study, while those with irregular follow-up, inaccessible clinical data, and sarcomas outside the skin and extremities were excluded. Patients were grouped as bone and soft tissue sarcoma and evaluated according to the World Health Organization classification in terms of bone metastasis frequency, commonly affected bone regions, time from diagnosis to metastasis, and survival after metastasis. Data were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.

Results: Of the 128 patients, 77 (60.2%) were male and 51 (39.8%) were female. The mean age of the patients was 44.78 ± 20.60 . Fifty-four patients (42.2%) had bone sarcoma, and 74 (57.8%) had soft tissue sarcoma. The mean follow-up period for patients was 72.3 months. When all patients included in the study were evaluated, bone metastasis was detected in a total of 26 patients (20.5%). There were 12 (22.2%) patients with bone sarcomas and 14 (18.9%) patients with soft tissue sarcomas. When examined by diagnosis, osteosarcoma accounted for 25.0%, Ewing sarcoma for 26.9%, chondrosarcoma for 12.5%, liposarcoma for 10.5%, synovial sarcoma for 27.2%, leiomyosarcoma for 44.4%, pleomorphic sarcoma for 10.0%, and other sarcomas for 20.0%. When evaluating the localization of bone metastases, vertebrae were found to be the most commonly affected region at a rate of 14%. The lower and upper extremities were equally affected at a rate of 12.5%. When examined according to the affected bone,

metastases were most commonly localized in the pelvis (11.7%), thoracic vertebrae (10.1%), and ribs and sternum (7.8%). The most common site of primary bone metastases was the pelvis (10.9%), while secondary metastases were most commonly observed in the vertebrae (2.3%). The time from diagnosis to primary metastasis was 18.8 (\pm 21.4) months on average, while the time to secondary metastasis was 56.6 (\pm 78.1) months on average. Of the 128 patients included in the study, 72 (56.3%) died. The average time to mortality for all deceased patients was 31.7 \pm 34.5 months; this period was 39.2 \pm 37.2 months in patients without metastasis and 12.1 \pm 13.6 months in those with metastasis.

Conclusion: This study revealed the behavior of bone metastases in bone and soft tissue sarcomas, the regions where metastases develop, and the effects of this condition on survival. It was observed that 22.2% of bone sarcomas and 18.9% of soft tissue sarcomas metastasized to bone, with pelvic metastases being the most common. Furthermore, it was determined that the survival time of patients who developed bone metastases was significantly shorter compared to those who did not develop metastases ($P < 0.001$). This finding demonstrates that bone metastasis is a critical factor in determining disease prognosis.

Keywords: Bone metastasis, sarcoma, mortality

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kas ve iskelet sistemi tümörleri histopatolojik sınıflandırması.....	4
Tablo 2. Yumuşak doku sarkomlarında TNM Sınıflaması ve derecelendirme.....	5
Tablo 3. FCNLCC tümör derecelendirmesi	6
Tablo 4. Amerikan Ortak Kanser Komisyonu (AJCC) evreleme sistemi)	6
Tablo 5. Yumuşak doku sarkomlarının Dünya Sağlık Örgütü 2020 sınıflaması	7
Tablo 6. Biyopsi şekilleri	13
Tablo 7. Osteosarkomun anatomik ve histolojik sınıflandırması.....	22
Tablo 8. Kondrosarkom Sınıflaması	33
Tablo 9. Yumuşak Doku Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri	35
Tablo 4. 1. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastaların demografik bilgileri.....	47
Tablo 4. 2. Tanılara göre Akciğer, Beyin, Karaciğer, Kemik ve Diğer organ metastazları.....	50
Tablo 4. 3. Sarkom türlerinin kemik metastazı genel dağılımı	51
Tablo 4. 4. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda birincil kemik metastazının bölgesel dağılımı.....	52
Tablo 4. 5. Sarkom türlerinin birincil kemik metastazı dağılımı	55
Tablo 4. 6. İkincil kemik metastazı bölgesel dağılımı	56
Tablo 4. 7. Sarkom Türlerine Göre Tanıdan Kemik Metastazına Kadar Geçen Süreler	58
Tablo 4. 8. Ölen hastaların medyan ve ortalama mortalite süreleri	59
Tablo 4. 9. Mortalite Oranları (1. ve 5. Yıl).....	60
Tablo 4. 10. Tanılara Göre Mortalitenin Dağılımı (1. ve 5. Yıl)	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PET/BT görüntüleme	11
Şekil 2. Rezeksiyonlar ve sınır kavramı	13
Şekil 3. Amputasyon seçenekleri	17
Şekil 4. Kemik Metastaz Mekanizması	42
Şekil 5. Örnek kemik metastazı tipleri	44
Şekil 4. 1. Sarkomlu hastaların tanılara göre dağılımı	48
Şekil 4. 2. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda tanılara göre birincil kemik metastazının bölgesel dağılımı	54
Şekil 4. 3. Sarkom türlerine göre ikincil kemik metastazının bölgesel dağılımı	57
Şekil 4. 4. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanılara göre genel sağkalım için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi.	61
Şekil 4. 5. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanılara göre metastaz sonrası sağkalım için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi.	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

- AJCC** (American Joint Committee on Cancer): Amerikan Kanser Ortak Komitesi
- ALP**: Alkalın Fosfataz
- APS**: Andiferansiye Pleomorfik Sarkom
- BMP** (Bone Morphogenetic Protein): Kemik Morfogenetik Protein
- BT**: Bilgisayarlı Tomografi
- Cbfa1** (Core-binding Factore Alpha 1): Çekirdek Bağlayıcı Faktör Alfa 1
- CTC** (Circulating Tumor Cells): Dolaşan Tümör Hücreleri
- DICOM**: (Digital Imaging and Communications in Medicine)
- DSÖ**: Dünya Sağlık Örgütü
- ECM**: Ekstrasellüler Matriks
- FGF**: Fibroblast büyüme faktörü
- FNCLCC**: (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Kanser)
- G**: Grade
- LDH**: Laktat Dehidrojenaz
- MMP**: Matriks Metaloproteinaz
- MPSKT**: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
- MRG**: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NF1**: Nörofibromatozis Tip 1
- 18F-FDG PET/BT**: 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
- PTHrP** (PTH-related Protein): Paratiroid hormon ilişkili protein
- SUVmax**: Standardize tutulum değeri
- TNM**: (Tumor – Node – Metastasis)
- UICC**: (Union for International Cancer Control)
- USG**: Ultrasonografi
- VEGF**: Vasküler Endotelial büyüme Faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer kemik ve yumuşak doku tümörlerinin toplumda görülme sıklığı diğer kemik tümörleriyle kıyaslandığında nadirdir (senede 8-10 yeni vaka / 1 milyon kişi). Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş birçok ülkede olduğu gibi tümörler ülkemizde de dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ölüm nedenleri arasında 2. sırada gelmektedir. Dünyada ortalama her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedenlidir. [1, 2]

Amerika Birleşik Devletleri'nin resmi kanser istatistiklerine göre 2009 yılında, kemik ve eklem kaynaklı 2570 yeni hasta olduğu ve bu hastalar içerisinde hastalık nedeni ile 1470 ölüm olduğu bildirilmiştir. [3] Bu tüm kanserlerin %0.2'sini oluşturmaktadır. Yumuşak doku sarkomları için ise (kalp dahil edilmiştir) yine 2009'da 10660 yeni hasta ve 3820 ölüm bildirilmektedir (%0.8). Sonuçta, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tüm kanserler içerisindeki yeri %1 civarındadır. 1970'li yıllardan önce, yüksek lokal nüks ve metastaz oranlarının sağ kalım oranlarını düşürmesi sebebiyle, sarkomların tedavi modalitesinde amputasyon yapılmaktaydı. Yeni kemoterapötik ajanlar ve radyoterapinin sarkom tedavisinde efektif kullanımı ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde sarkomların uzuv koruyucu cerrahiyle güvenilir biçimde eksize edilmesine olanak sağlandı. [4]

Böylece lokal nüks ve uzak metastazlarla ilişkili ölüm oranlarında da belirgin azalma sağlandı. 1980'li yıllarda yeni geliştirilen kemoterapi ajanlarının neoadjuvan ve adjuvan terapi olarak kullanılmaya başlaması ile primer yumuşak doku ve kemik sarkomlarında 5 yıllık sağkalım oranları %15-20'lerden %50-60'lar seviyesine kadar arttı. [5, 6]

Primer kemik ve yumuşak doku sarkomu olan hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilecek kemik ağrısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi, kırığa bağlı cerrahi, radyoterapi ve kord basısı gibi iskeletle ilişkili olaylar gelişebilir.

Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tanı ve tedavisi için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tutulum yerlerine göre prevalansına bakılan çalışmalar ülkemizde nadirdir. Ülkemizde primer kemik ve yumuşak doku tümörlerinin önemli klinik ve ekonomik sonuçları olmasına rağmen, geniş kapsamlı prevalans çalışmalarının olmaması, ek olarak popülasyona dayalı tahminlerin sayı ve kapsam açısından sınırlı olması, kemik metastazlarının insidansı ve yaşam süresi üzerine etkisi iyi anlaşılmamıştır. [7]

Bu çalışmada Ocak 2007 ve Aralık 2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran yumuşak doku ve kemik sarkomu tanısı almış

hastalarda, kendi içinde kemik metastaz sıklığı, sık tutulan kemik bölgeleri, tanıdan metastaz oluncaya kadar geçen süre, metastaz sonrası sağkalımın araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Sarkomların makroskopik ilk sınıflandırılması John Abernethy tarafından 1804 yılında yapıldı. [8] Kemik tümörlerinin histolojik olarak ilk sınıflandırması 1867'de Rudolf Virchow tarafından yapıldı. [5, 9] 1870'li yıllardan 1970'li yıllara kadar tümörlerin lokal olarak eksize edilmesi sonrası mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle, malign kemik tümörlerinde amputasyon standart tedavi olarak kullanıldı. [5, 9]

Cerrahlar mümkün olduğunda açık biyopsiler yapıp ve ardından hemen radikal amputasyon yapıyorlardı. Böylesine agresif bir yaklaşımla bile, osteosarkom için ameliyattan sonra beklenen sağ kalım %5'ten azdı. [10]

Adjuvan tedaviler sınırlıydı ve çoğu hasta için kanıtlanmış faydası çok azdı. İstisnası, Ewing sarkomuydu; radyoterapiye duyarlılık gösterdiği zaten biliniyordu. James Ewing, MD tarafından bildirildiği gibi vinkristin ve aktinoisin D ajanlarına yanıt verdiği biliniyordu. [11, 12]

1940'larda uzuv koruyucu cerrahide temel kavramları ortaya koyan Dallas Phemister, MD'nin öncü çalışmalarına dayanarak, Frank Parrish, MD, kemik tümörlerinin lokal rezeksiyonundan sonra defektleri yeniden yapılandırmak için büyük kemik greftlerinin kullanımını bildirdi. [13]

1970'li yıllarda tümör damar yapısını değerlendirmek için anjiyografinin kullanılması, Bilgisayarlı Tomografinin (BT) geliştirilmesi ve teknesyum (Tc^{99m}) etiketli polifosfat kemik taramasının tanıtılması ile cerrahlara belirli bir tümörün anatomisini ve cerrahi alandaki çevredeki anatomik yapılarla olan ilişkisini görselleştirmek için yeni yöntemler sağladı. [14-17] Bu gelişmeler, anatomiye ilişkin artan anlayış ve uzuv rekonstrüksiyonu tekniklerine duyulan yeni güvenin de etkisiyle uzuv koruyucu cerrahiye olan ilgiyi artırdı.

William Enneking, MD, uzuv koruyucu tümör rezeksiyonlarından sonra dizin yerini değiştirmek ve kaynaştırmak için intramedüller çubuklarla birleştirilmiş lokal kemik greftleri kullanan uzuv kurtarma rezeksiyon-artrodez tekniğini tanıttı. [18]

1980'li yıllarda modüler implantların geliştirilmesiyle uzuv koruyucu cerrahinin çoğunluğu endoprostetik rekonstrüksiyonlar ile yapılı hale geldi. [5]

1979-1989 yılları arasında 2.500'den fazla rezeksiyon bildirildi, lokal nüks ve cerrahi başarısızlık oranları kombine edilerek yapılan çalışmada 10 girişimden 1'inde nüks veya başarısızlık olduğu görüldü, uzuv koruyucu yaklaşımın benimsenmesi ile on yıllık kısa bir sürede dikkate değer bir azalma olduğu gözlemlendi. [19]

Dr. Enneking, prognostik açıdan önemli olan sarkomlar için standart bir evreleme sistemi tanıttı ve günümüzde halen kullanılmaktadır. [20]

2.2. Sınıflandırma

Kemik tümörlerinin sınıflandırması histogenetik temellere dayanır. Tümörler orijin aldıkları hücrelere göre ayrılır. Yumuşak doku sarkomları benzedikleri ana dokuya göre sınıflandırılırken, kemik sarkomları ise ürettikleri matrikse göre sınıflandırılırlar. (Tablo 1) [20]

Tablo 1. Kas ve iskelet sistemi tümörleri histopatolojik sınıflandırması[20]

A. Benign kemik tümörleri 1. Kemik yapan tümörler a. Osteoma b. Osteoid osteoma c. Osteoblastoma 2. Kıkırdak yapan tümörler a. Kondroma b. Osteokondroma c. Kondromiksoid fibroma d. Kondroblastom 3. Histiyositik tümörler a. Dev hücreli tümör 4. Vasküler tümörler a. Hemanjiom b. Lenfanjiom c. Glomus tümörü 5. Bağdokusu tümörleri a. Dezoplastik fibrom b. Fibröz histiyositom c. Lipom d. Nörofibrom	B. Malign kemik tümörleri 1. Osteosarkom 2. Kondrosarkom 3. Ewing sarkom 4. Multipl myelom 5. Malign fibröz histiyositom 6. Metastazlar C. Tümör benzeri lezyonlar 1. Basit kemik kisti 2. Anevrizmal kemik kisti 3. Eozinofilik granülom 4. Metafizler fibröz defekt 5. Fibröz displazi 6. Osteofibröz displazi 7. Myositis ossifikans 8. Brown tümör (Hiperparatiroidizm) 9. İntraosseöz epidermoid kist
---	--

Yumuşak doku sarkomları mezodermal kökenli nadir görülen malignitelerdir. Yumuşak doku sarkomlu vakaların %60 kadarını oluşturan en yaygın bölge ekstremitelerdir ve bunların %80'i alt ekstremitelerde meydana gelir. 1950'lerde UICC (Union for International Cancer Control) tarafından TNM (Tumor – Node – Metastasis) evrelemesi tanımlanmıştır ve resmi olarak 1968'de "UICC Malign Tümörler için TNM Sınıflaması" cep kitabında yayımlanmıştır. Bu sınıflama yıllar içinde yumuşak doku sarkomlarının daha iyi tanınmasıyla detaylandırılmış ve geliştirilmiştir, en güncel versiyonu 2017'de yayımlanmıştır. (Tablo 2) [21] Tümör derecelendirmesi, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC) kriterleri ile belirlenir. FNCLCC derecesi, hücre farklılaşması, mitotik aktivite ve nekroz derecesiyle saptanır. (Tablo 3) [22] American Joint Committee on Cancer (AJCC- Amerikan Kanser Ortak Komitesi); nüks ve ölüm riskini değerlendirmek amacıyla AJCC evreleme sistemini geliştirmiştir. Bu evreleme sisteminde TNM evrelemesi ve tümör derecesi baz alınarak yapılır. AJCC evreleme sistemi 2018 yılında en son güncellenmiştir. (Tablo 4) [23] Tüm yumuşak doku sarkomlarının adlandırılması ve sınıflandırılması için standart olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yumuşak doku tümörleri sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 5) [24, 25]

Tablo 2. Yumuşak doku sarkomlarında TNM Sınıflaması ve derecelendirme[21]

TNM sınıflaması	Tanım
Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör bilinmiyor
T0	Primer tümör saptanmamış
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 5 cm
T1a	Yüzeyel (superficial) tümör ≤ 5 cm
T1b	Derin tümör ≤ 5 cm
T2	Tümör >5 cm ≤ 10 cm en büyük boyut
T2a	Yüzeyel tümör >5 cm
T2b	Derin tümör >5 cm
T3	Tümör boyutu 10-15 cm
T4	Tümör boyutu >15 cm
Bölgesel lenf nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu bilinmiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histolojik grade (G)	
GX	Grade bilinmiyor
G1	Grade 1 (FNCLCC score 2-3)
G2	Grade 2 (FNCLCC score 4-5)
G3	Grade 3 (FNCLCC score 6-8)

Tablo 3. FCNLCC tümör derecelendirmesi [22]

FNCLCC TÜMÖR DERECELENDİRMESİ			
Parametreler	Skor: 1 puan	Skor: 2 puan	Skor: 3 puan
Mitoz	10 BBA'da 0-9 mitoz	10 BBA'da 10-19 mitoz	10'luk BBA'da >20 mitoz
Tümör Diferansiyasyonu	Yetişkin mezenkimal dokusuna çok benzeyen, iyi diferansiyasyon gösteren tümörler	Histolojik tipi kesin olan, orta düzeyde diferansiyasyon gösteren tümörler	Embriyonal ve diferansiyasyon göstermeyen tümörler, şüpheli tip tümörler
Tümör Nekrozu	Nekroz yok	Nekroz <%50	Nekroz>%50
Skor	Tümör derecesi (Grade - G)		
Skor 2-3	G1		
Skor 4-5	G2		
Skor 6-8	G3		

Tablo 4. Amerikan Ortak Kanser Komisyonu (AJCC) evreleme sistemi [23]

Evre	T	N	M	Tümör Derecesi (Grade-G)
IA	T1	N0	M0	G1
IB	T2	N0	M0	G1
II	T1	N0	M0	G2/3
IIIA	T2	N0	M0	G2/3
IIIB	T3/4	N0	M0	Herhangi bir tümör derecesi
IV	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir tümör derecesi
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir tümör derecesi

Tablo 5. Yumuşak doku sarkomlarının Dünya Sağlık Örgütü 2020 sınıflaması[24, 25]

Sarkom alt tipi	Alt gruplar
Adipöz	Liposarkom -İyi diferansiye (well differentiate) liposarkom -Miksoid liposarkom -Dediferansiye liposarkom -Pleomorfik liposarkom -Miksoid pleomorfik liposarkom
Fibroblastik ve miyofibroblastik	Malign soliter fibröz tümör Fibrosarkom Miksofibrosarkom Düşük dereceli fibromiksoid sarkom Sklerozan epiteloïd fibrosarkom
Nöral	Malign periferel sinir kılıf tümörü
Vasküler	Anjiyosarkom Epiteloïd hemanjiendoitelyoma
Düz kas	Leiomyosarkom
İskelet kası	Rabdomiyosarkom
Belirsiz diferansiyasyon	Sinovyal sarkom Alveolar yumuşak doku sarkom Berrak hücreli sarkom Farklılaşmamış pleomorfik sarkom Farklılaşmamış işsi hücreli sarkom

2.3. Tanı

Hastalara doğru teşhis koyabilmek için fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin beraber değerlendirilmesi gerekir. Tümörlerin varlığının tespitinde spesifik şikayetler ve fizik muayene bulguları tam net değildir. Hastaların polikliniğe başvurudaki geliş semptomları farklı kas iskelet sistemi hastalıkları ile benzer olabilir. İlk şikâyet genellikle ağrıdır. Ağrı spesifik bir şikayet değildir, fakat ağrının bazı özellikleri bizleri onkolojik hastalıklar açısından dikkat etmemizi gerektirir, örneğin; ağrının aktivite ile ilişkili olmaması, istirahat ve gece ağrısı şekilde karşımıza çıkması, keskin ya da künt karakterde olması, devamlı

ya da belli aralıklarla karşımıza çıkması, herhangi bilinen bir eklem ya da organ patolojisi ile alakalı yansıyan ağrı olarak meydana gelmesi, ağrının gece saatlerinde ya da istirahat dönemlerinde de görülmesi, analjezik tedaviye yanıt oldukça önemlidir.

Hastaların başvurularında ağrısız şişlik ya da patolojik kırık ile başvurular görülebilir. Şişlik ikinci en sık doktora başvuru sebebidir. [26]

Fizik muayenede ele gelen kitlenin boyutları, ne kadar süreden beri hasta tarafından fark edildiği, büyüme hızı, çevre dokuya yapışık mı ya da çevre dokudan bağımsız hareket ettirebiliyor mu, kıvamının sert ya da yumuşak olması, dokunma ile ağrı ve acıda artma olup olmaması, çevre dokuya göre daha sıcak olup olmaması tanı için dikkat edilmesi gereken hususlardandır.

Laboratuvar testlerinde bazı tümörlere özgü bulgular da gözlemlenebilir. Örneğin, osteosarkomda kemik hücresi döngüsünün hızının arttığı için alkalik fosfataz (ALP) seviyesi yükselirken; Ewing sarkomunda hücre yıkımının belirgin şekilde artması nedeniyle laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde yükselme saptanabilir.

Kemik ve yumuşak doku sarkomlarında ilk tanısız değerlendirmeye tüm radyolojik görüntüleme gelişmelere rağmen radyografilerle başlanmalıdır. Ulaşımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Radyografiler kemik kaynaklı kitlelerin boyut ve lokalizasyonu hakkında bilgi verebilir, yumuşak doku kitlesi gibi görünebilen kemik kaynaklı deformateler hakkında bilgi verebilir, komşu kemik korteksinde oluşan erozyon, destrüksiyon veya periosteal reaksiyonu saptayabilir. Ayrıca yumuşak dokuda oluşan şekil değişikliği ile yumuşak doku kitlesinde kalsifikasyon ve ossifikasyonu gösterebilir. [27-29]

Ultrasonografi (USG), kolay erişilebilir, invaziv olmayan ve genellikle ekonomik bir yöntem olup, çoğunlukla yumuşak doku kitlesinin erken dönemde değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle yüze yakın yerleşen yumuşak doku lezyonlarının konumu ve boyutu rahatça belirlenebilir. Ancak, USG'nin yumuşak doku kitlesini detaylı şekilde tanımlamadaki doğruluğu düşüktür. Malign lezyonlar söz konusu olduğunda, kitlenin boyutundaki artış, kenarlarının düzensizliği, heterojen yapısı ve içindeki farklılıklar, yüksek oranda şüpheli olarak kabul edilebilir. [29, 30] Kitlenin yerleşimi, şekli, sınırları, boyutları, kistik yapılar ve Doppler USG ile vasküler yapıların varlığı tespit edilebilir. Ayrıca, ultrasonografi, lokal tümör nükslerinin tespiti için de kullanılabilir. [30, 31] Özellikle manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) mümkün olmadığı durumlarda ya da cerrahiden sonra kullanılan metal fiksasyon cihazlarının yarattığı yaygın artefaktların bulunduğu durumlarda, ultrasonografi ile ameliyat

sonrası izleme yapılabilir. Operasyon lojunda hipoekoik bir yumuşak doku kitlesi, nüks olasılığını güçlü şekilde işaret edebilir. Erken dönemde, operasyon lojundaki seroma, hematoma, apse veya granülasyon gibi değişikliklerin ayrımını yapmak zor olabilir, bu durumlarda renkli Doppler USG veya ek MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri gerekebilir.[31, 32] Renkli Doppler USG ile yumuşak doku kitlelerinin vaskülaritesi değerlendirilebilir ve belirli hastalarda tedavi süreci izlenebilir. Tedaviye bağlı olarak tümör vaskülarizasyonundaki artış veya azalış ve periferik dirençle tedaviye verilen yanıt değerlendirilebilir. [30, 31]

BT, günümüzde çok dedektörlü tarayıcılar ve üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri elde etmeye imkân tanısa da düşük yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle yumuşak doku sarkomlarının temel görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Ancak, MRG kontrendike olduğu durumlarda veya akciğer metastazlarını tespit etmek için kullanılabilir. [29, 30]

Yumuşak doku sarkomlarında, komşu kemikteki değişiklikler, invazyon, periosteal reaksiyon ve tümör matriksi ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Ayrıca, MRG ile görülemeyen yumuşak doku içindeki hava varlığı BT ile tespit edilebilir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi yöntemiyle, yumuşak doku sarkomunun çevresindeki vasküler yapı ve invazyon detaylı olarak değerlendirilebilir. BT eşliğinde yumuşak doku sarkomlarının biyopsisi yapılabilir. DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) görüntüleri üzerinden koordinatlar hesaplanarak, biyopsi iğnesinin doğru bir şekilde yerleştirilmesi sağlanır ve derin yerleşimli lezyonların biyopsisi daha kolay hale gelir. [30, 32]

MRG, yumuşak doku ve kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Hem yumuşak doku hem de kemik yapıları hakkında doğru bilgi sağlama yeteneğine sahip olup, tanı koyma, evreleme ve takip aşamalarında güvenle kullanılabilir. [28-30, 32]

MRG'nin dokuda yüksek kontrast çözünürlüğü, lezyonların tespitini kolaylaştırır. Günümüzde gelişmiş gradyanlar ve özel bobinlerin kullanımı sayesinde görüntü kalitesi giderek daha da artmaktadır. MRG, bir lezyonun doğru anatomik yerleşiminin yanı sıra nörovasküler ilişkilerini değerlendirilmesinde oldukça etkilidir. Ancak, yumuşak doku içindeki kalsifikasyon paternlerini göstermede BT'ye göre daha sınırlı kalmaktadır.[33]

Yumuşak doku sarkomlarının lokal evrelemesi için MRG kullanılır. MRG'de; primer tümörün boyutu (en büyük çap ve üç düzlemdeki boyutlar) (T1: <5 cm, T2: >5 cm, T3: 10-15 cm, T4: >15 cm), lokalizasyonu, kompartman ve fasya ilişkisi, tümör sınırları (iyi veya kötü

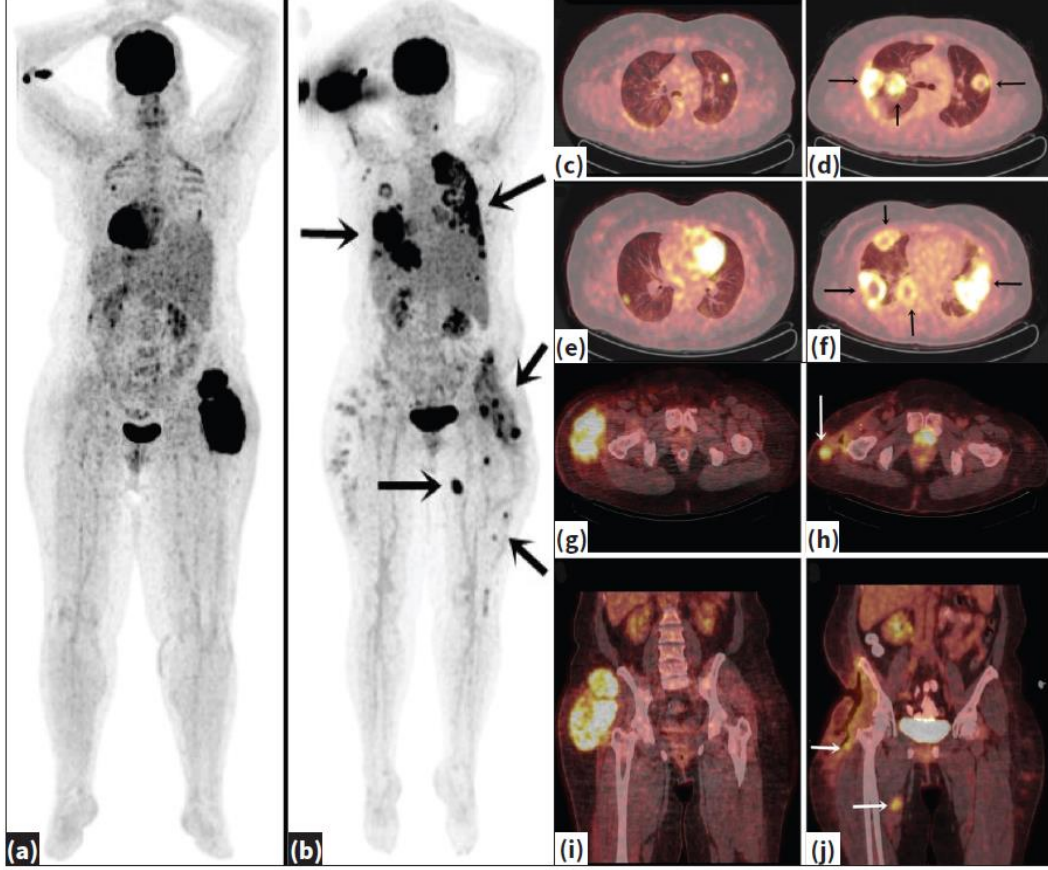
sınırlar), sinyal yoğunluğu özellikleri, nekroz derecesi, peritümoral ödem ve peritümoral kontrastlanma, intratümoral vasküler yapıların varlığı ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Ayrıca, kitlenin kemik invazyonu (korteks ve medulla), eklem tutulumu (kapsül ve eklem mesafesi) ve nörovasküler invazyon tüm düzlemler üzerinden değerlendirilmeli, fasya uzanımı, cilt tutulumu ve tümörün fasya ile oluşturduğu "kuyruk işareti" incelenmeli ayrıca, satellit lezyonlar ve bölgesel lenf nodu varlığı da değerlendirilmelidir. [28, 30, 34] Kontrastlı görüntüleme işlemleri sırasında, lezyonun kontrast maddeye ne kadar ve nasıl tutunduğu, selim ya da habis özellikler taşıyıp taşımadığının belirlenmesinde büyük öneme sahiptir.

Kemik sintigrafisi, aynı kemik içerisindeki(skip) metastatik odakları ve uzak bölgelerdeki kemik tutulumlarını göstermekte önemlidir. Kemik sintigrafisi tümörler için spesifik bir yöntemdir. Sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile metastaz aramada sıklıkla kullanılır. Bu amaçla sıklıkla tüm vücut teknesyum-99 pirofosfat sintigrafisi sıklıkla kullanılır. Bazı kemik tümörlerinde, özellikle kırık doku içeren lezyonlarda, tutulumun miktar ve bütünlüğü, benign lezyonlar ile malign lezyonlar arasındaki ayrımın yapılmasında faydalıdır. Özellikle osteosarkomların kemoterapi cevabının ve nekroz oranının değerlendirilmesinde Talyum-201 izotopu ile yapılan görüntülemelerde önemli prognostik bilgiler elde edilir. [35]

Günümüzde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), artık klinik kanser görüntülemelerde ve tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve insan vücudundaki glikoz metabolizmasını yansıtır. 18F-FDG PET/BT radyoterapi hedef hacminin belirlenmesi ve kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi dahil olmak üzere yumuşak doku sarkomları ve kemik sarkomlarının tespiti, evrelemesi ve yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. [36, 37]

En yaygın olarak entegre 18F-FDG PET/BT de kullanılan yarı kantitatif maksimum standardize tutulum değeri (SUVmax) biyolojik aktiviteyi ve tümör derecesini tahmin edebildiğinden, SUVmax'ın yumuşak doku ve kemik sarkomlu hastaların sağkalım analizinde yararlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. [38]

Yumuşak doku sarkomlarının görüntülenmesinde temel amaç olan primer tümörün değerlendirilmesi, doğru biyopsi odağının saptanması, nüks ve metastazların belirlenmesi esasını karşılayan 18F-FDG PET/BT görüntüleme yöntemi ayrıca geleneksel görüntüleme yöntemlerine ek ve tamamlayıcı rol oynamaktadır. (Şekil 1) [33]



Şekil 1. PET/BT görüntüleme a-j. Elli bir yaşında, sağ uylukta işçi hücreli sarkom tanısı bulunan ve sağ uyluk proksimal lateralinden opere edilen olguda; ameliyat sonrası radyoterapi/kemoterapi öncesi yeniden evreleme amacıyla gerçekleştirilen PET/BT incelemesinin, ameliyat öncesi PET/BT ile karşılaştırmalı değerlendirilmesinde; en büyüğü sağ akciğer üst lob apikal posterior segmentte yerleşimli (84 × 76 mm) olmak üzere, her iki akciğer parankiminde metastaz lehine değerlendirilen, santral bölümleri nekrotik görünümlü, belirgin hipermetabolik nodüller ve kitlesel lezyonların görünüm, sayısal dağılım, boyut ve metabolik aktivite düzeylerinde artış saptanmıştır. (a,b,c,e,d,f). Sağ uyluk proksimali lateral kesiminde, operasyon loju sahasında izlenen ve en büyüğü yaklaşık 27x21 mm olarak ölçülen rezidü/nüks ile uyumlu birkaç adet yoğun hipermetabolik nodüler lezyon (h). Sağ uyluk proksimali medial kesiminde, kas planları içerisinde izlenen yaklaşık 28x22 mm boyutlu yeni, gelişmiş yoğun hipermetabolik nodüler lezyon (j). Önceki MIP (a) ve sonraki MIP görüntüleri (b), önceki akciğer PET/ BT füzyon görüntüleri (c,e), sonraki akciğer PET/BT füzyon görüntüleri (d,f), önceki pelvik düzey PET/BT füzyon görüntüleri (g,i), sonraki pelvik düzey PET/BT füzyon görüntüleri (h,j).[33]

Anjiyografi ve anjiyografik embolizasyon, iyi kanlanan tümörlerde preoperatif dönemde kan akışını azaltarak peroperatif dönemde kanama kontrolü sağlamaya yardımcı olabileceği gibi, bazı tümörlerin tedavisinde de anjiyografik embolizasyon yöntemi kullanılabilir. [35, 39]

2.4 Biyopsi

Biyopsi işlemi, cerrah, patolog ve radyolog arasında güçlü bir iş birliği gerektirir. Örnekleme yapılacak bölgenin, ileride gerçekleştirilecek cerrahi müdahalenin insizyon hattı üzerinde olması, işlem sırasında nörolojik ve vasküler yapılardan kaçınılması, aynı dokunun

farklı bölgelerinden yeterli miktarda ve uygun kalitede örnek alınması büyük önem taşır. Birçok vakada biyopsi sonucu, klinik ve radyolojik değerlendirmelerle birlikte doğrulama amacı taşır ve tanıya genellikle bu yollarla ulaşılır. Biyopsi işlemi küçük bir müdahale gibi görünse de doğru yapılmadığında çok ciddi ve istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Yanlış biyopsiler, hatalı tanımlara ve dolayısıyla gecikmiş ya da yanlış tedavilere sebep olabilir. [40, 41]

Sarkomlar, karsinomlardan en önemli şekilde yüksek oranda yumuşak dokuya tutunma ve invazyon yapabilme özellikleriyle ayrılır. Bu nedenle biyopsi sırasında kullanılan yol, tümör dokusuyla kontamine sayılır. Biyopsi yolunun, cerrahi insizyon hattı üzerinde olması ve cerrahi işlem sırasında bu yolun geniş sınırlarla temizlenmesi gereklidir. Ayrıca biyopsi işlemi sırasında kanama kontrolü çok büyük önem taşır. İşlem sonrası oluşan hematoma, hematomun yayıldığı kas, fasya ve kompartmanlarda tümör hücrelerinin yayılmasına yol açabilir ve bu da ekstremita koruyucu cerrahinin güvenli sınırlarını sağlamakta zorluk yaratabilir. Kısacası, biyopsi yolu yalnızca tek bir kompartmandan geçmeli, damar ve sinirlerden uzak olmalı, eklem boşluklarını geçmemeli ve cerrahi insizyon hattı üzerinde kalmalıdır. Ayrıca işlem sonrasında hematoma oluşumunun engellenmesi gerekmektedir. Biyopsi sırasında reaktif dokulardan örnek alınmamalıdır, çünkü bu durum histolojik tanıda hatalara yol açabilir. Yumuşak dokuya yayılan kitlesel oluşumlardan periferik örnekler almak önemlidir. Kemik dokusundan örnek alınırken, oluşturulan stresin hem erken hem de geç dönemde patolojik kırıklara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Birden fazla lezyonun bulunduğu durumlarda, biyopsi için en erişilebilir lezyonun seçilmesi tavsiye edilmektedir. [35]

İğne biyopsi, düşük maliyeti, görüntüleme rehberliği ile daha doğru örnekler alınabilmesi, daha az hematoma oluşumu ve minimal anestezi gerektirmesi gibi avantajlara sahipken, alınan doku miktarının daha az olması nedeniyle tanı sürecinde gecikmelere ya da işlemin tekrarlanmasına yol açabilme riski taşır. Bu açıdan, açık biyopsiye göre bazı dezavantajları bulunmaktadır. (Tablo 6) [35]

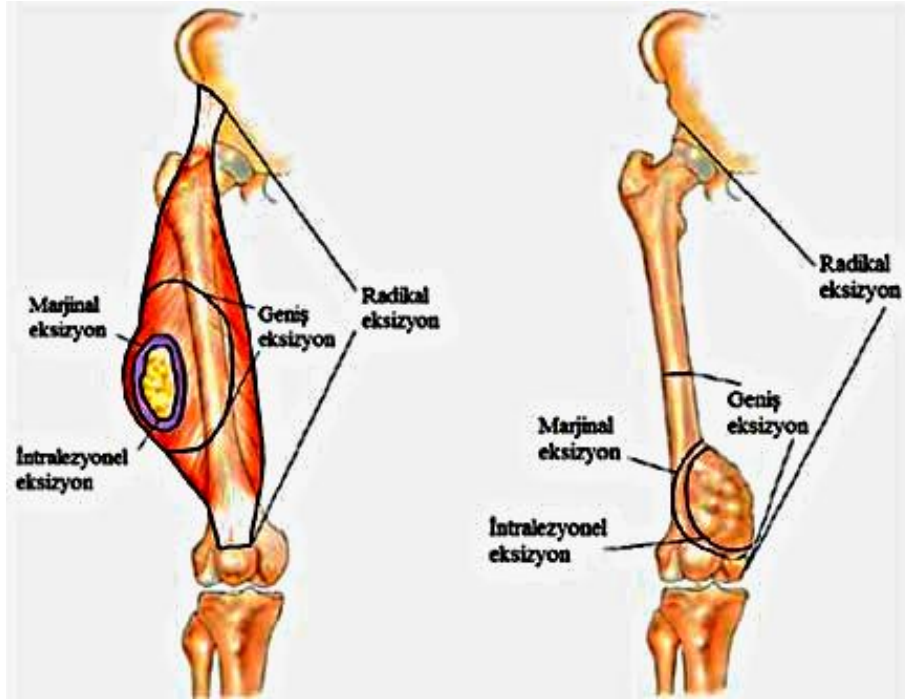
Tablo 6. Biyopsi şekilleri [35]

Biyopsi tipi	Elde edilen doku	Avantajları	Dezavantajları
İnce iğne aspirasyon	Hücreler	Ucuz ve az komplikasyonlu	Doku az, deneyimli patolog gereksinimi
Tru-Cut iğne	Küçük hücre kümesi	Ucuz ve daha fazla doku	Daha fazla komplikasyon
İnsizyonel	Yeterli oranda doku	Yeterli örnekleme Altın standart yöntem	Daha fazla komplikasyon ve rezeksiyonu etkileyebilir
Eksizyonel	Lezyonun tamamı	Benign lezyonda küratiftir	Daha fazla komplikasyon

2.5 Tedavi

2.5.1. Rezeksiyonlar ve sınır kavramı

1980 yılında Enneking ve ekip arkadaşları, cerrahi evreleme sistemini yayımlayarak cerrahi planlamayı bu sistemle ilişkilendirdiler ve cerrahi sınırları, neoplazma ve psödokapsüler reaktif bölge arasındaki ilişkiye dayanarak dört farklı tipte tanımladılar. (Şekil 2) [42]



Şekil 2. Rezeksiyonlar ve sınır kavramı [42]

2.5.1.1. İntralezyonel eksizyon

Bu prosedür sırasında diseksiyon, tümörlü lezyonun içinde devam eder. Cerrahi alanda makroskopik veya mikroskopik düzeyde tümör kalabilir. Ayrıca, tüm doku katmanlarında tümörle kontaminasyon bulunur. Bu cerrahi işlem, genellikle tanısal insizyonel biyopsi sırasında lezyonun bir kısmının tanı amaçlı çıkarılması ve selim lezyonların tedavisinde tercih edilir. [20]

2.5.1.2. Marjinal eksizyon

Marjinal sınır, lezyonun tek parça halinde çıkarılmasıyla sağlanır. Diseksiyon, psödokapsül veya kitlenin çevresindeki reaktif alandan yapılır. Malign lezyonlar için uygulandığında ise, çoğu vakada yara kenarında mikroskopik düzeyde tümör kalması gözlemlenmiştir. [42, 43] Lokal bir işlem olarak marjinal eksizyon, genellikle tanısal eksizyonel biyopsi veya benign lezyonların tedavisinde tercih edilir. [20]

2.5.1.3. Geniş cerrahi sınırlar ile rezeksiyon

Geniş cerrahi rezeksiyon sırasında, lezyon, psödokapsül ve/veya reaktif bölge ile çevredeki sağlıklı normal doku bir bütün halinde çıkarılır. Diseksiyon, sağlıklı dokular arasında, ancak tutulum olan bölgenin sınırları içinde yapılır. Etkilenen bölgedeki kaslar, origosundan insersiyonuna kadar ya da kemik dokular, eklemde eklem kadar bir bütün olarak çıkarılmaya çalışılmaz. Bu işlemde, yara kenarında makroskopik veya mikroskopik tümör kalmadan, geride steril bir yara bırakılması hedeflenir. [20]

2.5.1.4. Radikal rezeksiyon

Radikal rezeksiyon prosedüründe, lezyon, psödokapsül, reaktif bölge ve kitlenin yayıldığı kas ya da kemik dokusuyla birlikte tek parça halinde çıkarılır. Bu işlem, lezyonun bulunduğu kemik ile çevresindeki yumuşak doku kompartmanlarının tamamen çıkarıldığı durumları kapsar. Diseksiyon sırasında, kemik dokuya proksimal ve distal eklem seviyelerinden, kas dokusuna ise origo ve insersiyon noktalarından yaklaşılr. Ayrıca, diseksiyon esnasında, kemik içindeki lezyonlar için periost sınır olarak kabul edilirken, kas diseksiyonlarında kaslar arasındaki perdeler, yani intermusküler septumlar üzerinden ilerlenir. [20]

Rezeksiyon sırasında oluşan kemik, eklem ve yumuşak doku kaybına bağlı olarak, geride kalan defektif dokuya uygun bir rekonstrüksiyon uygulanır. Bu rekonstrüksiyon seçenekleri arasında kemik defektlerine yönelik otogreftler, allogreftler, segmental kemik

defekti durumunda otogreft ve allogreft kombinasyonları ya da vasküler kemik transferleri, ilizarov yöntemiyle segment transferiyle yapılan biyolojik rekonstrüksiyonlar yer alır. Ayrıca, defektin uzunluğu ve eklem kaybına göre endoprotetik rekonstrüksiyonlar ve endoprotez-kemik grefti kompozitleri de tercih edilebilir. Rekonstrüksiyonun morbiditesine bağlı olarak, Van Nes rotasyonplastisi de bir seçenek olarak uygulanabilir.

2.5.2. Radyoterapi ve Kemoterapi

2.5.2.1. Radyoterapi

Radyoterapi sırasında uygulanan radyasyon, hücre içi serbest radikal oluşumunu tetikleyerek DNA hasarına yol açar ve bu mekanizma hücre ölümünü sağlar. Bir hücrenin radyasyona duyarlılığı ise çeşitli faktörlere bağlıdır: (1) hücrenin hücre döngüsündeki evresi (özellikle mitotik fazdaki hücreler en hassas olanlardır), (2) dokunun oksijen düzeyi (hipoksik bölgelerde oksijen radikalleri oluşmadığından, oksijen eksikliği hücreleri koruyucu bir etki sağlar) ve (3) hücrenin DNA hasarını onarma kapasitesi veya hasara yanıt olarak apoptoza (programlanmış hücre ölümü) girme yeteneği. Radyasyon dozu, uluslararası standart olarak Gray (Gy) birimi ile ifade edilir. Radyoterapinin temel amacı, sağlıklı dokulara minimum zarar verirken tümör hücrelerine maksimum düzeyde hasar vermektir.

Çoğu primer kemik tümörü radyoterapiye dirençli bir yapıya sahiptir. Ancak, küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler, Ewing sarkomu, lenfoma ve multipl miyelom, radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Seçili bazı olgularda radyoterapi, cerrahi öncesinde neoadjuvan tedavi olarak uygulanabilir; bu durumda tümör hacmi küçültülerek cerrahi rezeksiyonun kolaylaştırılması amaçlanır.

Ekstremitte yumuşak doku sarkomlu hastalarda perioperatif radyoterapi ile lokal kontrol iyileştirilir. Lokal tekrarlama için, radyoterapi endikasyonu, daha önce radyoterapi uygulanıp uygulanmadığına bağlı olarak, birincil hastalığı olan hastalardan farklıdır. İlk rezeksiyonla radyoterapi almayan hastalar için, rezeksiyon ve radyoterapi endikedir. Radyoterapinin zamanlaması ister ameliyat öncesi ister ameliyat sonrası olsun, tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Her iki yaklaşım da benzer lokal kontrol etkinliğine sahiptir, ancak ameliyat öncesi radyoterapi, ameliyat sonrası radyoterapi'ye kıyasla zamanlamasının fibrozis, lenfödem oranları ve daha iyi eklem hareketliliği ile sonuçlanır. Bu, ameliyat öncesi ortamda daha düşük ışınlanmış doku hacmi ve daha düşük radyoterapi dozlarına atfedilebilir. Ancak, ameliyat öncesi radyoterapinin bir dezavantajı, yara komplikasyonlarının artan oranıdır.

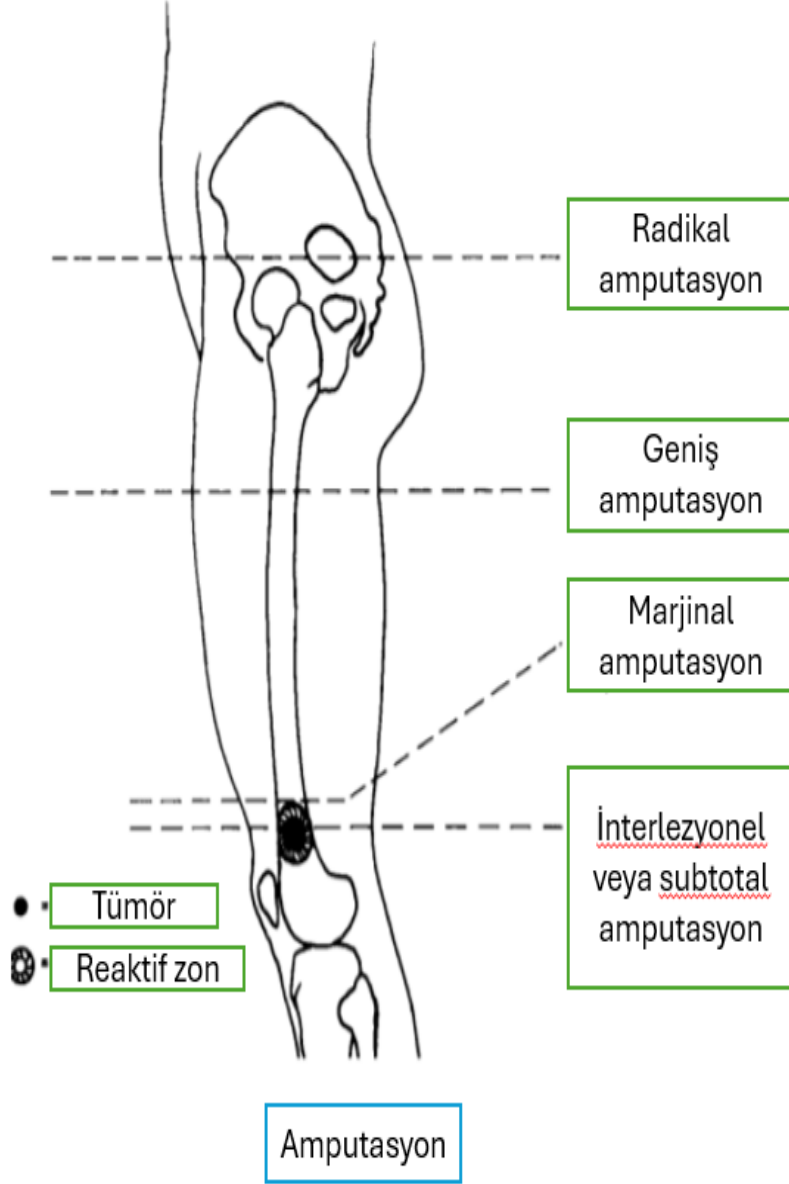
Radyoterapinin kısa ve uzun vadeli komplikasyonları bulunmaktadır. En yaygın akut yan etki, cilt irritasyonudur. Bu durum, radyoterapiye bağlı gelişen eritem şeklinde başlar ve özellikle eş zamanlı uygulanan sitotoksik tedavilerle daha da belirginleşerek ilerleyen dönemlerde deskuamasyona dönüşebilir. Diğer akut komplikasyonlar arasında ekstremitte ödem yer alır. Uzun dönem etkiler ise kronik ödem, fibrozis, osteonekroz ve patolojik kırıklar olarak sıralanabilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde kanser tedavisi gören hastaların uzun dönem takiplerinde, radyoterapi uygulanan bölgelerde sekonder malign transformasyon geliştiği raporlanmıştır. Bu malign değişimlerin genellikle 10 yıl sonra ortaya çıktığı ve kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, radyoterapiye bağlı patolojik kırıkların sıklığı artmakta olup, bu kırıkların tedavisi genellikle zordur.

Klasik eksternal ışın radyoterapisine alternatif olarak son yıllarda brakiterapi adı verilen, kateterler aracılığıyla doğrudan tümör yatağına uygulanan lokal radyoterapi teknikleri geliştirilmiştir. Bu yöntem, tümör kitlesine daha yüksek radyasyon dozu sağlarken çevre dokulara verilen zararı en aza indirmeyi mümkün kılmıştır. [44]

Klinik pratikte, özellikle Ewing sarkomunda cerrahi sınır güvenliğini artırmak amacıyla preoperatif dönemde neoadjuvan radyoterapi uygulanabilmektedir. Ayrıca, cerrahi sonrasında eğer rezeksiyon kontamine olmuşsa veya cerrahi sınırlar tümöre yakınsa, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla adjuvan radyoterapi tercih edilmektedir. Pelvis gibi geniş cerrahi sınır sağlamanın zor olduğu veya cerrahi sonrası ciddi fonksiyon kayıplarının beklendiği durumlarda ise küratif dozda radyoterapi uygulanabilmektedir.

2.5.2.2. Kemoterapi

Kemoterapinin rutin olarak kullanılmaya başlanmasından önce, osteosarkom tedavisi genellikle tanı konulmasının hemen ardından geniş veya radikal amputasyon ile gerçekleştirilirdi. (Şekil 3) Bu yaklaşım lokal hastalığın kontrolünde büyük ölçüde etkili olsa da tanı anında metastaz saptanmamış hastaların bile %80'i ilerleyen süreçte metastatik hastalık nedeniyle yaşamını yitirirdi. [44] Bu durum, aslında hastaların %80'inde tanı anında tespit edilemeyen metastazlar veya görüntüleme yöntemleriyle belirlenemeyen mikrometastazların bulunduğunu göstermektedir. Günümüzde uygulanan modern kemoterapi yöntemleri sayesinde osteosarkom hastalarının 5 yıllık sağkalım oranları %70'e kadar yükselmiştir. Benzer şekilde, bu oranlar Ewing sarkomu olan hastalar için de geçerlidir. Genel olarak, yüksek dereceli primer kemik sarkomlarında kemoterapi etkili bir tedavi seçeneğidir; ancak kırık kökenli lezyonlar ve düşük dereceli kemik sarkomlarında etkinliği sınırlı olduğundan tercih edilmemektedir. [44]



Şekil 3. Amputasyon seçenekleri

Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi öncesinde uygulanan, tümör boyutunu küçültmeyi ve böylece ekstremitte koruyucu cerrahiye mümkün hale getirmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda, tanı anında tespit edilemeyen mikrometastazların önlenmesine de katkı sağlar. Buna karşın, adjuvan kemoterapi cerrahi sonrasında uygulanır ve geride kalabilecek mikrometastazlara karşı hem lokal hastalık nüksünü hem de uzak organ metastazlarını engellemeyi hedefler.

Neoadjuvan kemoterapinin bir diğer avantajı, cerraha ameliyat planlaması için gerekli zamanı tanınmasıdır. Bu süre zarfında, cerrahi sırasında oluşabilecek kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılacak hastaya özel implantlar ve endoprotezlerin hazırlanması sağlanır. Aynı zamanda, hasta ve ailesine amputasyon ile ekstremitte koruyucu cerrahi arasında

bir karar vermeleri için ek bir düşünme süresi sunar. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılan rezeksiyonda alınan örnekte patolojik nekroz değerlendirilmesi, hastanın prognozu ve sağkalımı açısından önemli bir göstergedir. Ancak, bu tedavi yaklaşımının gecikmiş yara iyileşmesi ve enfeksiyon riskini artırdığı da bilinmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi bittikten yaklaşık 3-4 hafta sonra cerrahi müdahale planlanabilirken, cerrahiden iki hafta sonra adjuvan kemoterapi başlatılması genel olarak kabul görmüş bir uygulama standardıdır.

Kanserlerin çoğunun tek bir tümör hücresinden köken aldığı düşünülse de aslında tümör dokusu genetik çeşitlilik gösteren heterojen hücre topluluklarından oluşur. Bu hücrel çeşitlilik, hızlı hücre döngüleri ve genetik değişkenliklerin bir sonucudur. Dolayısıyla, aynı tümör içerisinde kemoterapiye direnç geliştirmiş farklı hücre gruplarının bulunması olasıdır. Bu dirençli hücre gruplarını hedef alabilmek amacıyla, medikal onkologlar genellikle birden fazla toksik ilaç içeren kombine kemoterapi protokollerini tercih ederler.

Kemoterapötik ajanların her birinin; myelosupresyon, bulantı, kusma, diyare, nefrotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, akut veya kronik kardiyotoksisite, ototoksisite, mukozit, periferik nöropati, alopesi ve pnömonit gibi yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavi süresince hastalar dikkatle izlenmelidir.

Sonuç olarak, kemoterapi ve radyoterapinin cerrahi tedaviyle birlikte bazı çeşit primer kemik sarkomu hastalarında uygulanması, 5 yıllık sağkalım oranlarını %20'lerden %70'lere yükseltmiştir. [44]

2.6. Primer Habis Kemik Tümörleri

2.6.1. Osteosarkom

Osteosarkom, en sık rastlanan primer kemik sarkomu olup, primer malign kemik tümörleri arasında multiple myelomdan sonra ikinci sırada yer alır ve tüm primer kemik tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Yüksek dereceli iğsi hücrelerden zengin malign stromanın, immatür kemik veya osteoid matriks üretmesi ile karakterizedir ve bu histopatolojik özellikleri ile diğer kemik tümörlerinden ayrılır. [45] Osteosarkom, çoğunlukla çocukluk ve genç yetişkin dönemde görülmekle birlikte, 40 yaşın üzerindeki olgularda tanı konulduğunda genellikle mevcut paget hastalığı, multipl herediter ekzostozis, poliostotik fibröz displazi veya önceden radyoterapi uygulanmış kemik dokusu ile ilişkili veya onlara sekonder olarak ortaya çıkabilir.

Osteosarkomun genel popülasyondaki insidansı yaklaşık 1/1.000.000 iken, 10–20 yaş aralığında bu oran 8/1.000.000'e kadar yükselmektedir. Son otuz yılda sağkalım oranlarında belirgin bir artış gözlenmiş olup, günümüzde osteosarkom hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %70 olarak bildirilmektedir. Ancak, 40 yaş üzerindeki olgularda bu oran daha düşük seyretmekte ve yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir. [46]

Lokalizasyon dağılımı incelendiğinde, olguların yaklaşık %50'sinin diz eklemi çevresinde, %25'inin ise omuz eklemi çevresinde yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. Vakaların %80–90'ı uzun kemiklerde görülmekte olup, aksiyel iskelet tutulumu ise oldukça nadir olarak saptanmaktadır.

Osteosarkom hastalarında en yaygın başvuru nedeni, genellikle hassasiyetin eşlik ettiği ağrılı bir yumuşak doku şişliğidir. Fizik muayenede, lezyonun sert kıvamlı ve çevre dokulara fikse olduğu saptanır. Sistemik semptomlara çoğunlukla rastlanmaz ve patolojik kırık insidansı %1'in altında bildirilmiştir. [47]

2.6.1.1. Radyolojik karakteri

Osteosarkomun tipik radyografik özellikleri arasında; tümöral kemik tutulumu veya kalsifiye kırıldak varlığına bağlı artmış intramedüller skleroz, kemikleşmemiş tümöre bağlı radyolüsent alan, kitlenin periferinde düzensiz sınırlı permeatif destrüksiyon hattı, kortikal kemik yıkımı, periosteal reaksiyonlar ve kortikal sınırları aşarak yumuşak dokuya uzanan kitle görünümü yer alır. Bu radyolojik bulguların birlikte görülmesi, diğer lezyonlarda izlenmeyen ve osteosarkoma özgü bir durumdur. [46]

Radyolojik açıdan osteosarkomlar üç alt grupta sınıflandırılabilir: sklerotik, osteolitik ve miks tip. Ancak bu alt tipler arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tanısal güçlükler daha çok osteolitik tip osteosarkomlarda ortaya çıkmakta olup, bu olguların dev hücreli kemik tümörü, anevrizmal kemik kisti, fibrosarkom ve malign fibröz histiositomadan ayırt edilmesinde zorluk yaşanabilmektedir. [47]

2.6.1.2. Mikroskopik karakteri

Osteosarkom tanısı, histopatolojik olarak şu bulgulara dayanmaktadır: düzensiz dağılım gösteren atipik hücrelerden oluşan bir stroma ve bu stromanın sentezlediği osteoid matriks; hiperkromatik ve düzensiz şekilli çekirdeklere sahip pleomorfik hücreler vardır ve sıklıkla atipik özellikler sergileyen ve kolaylıkla saptanabilen mitotik figürler kolayca saptanabilir. Hücreler arasında, malign osteoid içerdiği düşünülen, dantel tarzında eozinofilik bir matriks izlenmesi tipiktir.

Osteosarkomlar, histolojik özelliklerine göre baskın hücre tipine bağlı olarak alt tiplere ayrılmaktadır. Osteoplastik osteosarkom terimi, malign osteoid üretiminin belirgin olduğu tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Matris kalsifikasyonu bu tümörlerde değişkenlik göstermektedir. Bazı tümörlerde ise malign kıkırdak dokusunun baskın üretimi gözlenmekte olup, bu varyantlar kondroblastik osteosarkom olarak adlandırılmaktadır. Malign kıkırdak dokusunun hâkim olmasına karşın, malign osteoid matriksin varlığı osteosarkom tanısını kesinleştirmektedir. Diğer bir histolojik varyant ise, birbirine çapraz şekilde dizilmiş fasiküller oluşturan ve yoğun fibroblast proliferasyonu ile karakterize edilen alanlardır. Bu yapıların bazı durumlarda fibrosarkomdan ayırt edilmesi güç olmakla birlikte, malign osteoid matriksin mevcudiyeti tanının osteosarkom olarak konmasını sağlamaktadır.

Neoplazi kortikal kemiğe nüfuz ettikçe periost yükselir ve bu durum reaktif kemik oluşumunu tetikler. Bu radyolojik bulgu, karakteristik olarak “Codman üçgeni” olarak adlandırılan görüntüyü oluşturur. Medüller kanaldan kaynaklanan osteosarkomun korteksi yıkarak periostu dışı doğru itmesi sonucu, “güneş ışını” (sunburst) periostal reaksiyonu ortaya çıkar. Etkilenen kemiğin uzun aks üzerinde yapılan incelemelerinde genellikle medüller kanal boyunca kesintisiz tümör yayılımı saptanırken, nadiren medüller kanal içinde skip lezyonları görülebilir. Ayrıca, hemorajik ve nekrotik alanlar da tespit edilebilir. Tanı esnasında, çoğu tümör önemli düzeyde kortikal destrüksiyona yol açmış olup, tümörün ilerleyici büyümesi sonucunda çevre yumuşak dokulara invazyon gelişmiştir. [47]

2.6.1.3. Doğal seyri ve kemoterapi

Adjuvan kemoterapinin geliştirilip klinikte uygulanmaya başlamasından önce, osteosarkom tedavisinde temel yaklaşım radikal cerrahi sınırlarla gerçekleştirilen amputasyondur. Metastatik yayılım, özellikle akciğer ve diğer kemik dokulara, genellikle tanıdan sonraki ilk 24 ay içinde ortaya çıkmaktaydı. Cerrahi müdahale sonrası iki yıllık sağkalım oranları %5 ile %20 arasında değişmekteydi. Genel sağkalım ile histolojik alt tip, tümör boyutu, hasta yaşı ve tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. En belirgin prognostik faktör, tümörün anatomik yerleşimidir; aksiyel iskelet ve pelvis tutulumu olan vakalarda sağkalım oranları daha düşük seyretmekteydi. Ayrıca, tibial lokalizasyonlu lezyonlarda sağkalım, femoral lezyonlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. [47]

İyi diferansiye intraosseöz osteosarkom ve yüzeysel osteosarkom türlerinin prognozu genellikle daha iyidir. Buna karşılık, telenjiektazik osteosarkomun prognozu, konvansiyonel

(klasik) osteosarkomlarda olduğu gibi daha kötüdür. Paget hastalığına bağlı gelişen osteosarkomlar ise daha kötü prognoza sahiptir. Aksiyel iskelet ve pelvis yerleşimli osteosarkomlarda cerrahi müdahalenin zorluğu nedeniyle prognoz genellikle daha kötüdür. Ayrıca, tümör çapının 15 cm'den büyük olması kötü prognozla ilişkilidir. Tanı sırasında skip metastazı bulunan ve uzak metastazda saptanan osteosarkomlarda sağkalım oranları daha düşüktür. Tanı anında yükselmiş LDH ve ALP düzeyleri metastatik osteosarkomla ilişkili olup kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Genetik analizlerde retinoblastoma (RB) geninin varlığı da olumsuz prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıt, patolojik nekroz oranı ile değerlendirilmekte olup, %90'ın üzerindeki nekroz oranı iyi prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir. [48, 49]

2.6.1.4. Genel tedavi stratejisi

Primer kemik sarkomu tanısı almış ve bilinen metastazı olmayan hastalarda, primer tümörün cerrahi rezeksiyonu ile birlikte mikrometastazların kontrolü amacıyla kemoterapi uygulanması gerekmektedir. Osteosarkom vakalarının %80-90'ı bu gruba dahil olmaktadır. Öte yandan, hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında belirgin makrometastazlar mevcut olup, en sık metastaz lokalizasyonu akciğerlerdir. [50]

Kemoterapi protokolleri genellikle farklı doz ve kombinasyonlarda yüksek doz metotreksat (HDMTX), doksorubisin hidroklorid (Adriamycin) ve sisplatin içerir. Ifosfamid, birçok tek ajanlı çalışmada doksorubisin hidrokloride benzer etkinlik göstermiş olup, kemoterapi kombinasyonlarında metotreksatın yerini almaya başlamıştır. [51] Multiajan kemoterapi, günümüzde osteosarkom tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Adjuvan kemoterapide elde edilen başarılar, neoadjuvan kemoterapi üzerine yapılan çalışmaların artmasını sağlamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi uygulandığında, tümörün yumuşak doku komponentinde sağlanan küçülme, cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmakta ve ekstremitte koruyucu cerrahi olanaklarını artırmaktadır. Tümörün kemoterapiye yanıtı, cerrahi olarak rezeke edilen materyalin nekroz oranı üzerinden değerlendirilmekte olup, bu oran önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Sağkalım açısından anlamlı bir fark yaratmasa da kondroblastik osteosarkomların kemoterapiye yanıtlarının daha düşük olduğu gözlemlenmektedir. [48]

Hastaların %85-90'ında ekstremitte koruyucu cerrahi, güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir. Bu yaklaşım, histolojik tanıdan bağımsız olarak, belki de

tüm osteojenik sarkomların tedavisinde tercih edilebilir. Osteosarkom vakalarının büyük çoğunluğu, uygun kemoterapi protokolleri ile beraber ekstremitte koruyucu cerrahi yöntemler kullanılarak başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Sadece cerrahi müdahale uygulandığında, hastalısız sağkalım oranları %15-20 arasında değişmektedir. Amputasyon ve ekstremitte koruyucu cerrahi seçimi, cerrahın deneyimi, hastanın genel durumu ve tümörün özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Günümüzde multi ajan kemoterapi rejimleri en iyi tedavi sonuçlarını vermektedir. Ekstremitte koruyucu cerrahi için başlangıçta uygun olmayan tümörler, neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilen yanıt doğrultusunda, tekrar değerlendirilerek cerrahi açıdan uygun boyut ve özelliklere indirgenebilirler. [47]

2.6.1.5. Osteosarkomun varyantları

Klasik osteosarkomun literatürde tanımlanmış 11 farklı varyantı bulunmaktadır. (Tablo 7) [52] Ekstremitelerde en sık karşılaşılan yüzey osteosarkom tipleri ise parosteal osteosarkom ve periosteal osteosarkomdur. İntramedüller yerleşim gösteren klasik osteosarkomun aksine, bu iki varyant kemik yüzeyinden kaynaklanır. Ekstrasketal (yumuşak doku) osteosarkomlar ve radyoterapiye bağlı gelişen sekonder osteosarkomlar ise nadir görülen alt tipler arasında yer almakta olup, genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve prognozları daha kötüdür. [53]

İntramedüller	Yüzeyel
Yüksek Dereceli <ul style="list-style-type: none"> • Konvansiyonel • Telenjektazik • Küçük hücreli • Epiteloid • Osteblastoma benzeri • Kondroblastoma benzeri • Fibrohistiositik • Dev hücreden zengin 	Düşük Dereceli <ul style="list-style-type: none"> • Parosteal
	Orta Dereceli <ul style="list-style-type: none"> • Periosteal
	Yüksek Dereceli <ul style="list-style-type: none"> • Dediferensiye parosteal • Yüksek dereceli yüzeysel
Düşük Dereceli <ul style="list-style-type: none"> • Fibröz displazi benzeri • Dezoplastik fibroma benzeri 	İntrakortikal
	Ekstrasketal

Tablo 7. Osteosarkomun anatomik ve histolojik sınıflandırması[52]

2.6.1.5.1. Klasik (Konvansiyonel) Osteosarkom

Klasik osteosarkom, yılda yaklaşık bir milyon kişide 4–5 olguda tanı almaktadır. En sık ikinci dekatta görülmekte olup, insidans zirvesi 15 yaş civarında gerçekleşir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda (yaklaşık 3:2) izlenir. En yaygın tutulum alanı uzun kemiklerdir; ancak yaş ilerledikçe pelvis ve aksiyel iskelet de etkilenebilir. Daha nadir olarak çene ve kranyum kemiklerinde de yerleşim gösterebilir. Tüm olguların yaklaşık %85–90'ı metafiz bölgesinde, %10–15'i diafiz düzeyinde, <%1'i ise epifizde lokalizedir. En sık başvuru nedeni ağrıdır; bu semptom genellikle kortikal destrüksiyonun ilerlemesi ve mikrokırıkların gelişmesi ile ortaya çıkar. Tanı konmadan önceki semptomatik dönem ortalama üç ay sürer. Laboratuvar bulgularında sıklıkla LDH, eritrosit sedimentasyon hızı ve ALP düzeylerinde artış saptanır.

Histopatolojik tanıda, osteoid matriksin çevresini saran sarkomatöz hücrelerin varlığı tanı için belirleyici olup, baskın hücre tipi varyantlar arasında farklılık gösterebilir. Osteoblastik tip osteosarkomda yoğun osteoid üretimi izlenirken, kondroblastik tipte belirgin kıkırdak matriks oluşumu dikkati çeker. Fibroblastik tipte ise iğsi hücreler ön plandadır ve radyografide genellikle litik görünüme yol açar. [46]

Konvansiyonel osteosarkom, radyolojik olarak uzun kemiklerin metafizinde intramedüller yerleşimli, kortikal destrüksiyon oluşturan, Codman üçgeni veya spiküler periostal reaksiyon ile karakterize bir lezyon görünümü sergiler. Olguların yaklaşık %90'ında tanı anında yumuşak doku invazyonu (Evre IIB) mevcut olduğundan, MRG ile tümörün yumuşak dokuya uzanımı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Osteosarkomlar en sık hematolojik yolla, özellikle venöz sistem aracılığıyla, akciğere metastaz yapar.

2.6.1.5.2. Talenjektazik Osteosarkom

Lokalizasyon, yaş dağılımı ve klinik özellikler açısından klasik osteosarkoma benzerlik gösteren bu tümör, radyolojik ve makroskopik görünüm bakımından anevrizmal kemik kistini andırır. Radyografide litik bir lezyon olarak izlenir ve makroskopik olarak kan ile dolu, balonsu bir yapıya sahiptir. Mikroskopik incelemede, küçük büyütmede anevrizmal kemik kistinden ayırt edilmesi güç olmakla birlikte, büyük büyütmede septalar arasında yer alan malign hücrelerin varlığı tanı koydurucudur. Tedavi yaklaşımı, klasik osteosarkom ile benzer şekilde uygulanır.

2.6.1.5.3. Küçük Hücreli Osteosarkom

Nadir rastlanan bu osteosarkom varyantı, yüksek dereceli malignite göstermekte olup, histolojik olarak Ewing sarkomu veya lenfomayı çağrıştıran küçük, mavi boyanan hücrelerden oluşur.

2.6.1.5.4. Düşük Dereceli İntramedüller Osteosarkom

Tüm osteosarkomların yaklaşık %1'ini oluşturan bu tip, en sık 10–50 yaş aralığında görülmekte olup, insidans zirvesi üçüncü dekatta ortaya çıkar. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından belirgin bir fark yoktur. İğsi hücreler ve matür kemik oluşumu ile karakterize olan bu osteosarkom alt grubu; fibröz displazi, dezmoid tümör, osteoblastom, kondromiksoid fibrom ve non-ossifiye fibrom benzeri morfolojik varyantlar içerebilir. [52, 54]

2.6.1.5.5. Yüzey Osteosarkomları

2.6.1.5.5.1. Parosteal Osteosarkom

Nadir görülen, düşük dereceli maligniteye sahip bu osteosarkom alt tipi, tüm olguların yaklaşık %5–7'sini oluşturur. En sık 15–40 yaş aralığında izlenir ve insidans zirvesi 25–30'lu yaşlarda görülür. Kadınlarda daha yüksek oranda rastlanır. Kemik yüzeyinde gelişmekle birlikte, ileri evrelerde medüller kaviteye doğru ilerleyebilir. Çoğunlukla femurun posterior yüzünde lobüle, ossifiye kitle şeklinde gözlenir; ayrıca tibia ve humerus proksimalinde de yerleşim gösterebilir. Klinik olarak başvuru sırasında her zaman ağrı olmayabilir; uzun sürede büyüyen, sert ve palpabl bir kitle ilk semptom olabilir. Olguların yaklaşık yarısında tanı anında kortikal yapı normal görünümündedir; ancak hastalık ilerledikçe lezyon kemiği çepeçevre sarabilir. Kıkırdak üretim kapasitesi nedeniyle en sık osteokondrom ile karışır. Vakaların yaklaşık %10'unda dediferansiyasyon gelişir ve bu durum yüksek dereceli malignite ile ilişkilidir.

2.6.1.5.5.2. Periosteal Osteosarkom

Kemik yüzeyinde gelişen, orta dereceli malign potansiyele sahip tümörlerdir. En sık femur ve tibia cisminde lokalize olmakla birlikte, çene kemiklerinde de yaygın olarak görülür. Genellikle 10–35 yaş aralığında ortaya çıkar ve kadınlarda daha yüksek insidans gösterir. Histopatolojik olarak en belirgin özelliği, kıkırdak lobülleri arasında osteoid matriks üreten iğsi hücrelerin ışımsal uzanımıdır. Kıkırdak açısından zengin yapısı nedeniyle lezyon içinde kalsifikasyon alanları bulunabilir. Periostal reaksiyon genellikle lamellar tiptedir ve

intramedüller yayılım izlenmez. Tümörün en yüksek proliferatif aktivite gösteren bölümü, periferde yer alan kalsifiye olmamış alanlardır. [52]

2.6.1.5.6. Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkomu

Osteosarkomların en nadir görülen formu olup, korteksin dışında yerleşim göstermesine rağmen yüksek agresiflik potansiyeline sahiptir. En sık ikinci ve üçüncü dekatlarda ortaya çıkar ve erkeklerde yaklaşık iki kat daha fazla görülür. Radyolojik olarak, altındaki kemiğe geniş tabanla tutunan, kortekse sınırları belirsiz şekilde infiltre olabilen, yer yer mineralizasyon odakları içeren ve bazı olgularda medüller kaviteye invaze olabilen kitlesel lezyon görünümü sergiler. Periostal reaksiyon ise genellikle nadir olarak izlenir.

2.6.1.5.7. Ekstraskletal (yumuşak doku) Osteosarkomu

Nadir görülen bu tümör, özellikle 40–60 yaş aralığında daha sık rastlanmakta olup, erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek oranda görülür. Uyluk ve gluteal bölgenin derin yumuşak dokularında lokalize olur. İskelet dışı yumuşak dokularda osteoid veya kemik matriksi üreten neoplastik hücrelerin varlığı tanı koydurucudur. Yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle prognozu genellikle kötüdür.

2.6.1.5.8. Sekonder Osteosarkom

Sekonder osteosarkom, genellikle başka bir hastalık ya da benign tümör zemininde gelişen bir osteosarkom türüdür ve hastaların çoğunluğu 50 yaş üzerindedir. En sık predispozan faktörler arasında Paget hastalığı ve iyonize radyasyon yer alır. Radyoterapi görmüş kemikte osteosarkom gelişme riski %0,03 ile %0,8 arasında değişmekte olup, uygulanan radyasyon dozu arttıkça risk yükselmektedir. [53] Paget hastalığına bağlı sekonder osteosarkomlar genellikle pelvis lokalizasyonunda ortaya çıkar. Radyolojik görüntülemelerde permeatif, destrüktif ve sklerotik sınırları belirsiz lezyonlar gözlenir. Sekonder osteosarkoma yol açabilen diğer durumlar arasında kronik osteomyelit, fibröz displazi, osteokondromatozis ve osteogenesis imperfekta bulunmaktadır.

2.6.2. Ewing Sarkom

Ewing sarkomu, çocukluk ve adölesan döneminde en sık görülen ikinci primer malign kemik tümörü olup, tüm malign kemik tümörleri arasında sıklık açısından dördüncü sırada yer alır. [55] Hastalık sıklıkla ikinci dekatta pik yapmakta ve olguların yaklaşık %90'ı 5–25 yaş aralığında görülmektedir. Siyah ırkta görülme sıklığı son derece düşüktür. Erkeklerde kadınlara oranla daha yaygındır (E/K oranı 3/2). Klinik olarak genellikle sinsi başlangıçlı olup,

semptomların ortaya çıkışı ile tanı konulması arasındaki ortalama süre yaklaşık 34 haftadır. [55] Tanı anında hastaların yaklaşık %25'inde metastatik hastalık mevcuttur. Tümör çoğunlukla uzun kemiklerin diafizinde veya metafizo-diafizer bölgelerinde, daha nadiren ise epifizde lokalizedir. [56] Lezyon, düşük hücre sel farklılaşma özelliği gösteren, küçük ve yuvarlak hücrelerin homojen dağılması ile karakterizedir. Hücrelerin esas kaynağı bilinmemektedir. Bu hücreler glikojenden zengindirler ve tipik t(11;22)(q24;q12) gen translokasyonu mevcuttur. Bu translokasyon %90 olguda mevcuttur. Klinik ve biyolojik davranışı iğsi hücreli sarkomlardan farklıdır. Son 20 yılda kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin kombine ve dikkatli bir şekilde kullanılmasıyla beraber hasta sağ kalım oranları ve hastalık prognozu büyük oranda iyileşti.

2.6.2.1. Klinik karakteri ve fizik muayenesi

Ewing sarkomu çoğunlukla çocukluk çağında görülmekle birlikte, 5 yaş altındaki olgularda nadiren rastlanır. Vakaların yaklaşık %50–60'ında yassı kemikler ve aksiyel iskelet tutulumu mevcuttur. Uzun kemikler etkilendiğinde ise lezyon genellikle diafizel veya proksimal bölgede yerleşim gösterir. [56] Ewing sarkomunda başlangıçta genellikle nonspesifik “B semptomları” (orta derecede ateş, gece terlemeleri, iştahsızlık gibi) mevcut olmadığından, ileri evreler veya metastatik hastalık dışında tanı çoğu zaman gecikmektedir. Ewing sarkomu, neredeyse tüm kemiklerin diafizinde veya yumuşak dokularda gelişebildiğinden, semptomlar tutulan bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, tümör lokalizasyonu yaşa bağlı farklılıklar sergiler. Ewing sarkomu olan çocuklar ve genç erişkin hastalar üzerinde yapılan bir analiz, 20–24 yaş grubundaki genç erişkin hastalarında 0–9 yaş grubundaki çocuklara kıyasla pelvik ve aksiyel yerleşimli primer tümörlerin, daha büyük tümör boyutlarının ve daha olumsuz klinik sonuçların daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, ileri yaşlardaki hastalarda Ewing sarkomlarının yumuşak dokuda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. [57] En sık başvuru şikâyetleri kitle veya ağrıdır. Lokalize sertlik, eritem ve endürasyon sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Bu klinik tabloya eşlik eden lökositoz ve ateş, hastalığın osteomyelit ile karışmasına yol açabilmektedir. Ayırıcı tanıda osteomyelit, osteolitik osteosarkom, metastatik nöroblastom ve eozinofilik granülom yer alır.

2.6.2.2. Radyolojik bulguları

Ewing sarkomu, kemik dokuda belirgin destrüksiyona yol açan, radyografide radyolüsen görünüm sergileyen ve yeni kemik oluşumuna neden olmayan malign bir tümördür. Tipik radyolojik patern, permeatif veya güve yeniği tarzında kemik destrüksiyonu ile birlikte izlenen periosteal elevasyondur. Multilaminer periosteal reaksiyon “soğan zarı” görünümü

olarak adlandırılır; bazı olgularda ise osteosarkomda görülen “güneş ışını” paterni de eşlik edebilir. Bununla birlikte, yassı kemik tutulumlarında bu periosteal değişiklikler genellikle gözlenmez; bu durumda destrüktif kemik lezyonuna eşlik eden belirgin yumuşak doku kitlesi ön plandadır. [58] Kaburga ve pelvis yerleşimi sık görülür. Patolojik kırıklar, belirgin kemik yıkımına ve eşlik eden kemik yapımının olmayışına bağlı olarak gelişir. Lezyonun yumuşak dokuya uzanımı ve intramedüller kavite içerisindeki yayılımı, MRG ile en iyi şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapi sonrası yumuşak doku komponentindeki boyutsal değişiklikler, tedavi yanıtı hakkında önemli bilgiler sağlar. Ewing sarkomunun diğer kemiklere, lenfatik sisteme ve akciğerlere sıklıkla metastaz yapması, ayrıca hastaların önemli bir bölümünde tanı anında metastatik hastalık bulunması nedeniyle 18F-FDG PET/BT taraması tanısal açıdan önemli rol oynamaktadır.

2.6.2.3. Doğal seyri

Ewing sarkomu, yüksek metastaz potansiyeline sahip, agresif ve ölümcül seyirli bir malignitedir. Geçmişteki veriler, yalnızca %10–15 oranında hastanın iki yıllık hastalıksız sağkalıma ulaştığını göstermektedir. Olguların yaklaşık %25’inde tanı anında metastatik hastalık mevcuttur. [55] En sık metastaz bölgeleri diğer kemikler ve akciğerlerdir. Geçmişte, tanı anında birden fazla kemik dokunun tutulması nedeniyle hastalığın multisentrik bir yapıya sahip olduğu düşünülmekteydi. Diğer sarkom tiplerinden farklı olarak, Ewing sarkomu iç organ, lenfatik sistem ve menenjiyal tutulum gösterebilmekte olup bu alanların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Ekstremitelerde proksimal yerleşim, santral iskelet (pelvis, sakrum) tutulumları, tümörün başlangıç boyutunun büyük olması, tanı anında metastaz varlığı, neoadjuvan kemoterapiye yetersiz yanıt ve hastalığın nüks etmesi, olumsuz prognostik faktörler arasında yer almaktadır.

2.6.2.4. Radyolojik değerlendirmesi ve evrelemesi

Ewing sarkomu için spesifik bir evreleme sistemi bulunmamaktadır ve MSTS evreleme sistemi, kemiğin yuvarlak hücreli sarkomları için uygulanabilir değildir. Bu tümörlerin diğer kemikler, kemik iliği, lenfatik sistem, iç organlar ve kranyuma metastaz yapabilme olasılığı nedeniyle, diğer primer kemik sarkomlarına kıyasla daha kapsamlı bir tarama gereklidir. Bu doğrultuda, reyonel ve uzak lenf nodlarının ayrıntılı değerlendirilmesi, iç organların radyolojik olarak incelenmesi, karaciğer ve dalağa yönelik görüntüleme, kemik iliği aspirasyonu ve akciğerin BT ile taranması önem taşır. Cerrahi planlamada yalnızca kitleye yönelik rezeksiyon düşünülüyorsa, anjiyografik değerlendirme yapılması önerilir.

2.6.2.5. Mikroskopik karakteri

Histopatolojik değerlendirme yapılabilmesi için biyopsi sırasında yeterli miktarda doku örneği elde edilmesi gereklidir. Rutin doku kültürlerinin çalışılması, özellikle osteomyelit ayırıcı tanısı açısından önem taşır. Kemik dokudan örnek alınması şart değildir; yumuşak doku komponentinden alınan örnekler tanı koydurucu niteliktedir. Mikroskopik olarak tipik bulgu, çekirdekçiklerin genellikle seçilemediği ve mitotik aktivitenin sınırlı olduğu küçük, yuvarlak, mavi hücrelerdir. Rozet benzeri yapılar izlenebilse de nöroektodermal köken kesin olarak kanıtlanmamıştır. Tümör nekrozu alanlarının çevresinde küçük piknotik hücreler görülebilir ve nekrotik bölgelerdeki damar yapılarını saran canlı hücreler varlığını sürdürebilir. Bu hücreler çoğunlukla sitoplazmik glikojen içerir. Ewing sarkomu, küçük yuvarlak mavi hücre tümörleri grubunda; Wilms tümörü, retinoblastom, rabdomyosarkom, nöroblastom ve lenfoma ile birlikte yer alır. Osteomyelit ve histiositoz ile ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Kesin tanı için immünohistokimyasal incelemeler veya elektron mikroskobu çalışmaları gerekebilir.

2.6.2.6. Kombine multimodalite tedavisi

Ewing sarkomu, genel olarak radyoterapiye duyarlı bir tümör olarak kabul edilmektedir. Geçmişte, primer odak kontrolü amacıyla tümör bölgesine radyoterapi uygulanması geleneksel bir yaklaşım iken, son iki dekada geniş cerrahi rezeksiyon yöntemleri giderek daha fazla tercih edilir hale gelmiştir.

2.6.2.6.1. Kemoterapi

Doksorubisin, aktinomisin D, siklofosfamid, vinkristin, ifosfamid ve etopozid, Ewing sarkomunun tedavisinde en etkili kemoterapötik ajanlar arasında yer almaktadır. Bu ajanlar farklı kombinasyonlar ve protokoller şeklinde uygulanabilmektedir. Fakültemizde, yeni tanı almış Ewing sarkomu olgularında VAC-IT protokolü şeklinde multiajan kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapinin rutin kullanıma girmesiyle birlikte, günümüzde ekstremitelerde yerleşimli Ewing sarkomu olgularında sağkalım oranları %40 ile %75 arasında değişmektedir.

2.6.2.6.2. Radyoterapi

Radyoterapi, tutulum gösteren kemiğin tamamını kapsayacak şekilde uygulanmalıdır. Tedavi genellikle 6–8 haftalık bir sürede, toplam 4500–6000 cGy doz olacak şekilde planlanır; bunun 4000–5000 cGy'si tüm kemiğe, kalan 1000–1500 cGy'si ise yalnızca tümör bölgesine yönlendirilir. Rezeksiyon sonrasında adjuvan radyoterapi uygulanabileceği gibi, cerrahi rezeksiyonun zor veya yüksek morbiditeli olduğu olgularda cerrahi yapılmaksızın definitif radyoterapi de tercih edilebilir.

2.6.2.6.3. Cerrahi tedavi

Günümüzde Ewing sarkomunun standart tedavi yaklaşımı; neoadjuvan kemoterapi sonrasında kitlenin geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyonu, ardından adjuvan kemoterapi ve gerektiğinde radyoterapi uygulanması şeklindedir. Cerrahi rezeksiyon sınırlarının temiz olduğu ve rezidü tümör bırakılma olasılığının bulunmadığı olgularda ise adjuvan radyoterapi uygulanmayabilir.

2.6.3. Kondrosarkom

Mezenşimal hücreler tarafından kırıkta matriksi üretilmesi ile karakterize olan bu tümör, kırıkta en sık görülen malign neoplazmadır. Primer kemik sarkomları arasında osteosarkomdan sonra ikinci, tüm primer malign kemik tümörleri içerisinde ise multiple miyelom ve osteosarkomdan sonra üçüncü en sık görülen tümör tipidir.

2.6.3.1. Klinik karakteri ve fizik muayenesi

Kondrosarkom olgularının yaklaşık yarısı 40 yaşın üzerindeki bireylerde görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat sık rastlanır. Pelvis bölgesi ve femur en sık tutulan bölgelerdir. Omuz bölgesi, sternum ve kostalarda da görülebilir. Uzun kemiklerde metafizer yerleşim gösterir. Kondrosarkomlar; histolojik dereceleri, primer ya da sekonder kökenli olmaları ve periferik ya da santral yerleşimleri temelinde alt gruplara ayrılır. Olguların yaklaşık %75'ini oluşturan primer kondrosarkomlar, herhangi bir öncül lezyon olmaksızın gelişirken; %25 oranında görülen sekonder kondrosarkomlar ise kondroblastom, enkondrom, osteokondrom, kondromiksofibrom, periosteal kondrom veya sinovyal kondromatozis gibi önceden var olan kondroid lezyonlardan köken alır. Santral kondrosarkomlar medüller kanaldan, periferik kondrosarkomlar ise kemik yüzeyinden kaynaklanır. Primer kondrosarkomlar genellikle santral, sekonder kondrosarkomlar ise çoğunlukla periferik yerleşim gösterir.

Klinik başvuru şekli oldukça değişken olup, periferik yerleşimli kondrosarkomlar ağrı oluşturmaksızın büyük boyutlara ulaşabilir ve yalnızca mekanik irritasyona bağlı lokal semptomlarla kendini gösterebilir. Pelvik kondrosarkomlar genellikle büyük hacimli olup, sırt veya uyluk bölgesinde ağrı ile başvurabilir. Bu olgularda, sakral pleksus irritasyonuna bağlı siyatik bası bulguları, mesane boynuna basıya bağlı üriner semptomlar, iliak ven basısına bağlı tek taraflı alt ekstremité ödemi veya ağrısız abdominal kitle şeklinde klinik tablolar görülebilir. Merkezi yerleşimli kondrosarkomlar ise çoğunlukla künt karakterde ağrı ile ortaya çıkar ve konvansiyonel radyografide, kemik medüller kanalında benign kırıkta tümörlerini taklit eden görüntü sergileyebilir. [47]

2.6.3.2. Radyolojik bulgular

Merkezi yerleşimli kondrosarkomlar iki farklı radyolojik görünüm sergileyebilir. Birinci tipte, dar geçiş zonuna sahip, düzgün sınırlı litik lezyon çevresinde skleroz ve minimal kalsifikasyon izlenir; bu form radyolojik olarak benign özellikler taşısa da en sık görülen malign kemik tümörüdür. İkinci tipte ise sklerotik sınır bulunmaz ve lezyonun sınırları belirgin değildir. Malign kırıkdağ tümörlerinde en önemli radyolojik bulgu endosteal yeniklidir; bu bulgu konvansiyonel radyografide çoğunlukla seçilemediğinden, tanıda bilgisayarlı tomografi tercih edilir. Periferik yerleşimli kondrosarkomlar genellikle kemikten köken alarak yumuşak dokuya uzanan, belirgin kalsifik çıkıntılar şeklinde izlenir ve tanıları daha kolaydır. Proksimal veya aksiyel yerleşim, iskelet matüritesi tamamlanmış bireylerde görülme ve ağrı varlığı, kırıkdağ şapka benign özellik gösterse bile malignite açısından dikkatle değerlendirilmelidir. [47] Benign osteokondrom veya enkondromların 6 cm'yi aşan boyutlara ulaşması durumunda malign transformasyon olasılığı araştırılmalıdır. MRG, tümörün hem medüller kemik dokusu hem de yumuşak dokudaki yayılımını en ayrıntılı şekilde ortaya koyan yöntemdir. Osteokondromlarda kırıkdağ şapka kalınlığının çocuklarda 1 cm, erişkinlerde ise 2 cm'yi aşması, kondrosarkoma dönüşüm açısından anlamlı bir bulgu olarak kabul edilir.

2.6.3.3. Derecelendirme ve prognoz

Kondrosarkomlar 1., 2. ve 3. derece olarak derecelendirilirken en sık 1. ve 2. derece kondrosarkomlar karşımıza çıkar. Histolojik derece, konvansiyonel kondrosarkomlarda iyi bilinen bir prognostik belirleyicidir. Derece 1 tümörler düşük dereceli, derece 2 ve 3 tümörler ise yüksek dereceli hastalığı temsil eder. Derece 2 tümörler lokal olarak agresif olup nüks eğilimi taşır, ancak metastaz oranı yaklaşık %10–15'tir. Derece 3 tümörler lokal nüks insidansı yüksektir ve olguların %50'sinden fazlasında, çoğunlukla akciğerlere metastaz gelişir. [59]

Genel olarak periferik kondrosarkomlar, merkezi kondrosarkomlara kıyasla daha düşük histolojik dereceye sahiptir. On yıllık sağkalım oranı periferik kondrosarkomlarda yaklaşık %77 iken, merkezi kondrosarkomlarda bu oran %32 civarındadır. Osteokondromlardan köken alan kondrosarkomlar çoğunlukla düşük dereceli olup olguların yaklaşık %85'i Grade 1 kondrosarkomdur. Multiple herediter osteokondromatozis ve enkondromatozis olgularında, soliter lezyonlara kıyasla malign transformasyon riski daha yüksektir ve en sık pelvis, omuz kuşağı ve kosta yerleşiminde görülür. Bu hastalarda malign transformasyon oranı %20–25 düzeyindedir.

2.6.3.4. Mikroskopik karakteri

Kondrosarkomun histolojik spektrumu son derece değişkendir. Derecelendirme; hücresellik, sitolojik atipi (nükleer boyut, şekil ve hiperkromazi), miksoid stromal varlık ve mitotik aktivite gibi histolojik kriterlere dayanmaktadır. [59]

Derece 1 kondrosarkomlar, düşük hücresellik ve belirgin olmayan sitolojik atipi ile karakterizedir; nükleer konturlar genellikle düzgün, çekirdekler küçük olup belirgin mitotik aktivite görülmez. Histolojik olarak enkondromlara benzese de bu tümörler daha agresif büyüme paterni sergiler. Derece 2 tümörler ise orta derecede hücresellik, belirgin nükleer büyüme, hiperkromazi, şekil ve boyut değişkenliği ile karakterizedir; sıklıkla miksoid stroma içerirler. Derece 3 kondrosarkomlar ise en yüksek hücresellik düzeyine, belirgin nükleer atipi ve pleomorfizme, sık mitozlara sahiptir. [59]

2.6.3.5. Tedavisi

Kondrosarkomlarda, standart radyoterapi dozları ve kemoterapinin etkinliği sınırlı olduğundan, bu tedavilere geleneksel olarak yer verilmemektedir. Anatomik olarak mümkün olduğu durumlarda kondrosarkomun küratif tedavisinde altın standart, mikroskopik olarak tümörsüz cerrahi sınırların sağlandığı R0 rezeksiyondur. R0 cerrahi, mikroskopik rezidü tümör varlığını ifade eden R1 rezeksiyona kıyasla daha uzun nüksüz sağkalım ile ilişkilidir; ancak genel sağkalımı artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Rezeksiyon sonrası oluşan defekt, defektin lokalizasyonu ve boyutu ile cerrahın tercihine bağlı olarak genellikle megaprotez, allogreft-protez kompoziti veya interkalar protez/allogreft ile rekonstrükte edilir. Düşük dereceli kondrosarkomlarda küretaj ve grefonaj ile 10 yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerindedir. Yüksek dereceli kondrosarkomlarda ise geniş cerrahi rezeksiyon ile 10 yıllık sağkalım oranları %20-40 aralığında değişiklik göstermektedir.

2.6.3.6. Kondrosarkomun varyantları

2.6.3.6.1. Klasik tip kondrosarkom

Konvansiyonel (medüller/ santral) kondrosarkomlar, tüm kondrosarkom olgularının yaklaşık %85'ini oluşturur. En sık 40–60 yaş aralığında ve erkeklerde görülür. Yerleşim açısından pelvis, proksimal femur, proksimal humerus ve kostalar başlıca tutulum bölgeleridir. Ayırıcı tanıda özellikle enkondrom ile karışabilir. Enkondromlarda genellikle ağrı ve şişlik izlenmez; ayrıca direkt grafide periostal reaksiyon veya kortikal değişiklik gözlenmez. MRG, enkondromlarda periferik kontrast tutulumu tipik iken, kondrosarkomlarda diffüz ve homojen kontrastlanma mevcuttur.

2.6.3.6.2. Berrak hücreli kondrosarkom

Bu varyant, kondrosarkomların en nadir görülen formudur ve genellikle düşük dereceli olup iyi prognoza sahiptir. Kemik matüritesi tamamlandıktan sonra uzun kemiklerin epifiz bölgelerinden köken alır. Yerleşim açısından epifiz tutulumu belirgindir; olguların yaklaşık üçte ikisi humerus başı veya femur başında lokalizedir. En sık başvuru semptomu, bazen şiddetli olabilen ağrıdır. Direkt grafilerde, keskin ve düzgün konturlu sklerotik bir sınırla çevrili litik epifiz lezyonu izlenir. Radyolojik görünümü ve lokal nüks sıklığı kondroblastom ile benzerlik gösterdiğinden, ayırıcı tanıda zorluk yaşanabilir. Metastazlar genellikle birden fazla lokal nüks sonrasında ortaya çıkar. Tedavi yaklaşımı geniş cerrahi rezeksiyondur; adjuvan tedavilerden belirgin fayda sağlanmamaktadır.

2.6.3.6.3. Mezenkimal kondrosarkom

Kondrosarkomların nadir ve agresif seyirli bir varyantı olup bifazik histolojik paterne sahiptir; düşük diferansiasyonlu küçük kompakt hücre alanları ile bunlar arasında yer alan hiyalin kıkırdak adacıklarından oluşur. Daha çok genç yaş grubunda görülür ve yüksek metastatik potansiyeli nedeniyle prognozu kötüdür. Tanı sonrası beş yıl içinde mortalite oranı %50'nin üzerindedir. Klinik olarak en sık ağrı ve şişlik ile başvururlar; bu semptomlar akut ya da kronik seyirli olabilir. Yerleşim açısından genellikle yassı kemikler tutulur, uzun kemik tutulumları ise nadirdir.

Radyografide, değişken matriks kalsifikasyonları içerebilen radyolüsent lezyonlar şeklinde izlenir. Histolojik olarak az sitoplazmalı, az diferansiye yuvarlak veya oval hücreler, karakteristik boynuzsu damar yapıları ve değişen miktarda hiyalin kıkırdak alanları mevcuttur. Cerrahi rezeksiyon temel tedavi yöntemidir. Klasik kondrosarkoma kıyasla adjuvan radyoterapiye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalarda antrasiklin bazı kemoterapinin sağkalımı artırabileceği ve nüks riskini azaltabileceği yönünde veriler bulunmaktadır.

2.6.3.6.4 Dediferensiye kondrosarkom

Kondrosarkomların yaklaşık %10'unu oluşturur ve genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. Tipik olarak düşük dereceli hiyalin kıkırdak bileşeni ile kıkırdaksız yüksek dereceli sarkomatöz bileşenin birlikte bulunduğu, yüksek malign potansiyelli bir tümördür. Klinik olarak ağrı, apendiküler iskelette yerleştiğinde ele gelen kitle ve sıklıkla patolojik kırık ile kendini gösterir. BT veya MRG'de intraosseöz kıkırdaklı tümör alanları ile ilişkili veya komşu, mineralize olmayan yumuşak doku kitlesi şeklinde biformik özellikler izlenebilir.

Bu alt tip, osteosarkom veya fibrosarkoma dönüşüm gösterebilir ve sıklıkla ölümcül seyirlidir. Genel 5 yıllık sağkalım oranı %7–24 arasında değişir. Kötü prognostik faktörler arasında tanı anında patolojik kırık, pelvik yerleşim, tümör boyutunun >8 cm olması, pozitif cerrahi sınır ve ileri yaş yer alır. Tedavide geniş cerrahi rezeksiyon temel yaklaşımdır; bunun yanı sıra, adjuvan tedaviler de uygulanabilir.

Primer Kondrosarkom(%75)	Sekonder Kondrosarkom(%25)
Klasik tip	Enkondrom değişimi
Berrak hücreli tip	Osteokondrom değişimi
Mezenkimal tip	Paget değişimi
Miksoid tip	Sinovyal kondromatosis değişimi
Dediferansiye tip	Radyasyon ilişkili
Periosteal tip	

Tablo 8. Kondrosarkom Sınıflaması

2.7. Yumuşak Doku Sarkomları

2.7.1. Klinik

Yumuşak doku sarkomu düşünülen hastalarda ayrıntılı ve eksiksiz anamnez alınması esastır. Hastanın yıllar önce fark ettiği, ancak boyutunda belirgin artış göstermeyen kitleler genellikle benign özellik taşıırken; kısa süre içerisinde ortaya çıkan ve hızla büyüyen kitleler malignite lehine değerlendirilmelidir.

Hastanın özgeçmişi mutlaka sorgulanmalıdır. Literatürde, radyoterapi uygulanmış bölgelerde 15–20 yıl sonra gelişen yumuşak doku sarkomları bildirilmiştir. Ayrıca soygeçmiş de önem taşır. Örneğin; nörofibromatozis zemininde nörofibrosarkom gelişebilir.

Yumuşak doku tümörlerinin en sık başvuru nedeni ele gelen kitle varlığıdır. Fizik muayenede kitlenin boyutu, mobilitesi, derinliği, kıvamı, ağırlı olup olmaması değerlendirilmelidir. Çoğu yumuşak doku tümörü ağrısızdır ve ekstremitte fonksiyon kaybına yol açmaz. Ancak tümörün damar, sinir gibi çevre yapılara bası yapması durumunda ağrı, parestezi ve diğer nörolojik semptomlar gelişebilir.

2.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

Yumuşak doku sarkomlarının tanı, evreleme, tedavi planlaması ve takip süreçlerinde direkt grafi, USG, BT, MRG, tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT kullanılmaktadır. Bu yöntemler çoğu zaman tek başına kesin tanı koydurucu değildir; ancak tümörün lokalizasyonu, boyutu, komşu yapılarla ilişkisi, metastatik yayılımı ve biyopsi alanının

belirlenmesi gibi kritik noktalarda yol gösterici rol üstlenirler. Bu nedenle, hastaların mutlaka biyopsi öncesinde görüntüleme yöntemleri ile kapsamlı olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Yumuşak doku tümörlerinde ilk basamak görüntüleme yöntemi direkt grafi olmalıdır. Direkt grafi; kitlenin içindeki kalsifikasyonları, kemik tutulumunu ve kemik kaynaklı lezyonlardan ayrımını gösterebilir. Ayrıca posteroanterior akciğer grafisi, ileri evredeki akciğer metastazlarının taranmasında kullanılabilir.

USG, ucuz, hızlı, erişilebilir ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Kitlenin fasya üstü/altı lokalizasyonunu, kistik–solid yapısını ve yaklaşık boyutunu belirleyebilir. Renkli Doppler USG, tümörün vaskülaritesi hakkında ek bilgi sağlar. Palpe edilemeyen veya kritik anatomik bölgelerdeki kitlelerde biyopsi kılavuzluğu amacıyla kullanılabilir.

BT, yumuşak dokudan ziyade kemik yapıları değerlendirmede üstündür. Tümörlerin kemiklerle olan ilişkisini ortaya koyar. Mediasten ve retroperitoneal bölge yerleşimli kitlelerde öncelikli yöntemdir. Ayrıca akciğer metastazlarının tanı ve takibinde altın standart yöntemlerden biridir.

MRG, yumuşak doku tümörlerini değerlendirmede altın standart görüntüleme yöntemidir. Tümörün kompartıman içindeki yayılımı, damar–sinir yapıları ile ilişkisi ve komşu eklem invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Kontrastlı MRG, tümör içindeki nekrotik alanları belirlemede ve biyopsi alanının seçilmesinde yol göstericidir. Ayrıca dinamik kontrastlı MRG ile tümörün perfüzyon ve difüzyon özellikleri incelenerek tümör fizyolojisi hakkında bilgi edinilebilir. Ekstremitte koruyucu cerrahi ile amputasyon arasındaki karar sürecinde kritik rol oynar. Bununla birlikte, sadece MRG ile doğru histolojik tanıya ulaşılabilme oranı sınırlıdır (%25–30).

Kemik Sintigrafisi kemik komşuluğundaki lezyonların kemiğe invazyonunu ve kemik metastazlarını değerlendirmede kullanılır.

¹⁸F-FDG PET/BT, tümörün metabolik aktivitesini gösterir. Radyoaktif FDG tümör hücreleri tarafından tutulur ve bu sayede yalnızca canlı tümör dokusu görüntülenebilir. Bu özellik, neo-adjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve metastazların erken saptanmasında büyük avantaj sağlar. (Tablo 9)

Tablo 9. Yumuşak Doku Sarkomlarında Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları	Klinik Kullanım Alanı
Direkt grafi	İlk basamak, ucuz, kolay uygulanabilir. Kemik tutulumu ve kalsifikasyonları gösterebilir.	Yumuşak doku değerlendirmesi sınırlı.	Kemik invazyonu, intralezyoner kalsifikasyon, akciğer metastazı taraması (PA grafi).
Ultrasonografi (USG)	Ucuz, hızlı, invaziv değil. Kistik/solid ayrımı ve boyut ölçümü yapılabilir. Doppler ile vaskülariteyi gösterir.	Operatöre bağımlı, derin ve büyük kitlelerde sınırlı.	Fasya üstü/altı ayrımı, biyopsi eşliğinde rehberlik.
Bilgisayarlı Tomografi (BT)	Kemik dokunun değerlendirilmesinde üstün. Akciğer metastazlarını göstermede altın standart.	Yumuşak dokuda sınırlı kontrast çözünürlüğü, radyasyon maruziyeti.	Mediasten/retroperitoneal kitleler, kemik ilişkisi, akciğer metastazı değerlendirmesi.
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	Yumuşak dokular için en iyi yöntem. Damar-sinir invazyonunu ve eklem tutulumunu gösterir. Kontrastlı MRG nekroz ve biyopsi planlamasında faydalı.	Maliyetli, zaman alıcı. Histolojik tanıda sınırlı (%25–30).	Tümör lokal yayılımı, cerrahi planlama, eklem invazyonu.
Sintigrafi	Kemik metastazlarını ve kemik invazyonunu gösterebilir.	Spesifitesi düşük, ek tetkik ihtiyacı doğurabilir.	Kemik invazyonu/metastaz taraması.
Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)	Tümörün metabolik aktivitesini ve canlı dokuyu gösterir. Neo-adjuvan tedavi yanıtını değerlendirebilir. Metastaz taramasında yüksek duyarlılık.	Maliyetli, her merkezde bulunmaz.	Tedavi yanıtı değerlendirmesi, uzak metastazların saptanması.

2.7.3. Sık Görülen Yumuşak Doku Sarkomları

2.7.3.1. Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz Histiyositom)

Andiferansiye pleomorfik sarkomlar (APS) en sık ekstremitelerde görülmekle birlikte, vücudun farklı bölgelerinde de ortaya çıkabilen malign yumuşak doku tümörleridir. Daha önce malign fibröz histiyositom olarak adlandırılan bu tümörler, DSÖ 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflandırmasında andiferansiye pleomorfik hücreli sarkom olarak yeniden tanımlanmıştır (WHO, 2013). Pleomorfik sarkomlar, yetişkinlerde en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup, tüm olguların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.[60] Genellikle 50–70 yaş aralığında izlenmekle birlikte, nadiren anjiyomatoid varyantı genç erişkinlerde, özellikle 20'li yaşlarda da rapor edilmiştir. Tümörlerin yaklaşık %90'ı fasyanın altında derin yerleşim gösterirken, %10'u yüzeysel lokalizasyonda görülmektedir. Makroskopik olarak lezyonların santralinde nekroz odakları sıklıkla izlenmektedir. Kötü prognozlu yumuşak doku sarkomları grubunda değerlendirilen APS'de bildirilen beş yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %52'dir. [61]

2.7.3.2. Liposarkom

Liposarkomlar, pleomorfik sarkomlardan sonra ikinci en sık görülen yumuşak doku sarkomlarıdır. Genellikle 50–60 yaş civarında ortaya çıkmakla birlikte, en sık uylukta lokalize olmakta ve vücudun farklı bölgelerinde de izlenebilmektedir. Klinik olarak en sık başvuru şekli, ekstremitelerin proksimalinde derin yerleşimli, ağrısız kitle varlığıdır. Histopatolojik olarak iyi diferansiye, dediferansiye, miksoid, pleomorfik ve yuvarlak hücreli olmak üzere çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. Prognoz açısından alt tipler arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır; dediferansiye ve pleomorfik liposarkomlarda bildirilen beş yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %50 iken, iyi diferansiye liposarkomlarda bu oran %84'e kadar çıkmaktadır. [61]

2.7.3.3. Fibrosarkom

Fibrosarkomlar, fibroblastlardan köken alan ve kollajen liflerden zengin fibroz doku içeriği ile karakterize malign yumuşak doku tümörleridir. En sık 40–60 yaş aralığında görülmekle birlikte her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak en sık başvuru şekli, ekstremitelerin proksimalinde derin yerleşimli, ağrısız kitle varlığıdır. Sinir invazyonu gelişmediği sürece genellikle ağrıya neden olmaz. Özellikle yanık skarları ve radyasyon sonrası gelişen fibrozis alanları, fibrosarkom gelişimi açısından predispozan zemin oluşturmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %8–10'unu oluşturan fibrosarkomlarda, bildirilen beş yıllık genel sağkalım oranı ortalama %60'tır. [61]

2.7.3.4. Leiomyosarkom

Leiomyosarkomlar, düz kas hücrelerinden köken alan malign mezenkimal tümörlerdir ve tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5–10'unu oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 65 olmakla birlikte her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. Radyasyon, travma ya da mevcut bir leiomyom zemininde gelişebilmektedir. Yerleşim açısından en sık intraabdominal ve retroperitoneal bölgelerde görülür. İç organlarda gelişen olgular viseral tip olarak tanımlanırken, yumuşak dokularda görülenler non-viseral tip olarak adlandırılmaktadır. Non-viseral leiomyosarkomların en sık lokalizasyonu uyluk bölgesidir. Prognoz açısından değerlendirildiğinde, non-viseral tip leiomyosarkomlarda bildirilen on yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir. [62]

2.7.3.5. Rabdomiyosarkom

Rabdomiyosarkom, çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Tüm rabdomiyosarkom olgularının yaklaşık %90'ı 25 yaşın altındaki bireylerde teşhis edilmektedir. En sık tutulum bölgesi baş ve boyun olup, bu lokalizasyon oranı %35–40 civarındadır. Histopatolojik olarak alveolar, embriyonel, pleomorfik ve mikst olmak üzere dört alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler arasında alveolar tip en kötü prognoza sahip olanıdır. Baş ve boyun bölgesinde yerleşen rabdomiyosarkomlarda beş yıllık genel sağkalım oranı %91,3 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, literatürde alveolar tipin beş yıllık sağkalım oranının %20, embriyonel tipin ise %40 civarında olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur. [61]

2.7.3.6. Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkomların hücresel kökeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, sinovyal eklemler çevresinde sık görülmeleri ve tümör hücrelerinin primitif sinoviositlere benzer morfoloji sergilemeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmışlardır. Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5–10'unu oluşturan sinovyal sarkomlar, diğer sarkom türlerine kıyasla daha genç yaş grubunda ortaya çıkmakta olup en sık 15–35 yaş aralığında izlenmektedir. Histopatolojik olarak monofazik (%55), bifazik (%35) ve kötü diferansiye (%5) olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. Bu tümörlerde karakteristik olarak t(X;18)(p11;q11) translokasyonu saptanmakta olup, söz konusu kromozomal anomali sinovyal sarkomların gelişiminde temel etyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir.[63] Literatürde sinovyal sarkom olgularında bildirilen beş yıllık sağkalım oranı %50–60 arasında değişmektedir. [61]

2.7.3.7. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT)

Periferik sinirleri çevreleyen bağ dokusundan köken alan malign yumuşak doku tümörleridir. Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5–10'unu oluşturan MPSKT'ler, özellikle Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) hastalarında önemlidir; NF1 hastalarında pleksiform nörofibrom zemininde yaşam boyu MPSKT gelişme riski %8–13 olarak bildirilmektedir. Genel olarak agresif seyir gösteren bu tümörlerde lokal nüks oranları %65, metastaz oranları ise %40 civarındadır. [64]

2.7.4. Tedavi

Yumuşak doku sarkomlarının tanı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım esastır. Hastaların yönetimi, radyoloji, onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji ve ortopedik onkoloji uzmanlarının katıldığı multidisipliner toplantılar sonucunda alınan kararlar doğrultusunda ortaklaşa yürütülmektedir. Cerrahi tedavi dışındaki modaliteler arasında preoperatif uygulanan neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi, perioperatif uygulanan brakiterapi ve kriyoterapi ile postoperatif kemoterapi ve radyoterapi yer almaktadır. Bu yaklaşımlar, tümörün lokal kontrolünü artırmak ve sistemik nüks riskini azaltmak amacıyla tedavi planlamasında kullanılmaktadır.

2.7.4.1. Cerrahi

Yumuşak doku sarkomlarında primer tedavi yöntemi cerrahidir. Tümörün, çevresinde sağlıklı doku marjı bırakılarak eksizyonu esastır. 1970'lerden önce amputasyon cerrahisi standart yaklaşım iken, bu yıllardan itibaren cerrahi tedaviye adjuvan modalitelerin eklenmesiyle ekstremite koruyucu cerrahiler yaygınlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda, uygun şekilde uygulanan ekstremite koruyucu cerrahilerin sonuçlarının amputasyonla elde edilen sağkalım oranlarıyla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. [65]

2.7.4.2. Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının lokal kontrolünde radyoterapinin rolü oldukça önemlidir. Cerrahi sonrası uygulanan radyoterapi ile beş yıllık lokal rekürrenssiz sağkalım oranı %95 olarak bildirilirken, pozitif cerrahi sınır mevcut olduğunda radyoterapi uygulandığında bu oran %76'ya düştüğü gösterilmiştir. [65, 66] Radyoterapi, tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır durumu ve klinik gereksinimler doğrultusunda preoperatif, perioperatif veya postoperatif dönemlerde uygulanabilmektedir.

2.7.4.2.1. Neo-Adjuvan (Preoperatif) Radyoterapi

Neo-adjuvan radyoterapi, tümörün damar ve sinir gibi kritik yapılarla yakın komşuluk gösterdiği ve diseksiyon sırasında tümöre yaklaşmanın öngörüldüğü olgularda tercih edilebilir. Bu yaklaşımın amacı, marjinal diseksiyon sırasında mikroskobik canlı tümör hücrelerinin cerrahi sahaya ekilmesini önlemektir. Literatürde, preoperatif radyoterapinin lokal rekürrens ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.[67] Bununla birlikte, preoperatif radyoterapinin önemli bir dezavantajı, ameliyat sonrası yara komplikasyonları riskini artırmasıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada, preoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda yara komplikasyon oranı %35 olarak saptanırken, postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda bu oran %17 olarak bildirilmiştir. [68]

2.7.4.2.2. Brakiterapi / Peroperatif Radyoterapi

Brakiterapi, ameliyat sahasına Kobalt-60 veya İridyum-192 gibi radyoaktif nüklitlerin kateterler aracılığıyla yönlendirilmesi yoluyla perioperatif dönemde uygulanmaktadır. Literatürde, brakiterapi kullanımının lokal kontrolü artırdığı ve sağkalım oranlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. [69]

2.7.4.2.3. Adjuvan (Postoperatif) Radyoterapi

Adjuvan radyoterapinin temel amacı, tümör eksizyonunu takiben ameliyat sahasında kalan mikroskobik tümör hücrelerinin radyasyon ile elimine edilmesidir. Bu yaklaşım, özellikle pozitif cerrahi sınır mevcut olan olgularda sıkça tercih edilmekle birlikte, cerrahi sınır negatif olduğunda da mikroskobik uydu lezyonların eradikasyonu açısından faydalı olabilmektedir. Literatürde, cerrahi sınır pozitif olan vakalarda postoperatif radyoterapi uygulanması ile beş yıllık lokal rekürrenssiz sağkalım oranının %76 olduğu bildirilmiştir. [66] Ayrıca, radyoterapi alan 44 hasta ile almayan 47 yüksek dereceli yumuşak doku sarkomu hastasının karşılaştırıldığı, ortalama 9,6 yıl takip süresine sahip randomize kontrollü bir çalışmada; radyoterapi uygulanan grupta lokal rekürrens gözlenmezken, radyoterapi almayan grupta 9 hastada lokal rekürrens saptanmıştır. [70]

2.7.4.3. Kemoterapi

2.7.4.3.1. Neo-Adjuvan (Preoperatif) Kemoterapi

Neo-adjuvan kemoterapinin yumuşak doku sarkomlarının tedavisindeki rolü halen tartışmalı olmakla birlikte, postoperatif kemoterapiye kıyasla teorik bazı avantajlar sunmaktadır. Preoperatif kemoterapinin teorik avantajı, tümördeki nekroz oranı değerlendirilerek kemoterapinin etkinliğinin ölçülebilmesidir. [71] Tümör nekrozunun %90'ın üzerinde olması (Grade 3–4), neo-adjuvan tedavinin tümör üzerindeki etkili olduğunu göstermekte ve iyi onkolojik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Nekroz oranı düşük olan olgularda ise adjuvan tedavi protokolünde değişikliğe gidilmesi söz konusu olabilmektedir.

2.7.4.3.2 Adjuvan (Postoperatif) Kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının adjuvan kemoterapi protokolü genellikle doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonunu içermektedir. Literatürde, adjuvan kemoterapinin lokal rekürrens süresini ve metastaz gelişim süresini uzattığı, genel sağkalım üzerinde ise artış yönünde bir eğilim oluşturduğu meta analizlerle gösterilmiştir. [72] Günümüzde adjuvan kemoterapi, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, 2014 yılında sonuçlanan bir faz III klinik çalışmada, adjuvan kemoterapi uygulamasının genel sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirmediği bildirilmiş, daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmış ve bu nedenle rutin tedavi yöntemi olarak önerilemeyeceği belirtilmiştir. [73]

2.8. Kemik Metastazı Oluş Mekanizması

Metastaz, hücreler arası yapışmanın azalması, tümör hücrelerinin lenfatik sistem veya kan dolaşımı aracılığıyla primer odaktan ayrılarak bağışıklık yanıtından kaçması ve uzak organlara yerleşmesiyle devam eden çok aşamalı, karmaşık bir biyolojik süreçtir. [74] İkincil odaklara ulaşan tümör hücreleri, anjiyogenez yoluyla sağlanan oksijen ve besin desteği sayesinde büyüme ve hayatta kalma yeteneklerini sürdürür. [75]

Kemik metastazı, şekilde gösterildiği üzere, oldukça organize ve düzenlenmiş basamaklardan oluşan bir süreçtir. (Şekil 4) Bu sürecin ilk aşaması, tümör hücrelerinin primer odaktan kaçışını ve yayılımının sağlanması amacıyla ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin parçalanmasıdır. ECM yıkımı, tümör hücrelerinin dolaşım sistemine girmesi ve sekonder odaklara göç etmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu aşamada matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ECM proteinlerinin parçalanmasında temel rol oynar. Farklı

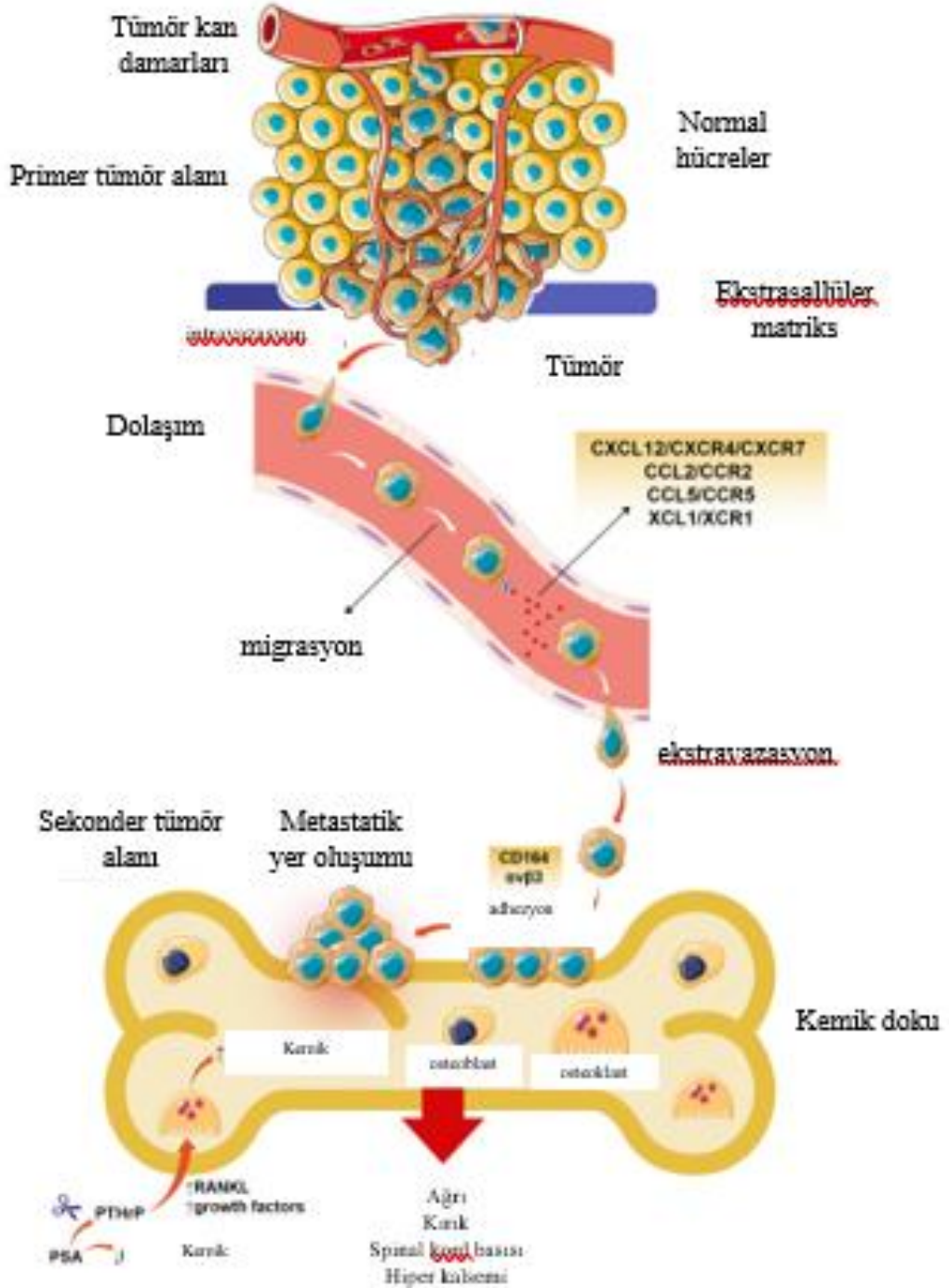
insan malignitelerinde MMP düzeylerinin artmış olduğu saptanmış olup, bu artış kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca MMP ailesinin anjiyogenez mekanizmalarına da katkı sağladığı düşünülmektedir. Primer tümör kitlesinden ayrılmalarının ardından, tümör hücrelerinin adezyonu ve invazyonu; kemokinler ile CD164 ve $\alpha\beta 3$ integrinleri gibi hücresele yapışma moleküllele tarafından kolaylaştırılır. [76]

Metastazı takiben tümör hücresi çoğalmasının sürdürülmesi, tümörün hayatta kalması ve gelişmesi için gereklidir. Kemik metastazında, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumundaki dengesizlik, fizyolojik kemik yeniden yapılanmasını bozar. [77] Bone Marrow Envelope (BME -Kemik iliği zarfı) içindeki osteoklastik kemik rezorpsiyonunu takiben osteoblastlar tarafından salgılanan çeşitli büyüme faktörlele de tümör hücresi büyümesi ve hayatta kalmasında rol oynar. [77] Son araştırmalar, kemik matriksini sindirmekten ve dolaylı olarak tümör kolonizasyonunu kolaylaştırmaktan sorumlu oldukları için osteoklastların osteolitik kemik metastazındaki önemli rolünü vurgulamıştır. Bir araştırma, IL-20R alt birimi β 'nın (IL-20RB), osteoklastlara karşı doğrudan tümöral yanıtı önemli ölçüde desteklediğini göstermiştir.

Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının kemik metastazı, çok basamaklı ve oldukça düzenlenmiş bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, primer tümörden ayrılan tümör hücrelerinin uzak kemik dokusuna yerleşip proliferasyon göstermesiyle sonuçlanır. İlk olarak primer tümör hücrelele, E-kaderin gibi hücre-hücre adezyon moleküllelerinin ekspresyonunun azalmasıyla komşu hücrelelerden ayrılır. Epitel-mezenkimal geçiş benzeri süreçlele, hücrelelerin mobilitelerini artırır. ECM, MMP'ler aracılığıyla yıkılarak hücrelelerin invazyonu kolaylaşır. Tümör hücreleleri, kemokinler (örn. CXCL12) ve integrinler (örn. $\alpha\beta 3$, CD164) aracılığıyla endotel bariyerini aşarak kan veya lenf dolaşımına girer. Sarkomlarda çoğunlukla hematolojik yayılım baskındır; lenfatik metastaz nadirdir. Tümör hücreleleri, dolaşımda trombosit agregasyonu ve fibrin kılıf oluşturarak bağışıklık sisteminden korunur. Dolaşan tümör hücreleleri (CTC), kemik iliği endotelinde hedefe yönelik adhezyon için uygun ligand-reseptör eşleşmesine sahiptir. Kemik iliği stroması tarafından salgılanan CXCL12/SDF-1, tümör hücrelelerindeki CXCR4 reseptörüne bağlanarak hücrelelerin kemik dokusuna göçünü (kemotaksis) sağlar. Kemik iliği damar sinüzoidlelele, tümör hücrelelerinin göç etmesini kolaylaştırır. Tümör hücreleleri, kemik mikroçevresine geçerek osteoblastlar, osteoklastlar ve stromal hücrelelerle etkileşime girer.

Osteolitik metastazlarda: Tümör hücreleleri RANKL ekspresyonunu artırır, osteoklast aktivasyonu ile kemik matriksini yıkar ve açığa çıkan TGF- β gibi büyüme faktörlelele tümör proliferasyonunu destekler. Osteoblastik metastazlarda (sarkomlarda nadirdir): Tümör hücreleleri osteoblast aktivasyonunu uyarak anormal kemik yapımı başlatır. Yerleşen tümör

hücreleri, VEGF ve FGF gibi anjiyojenik faktörler salgılayarak yeni damar oluşumunu tetikler. Bu damar ağı, metastatik odakta oksijen ve besin desteği sağlayarak tümörün büyümesini sürdürülebilir kılar. Metastazlar çoğunlukla osteolitik tiptedir ve ağrı, patolojik kırık, hiperkalsemi gibi klinik tablolarla ortaya çıkar.



Şekil 4. Kemik Metastaz Mekanizması [76, 77]

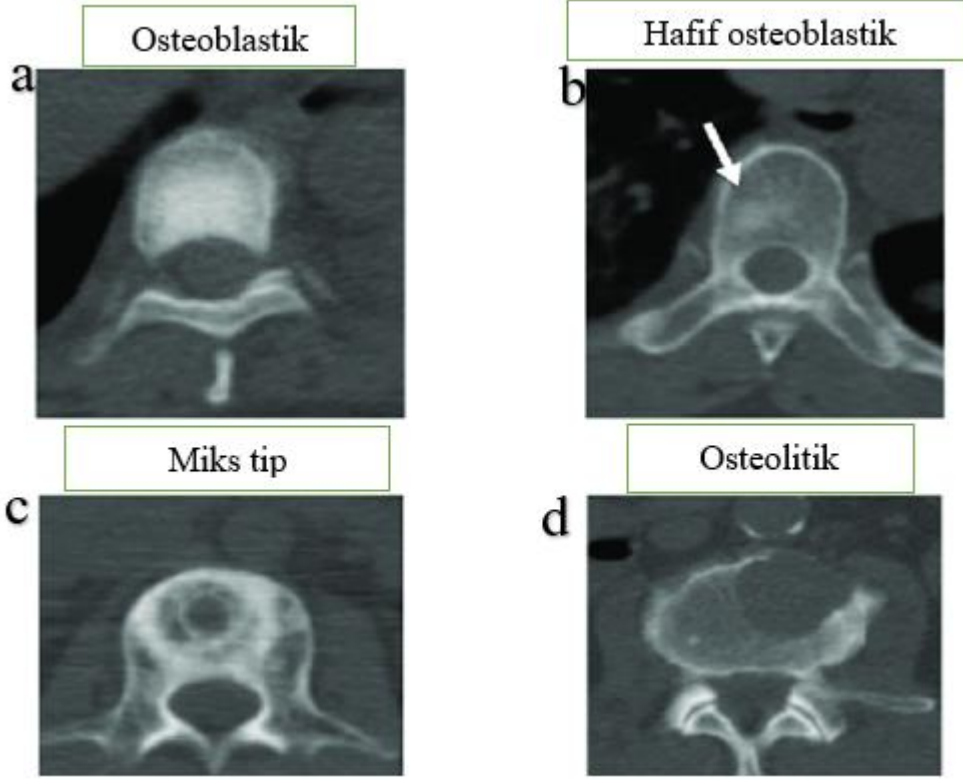
2.9. Kemik metastazı türleri

Kemik metastazları, normal kemik dokusunun yeniden şekillenme sürecinde meydana getirdiği değişiklikler temelinde üç ana grupta sınıflandırılır: osteoblastik, osteolitik ve karışık tip. Her bir tip, kendine özgü patofizyolojik mekanizmalar ve müdahale stratejileri ile karakterizedir. (Şekil 5) [78, 79]

Osteoblastik tip: Bazı durumlarda yeni kemik dokusu oluşumunun her zaman kemik erimesinden sonra gerçekleşmediği gösterilmiştir. [80] Sonuç olarak, osteoblastların aktivasyonu bu yeni kemik dokularının oluşumunda çok önemlidir. Tümör hücreleri osteoblast aktivasyonunu uyararak anormal kemik yapımı başlatır. Yerleşen tümör hücreleri, VEGF ve FGF gibi anjiyojenik faktörler salgılayarak yeni damar oluşumunu tetikler. Bu damar ağı, metastatik odakta oksijen ve besin desteği sağlayarak tümörün büyümesini sürdürülebilir kılar. Kemik morfojenik proteinleri (BMP), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), endotelin-1 ve çekirdek bağlama faktörü alfa 1 (Cbfa1) gibi faktörler, osteoblastların proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasında rol oynar. [81, 82]

Osteolitik tip: Osteoklastlar aktive edilerek kemik dokusunun tahrip olduğu başka bir kemik metastaz türüdür. [83, 84] BME'deki tümör hücreleri tarafından artan PTHrP'nin ve RANKL'ın yukarı regülasyonunun, osteoklastların ve diğer osteolitik lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. [85]

Karışık tip: Eğer bir hastada hem osteolitik hem de osteoblastik lezyonlar varsa veya bireysel bir metastaz hem osteolitik hem de osteoblastik bileşenlere sahipse karışık tip kemik metastazından bahsedilir.



Şekil 5. Örnek kemik metastazı tipleri [78, 79]

- a. osteoblastik tip metastaz radyografi örneği
- b. hafif osteoblastik tip metastaz radyografi örneği
- c. miks tip metastaz radyografi örneği
- d. Osteoklastik tip metastaz radyografi örneği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta arşivinden 2007 Ocak ile 2023 Aralık tarihleri arasında sarkom tanısı alan ve takiplerinde 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (18F-FDG Pet/BT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi çekilen 389 hastanın, 547 (18F-FDG Pet/BT) ve 61 tüm vücut kemik sintigrafisi raporları retrospektif olarak tarandı ve incelendi. Belirtilen tarihlerde yeni tanı almış, takiplerini hastanemizde devam eden, elektronik kayıtlarına ulaşılabilen kemik ve yumuşak doku sarkom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilirken, düzensiz takibi olan, klinik verilerine ulaşılamayan, takip süresi 24 ay'dan kısa olan hastalar, cilt ve ekstremiteler dışı sarkomlar çalışma dışı bırakıldı. Bunun yanında çalışmaya dahil edilen hastalar DSÖ sınıflamasına göre kemik ve yumuşak doku sarkomu olarak gruplandırılıp kendi içinde demografik bilgileri, patoloji tanıları, sık tutulan metastaz bölgeleri, tanı anında metastaz varlığı (akciğer, karaciğer, beyin, kemik ve diğer), birincil ve ikincil kemik metastazı oluşması, tanıdan metastaz oluncaya kadar geçen süre, mortalite oranları ve metastaz sonrası sağkalım açısından değerlendirildi. Ölüm zamanları hastane otomasyon kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. 18F-FDG Pet/BT ve tüm vücut kemik sintigrafi raporlarında, kemik metastazı olarak şüphede kalınan durumlarda (kranial, servikal vertebralar, kostalar, sternum hariç) MRG ve biyopsi yapılarak alınan örneklerin patolojik inceleme sonucunun metastaz olması halinde metastaz olarak kabul edildi. Kemik dışı metastazlar, yapılan radyolojik incelemeler doğrultusunda raporlarında metastaz olarak değerlendirilen lezyonlar metastaz olarak kabul edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 128 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta arşivinden elde edilen verilere göre, kemik ve yumuşak doku kökenli olmalarına göre hastalar 2'ye ayrıldı. Kemik sarkomu tanısı alan hastalar (osteosarkom, Ewing sarkomu, kondrosarkom) ve yumuşak doku sarkomu tanısı alan hastalar (liposarkom, sinovyal sarkom, leiomyosarkom, pleomorfik sarkom ve diğer) kendi içerisinde ayrıca incelendi. Kemik metastazı olan tümörler tutulum yaptıkları kemik sayısına göre 2'ye ayrıldı: tek (bir kemik) ve multipl (iki ve daha fazla kemik). Multipl kemik tutulum bölgeleri kendi içinde 3 gruba ayrıldı; bir bölge (üst ekstremiteler, alt ekstremiteler, vertebra), iki bölge (üst + alt ekstremiteler, üst ekstremiteler + vertebra, alt ekstremiteler + vertebra) ve yaygın. Sternum ve kosta tutulumları üst ekstremitelere dahil edilirken, pelvis tutulumları alt ekstremiteler olarak kabul edildi. Metastazlar tanıdan sonra yapılan 18F-FDG Pet/BT ve tüm vücut kemik sintigrafisi raporlarına bakılarak ilk metastaz

yaptığı yer birincil, diğer 18F-FDG Pet/BT raporlarında yeni kemik metastazları ikincil metastaz bölgeleri olarak tanımlandı. Birincil metastaza dahil olan kemikler ikincil metastaz bölgesine dahil edilmedi. Tanıya göre kemik metastazları belirlenip, tanıdan ilk metastaza geçen süre ve tanıdan ikincil metastaza kadar geçen süreler ile ölüm zamanları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda cerrahi girişimler, geniş cerrahi sınır prensibi gözetilerek ve ortopedik onkoloji alanında deneyimli tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ayrıca tüm hastalara, multidisipliner tümör konseyinin kararı doğrultusunda, tanılarına uygun şekilde neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi (KT) ile radyoterapi (RT) uygulandı.

3.2. Etik Onay

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Dışı Araştırmalar Etik Kurul'undan 11.04.2025 tarihli 2025/5673 sayılı karar numarası ile onay alındı.

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler Excel dosyasında düzenlenip, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 22 programında istatistiksel olarak hücrelerden oluşur. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ise Shapiro – Wilk testi ile incelendi. Mortalite üzerine etki ikiden fazla gruplu olan bağımsız gruplarda non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Sağ kalım eğrileri arasındaki fark Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

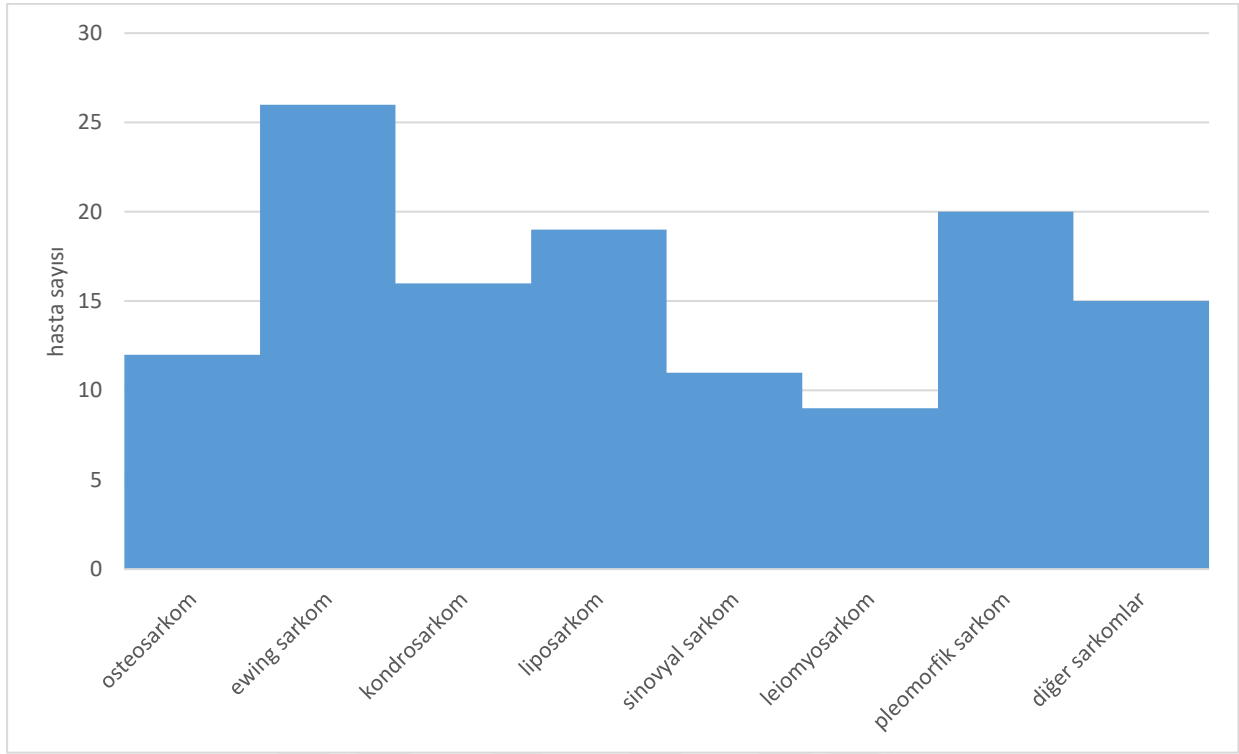
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesine Ocak 2007 – Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran ve sarkom tanısı alan 389 hastasının çalışma kriterlerine uyan 128’inde (%32,9) kemik ve yumuşak doku sarkomu saptandı. Bu 128 hastanın 51’i (%39.8) kadın, 77’si (%60.2) erkekti. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 54’ü (%42.2) kemik sarkomu, 74’ü (%57.8) yumuşak doku sarkomuydu. Primer kemik sarkomu hastalarının 23’ü (%42.6) kadın, 31’i (%57.4) erkek, yumuşak doku sarkomu hastalarının 28’i (%37.8) kadın, 46’sı (%62.2) erkek şeklindeydi. (Tablo 4.1) Taranan hastalarda 12 (%9.3) osteosarkom, 26 (%20.3) Ewing sarkomu, 16 (%12.5) kondrosarkom, 19 (%14.9) liposarkom, 11 (%8.6) sinovyal sarkom, 9 (%7.1) leiomyosarkom, 20 (%15.6) pleomorfik sarkom, 15 (%11.7) diğer sarkomlar saptandı. (Şekil 4.1)

Hastaların genel yaş ortalaması 44.8 yıl olarak belirlendi. Cinsiyetlere göre bakıldığında, kadın hastaların yaş ortalaması 43.8 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 45.4 yıl idi. Sarkom alt grupları karşılaştırıldığında, kemik sarkomu olan hastaların yaş ortalaması 32.5 yıl olup, yaş aralığı 10 – 78 yıl arasında değişmektedir ve medyan yaş 25 yıl olarak hesaplandı. Yumuşak doku sarkomu olan hastalarda bu değer 53.7 yıl olup, yaş aralığı 16 – 84 yıl arasında değişmektedir ve medyan yaş 54 yıl olarak saptandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4. 1. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastaların demografik bilgileri.

Kanser Lokasyonu	n/(%)	Erkek/Kadın n-(%)	Yaş (Ort±SD)		
			Toplam	Kadın	Erkek
Kemik	54/ %42.2	31/23- %57.4/%42.6	32.53±18.17	32.30±19.54	32.70±17.40
Yumuşak Doku	74/ %57.8	46/28- %62.2/%37.8	53.71±17.51	53.32±17.52	53.95±17.69
Toplam	128/%100	77/51- (%60.2)/(%39.8)	44.78±20.60	43.84±21.10	45.40±20.37



Şekil 4. 1. Sarkomlu hastaların tanılara göre dağılımı

4.2. Metastaz Yerleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda akciğer metastazı 53 (%41.4) hastada görüldü. Karaciğer metastazı 6 (%4.7) hastada, beyin ve diğer organ metastazı 4 (%3.1) hastada olduğu görüldü. Kemik sarkomlarında akciğer metastazı %46.3 oranında, karaciğer metastazı %3.7 oranında, beyin metastazı %5.6 oranında, diğer organ metastazı %1.9 oranında olduğu görüldü. Yumuşak doku sarkomlarında akciğer metastazı %37.8 oranında, karaciğer metastazı %5.4 oranında, beyin metastazı %1.3 oranında, diğer organ metastazı %4.0 oranında olduğu görüldü.

Akciğer metastazlarına tanılara göre bakıldığında; osteosarkomda 8 (%66.7), Ewing sarkomda 9 (%34.6), kondrosarkomda 8 (%50.0), liposarkomda 6 (%31.6), sinovyal sarkomda 5 (%45.5), leiomyosarkomda 4 (%44.4), pleomorfik sarkomda 6 (%30.0), diğer sarkomlarda 7 (%46.7) hastada saptandı. (Tablo 4.2)

Karaciğer metastazlarına tanılara göre bakıldığında; Ewing sarkomda 1 (%3.8), kondrosarkomda 1 (%6.3), liposarkomda 2 (%10.5), leiomyosarkomda 1 (%11.1) ve pleomorfik sarkomda 1 (%5.0) hastada saptandı. Osteosarkom, sinovyal sarkom ve diğer sarkomlarda karaciğer metastazı saptanmadı. (Tablo 4.2)

Beyin metastazlarına tanılara göre bakıldığında; osteosarkomda 1 (%8.3), Ewing sarkomda 2 (%7.7), leiomyosarkomda 1 (%11.1) hastada saptandı. Kondrosarkom, liposarkom, sinovyal sarkom, pleomorfik sarkom ve diğer sarkomlarda beyin metastazı saptanmadı. (Tablo 4.2)

Diğer organ metastazlarına tanılara göre bakıldığında; osteosarkomda 1 (%8.3), liposarkomda 1 (%5.3), leiomyosarkomda 1 (%11.1) ve pleomorfik sarkom 1 (%5.0) hastada saptandı. Ewing sarkom, kondrosarkom, sinovyal sarkom ve diğer sarkomlarda diğer organ metastazı saptanmadı. (Tablo 4.2)

Çalışmaya dahil edilen 128 hastada kemik metastazının 26 (%20.3) hastada olduğu, kemik sarkomlarında 12 (%9.3), yumuşak doku sarkomlarında 14 (%11.0) hastada olduğu saptandı. En sık kemik metastaz yerinin bölgesel olarak vertebra (%14.0) olduğu, bunu üst ve alt ekstremitenin eşit oranda (%12.5) takip ettiği görüldü. Vertebrada en sık metastaz torakal vertebraya (%10.1), alt ekstremitede en sık metastaz pelvis'e (%11.7), üst ekstremitede en sık metastaz kosta ve sternum'a (%7.8) olduğu görüldü.

Tüm kemiklere bakıldığında kemik metastazının en sık pelvise (%11.7) olduğu görüldü. Sarkomlar kemik ve yumuşak doku olarak gruplandırılarak kemik metastazlarına bakıldığında; kemik sarkomlarında en sık kosta (%12.9), yumuşak doku sarkomlarında en sık pelvis (%12.1) metastazı olduğu görüldü. Tanılara göre kemik metastazlarının tutulum yeri dağılımına bakıldığında; osteosarkomda en sık metastaz lomber vertebraya(%25.0) olup, Ewing sarkomunda en sık torakal vertebra ve sternuma (%19.2), kondrosarkomda en sık kostaya (%12.5), liposarkomda en sık torakal ve lomber vertebraya (%10.5), sinovyal sarkomda en sık pelvis, sternum ve torakal vertebraya (%18.2), leiomyosarkomda en sık torakal vertebra ve pelvise (%22.2), pleomorfik sarkomda en sık pelvise (%10.0) ve diğer sarkomlarda en sık pelvise (%13.3) olduğu görüldü. (Tablo 4.3)

Tablo 4. 2. Tanılara göre Akciğer, Beyin, Karaciğer, Kemik ve Diğer organ metastazları

Tanı	Akciğer Met. n (%)	Beyin Met. n (%)	Karaciğer Met. n (%)	Kemik Met. n (%)	Diğer Organ Met. n (%)
Osteosarkom	8 (%66.7)	1 (%8.3)	-	3 (%25.0)	1 (%8.3)
Ewing sarkomu	9 (%34.6)	2 (%7.7)	1 (%3.8)	7 (%26.9)	-
Kondrosarkom	8 (%50.0)	-	1 (%6.3)	2 (%12.5)	-
Liposarkom	6 (%31.6)	-	2 (%10.5)	2 (%10.5)	1 (%5.3)
Sinovyal sarkom	5 (%45.5)	-	-	3 (%27.3)	-
Leiomyosarkom	4 (%44.4)	1 (%11.1)	1 (%11.1)	4 (%44.4)	1 (%11.1)
Pleomorfik sarkom	6 (%30.0)	-	-	2 (%10.0)	1 (%5.0)
Diğer sarkomlar	7 (%46.7)	-	-	3 (%20.0)	-
Toplam	53 (%41.4)	4 (%3.1)	6 (%4.7)	26 (%20.3)	4 (%3.1)

Tablo 4. 3. Sarkom türlerinin kemik metastazı genel dağılımı

Tutulmuş yerleri Sarkom türleri	Üst ekstremité (n/%)				Alt ekstremité (n/%)			Vertebra (n/%)		
Osteosarkom N=12	2/ %16.6				2/ %16.6			3/ %25.0		
	Kosta 2/ %16.6	Humerus -	Skapula 1/ %8.3	Sternum -	Pelvis 2/ %16.6	Femur -	Tibia -	Servikal 1/ %8.3	Torakal 1/ %8.3	Lomber 3/ %25.0
Ewing sarkom N=26	5/ %19.2				5/ %19.2			6/ %23.0		
	Kosta 3/ %11.5	Humerus 3/ %11.5	Skapula 4/ %15.3	Sternum 5/ %19.2	Pelvis 4/ %15.3	Femur 2/ %7.6	Tibia -	Servikal 2/ %7.6	Torakal 5/ %19.2	Lomber 3/ %11.5
Kondrosarkom N=16	2/ %12.5				-			-		
	Kosta 2/ %12.5	Humerus -	Skapula -	Sternum -	Pelvis -	Femur -	Tibia -	Servikal -	Torakal -	Lomber -
Liposarkom N=19	1/ %5.2				1/ %5.2			2/ %10.5		
	Kosta 1/ %5.2	Humerus -	Skapula -	Sternum 1/ %5.2	Pelvis 1/ %5.2	Femur 1/ %5.2	Tibia -	Servikal -	Torakal 2/ %10.5	Lomber 2/ %10.5
Sinovyal sarkom N=11	3/ %27.3				2/ %18.2			2/ %18.2		
	Kosta 1/ %9.1	Humerus -	Skapula 1/ %9.1	Sternum 2/ %18.2	Pelvis 2/ %18.2	Femur -	Tibia -	Servikal -	Torakal 2/ %18.2	Lomber -
Leiomyosarkom N=9	2/ %22.2				2/ %22.2			3/ %33.3		
	Kosta 1/ %11.1	Humerus -	Skapula -	Sternum 1/ %11.1	Pelvis 2/ %22.2	Femur -	Tibia -	Servikal -	Torakal 2/ %22.2	Lomber 1/ %11.1
Pleomorfik sarkom N=20	-				2/ %10.0			-		
	Kosta -	Humerus -	Skapula -	Sternum -	Pelvis 2/ %10.0	Femur -	Tibia -	Servikal -	Torakal -	Lomber -
Diğer N=15	1/ %6.6				2/ %13.3			2/ %13.3		
	Kosta -	Humerus -	Skapula -	Sternum 1/ %6.6	Pelvis 2/ %13.3	Femur 1/ %6.6	Tibia -	Servikal -	Torakal 1/ %6.6	Lomber 1/ %6.6
Toplam N=128	16/ %12.5				16/ %12.5			18/ %14.0		
	10/ %7.8	3/ %2.3	6/ %4.6	10/ %7.8	15/ %11.7	4/ %3.1	-	Servikal 3/ %2.3	Torakal 13/ %10.1	Lomber 10/ %7.8

4.3. Birincil Kemik Metastazının Bölgesel Dağılımı

Kemik ve yumuşak doku sarkomlu tüm hastalarda, tek kemik metastazı 10 (%7.8), multipl kemik metastazı 16 (%12.5) hastada vardı. Tek bölge tutulumu olan hastalarda en sık metastaz alt ekstremitelerde (%3.9) bulundu. Multipl kemik tutulumu olan hastalarda en sık metastaz yaygın (%4.6) olan gruptaydı. (Tablo 4.4)

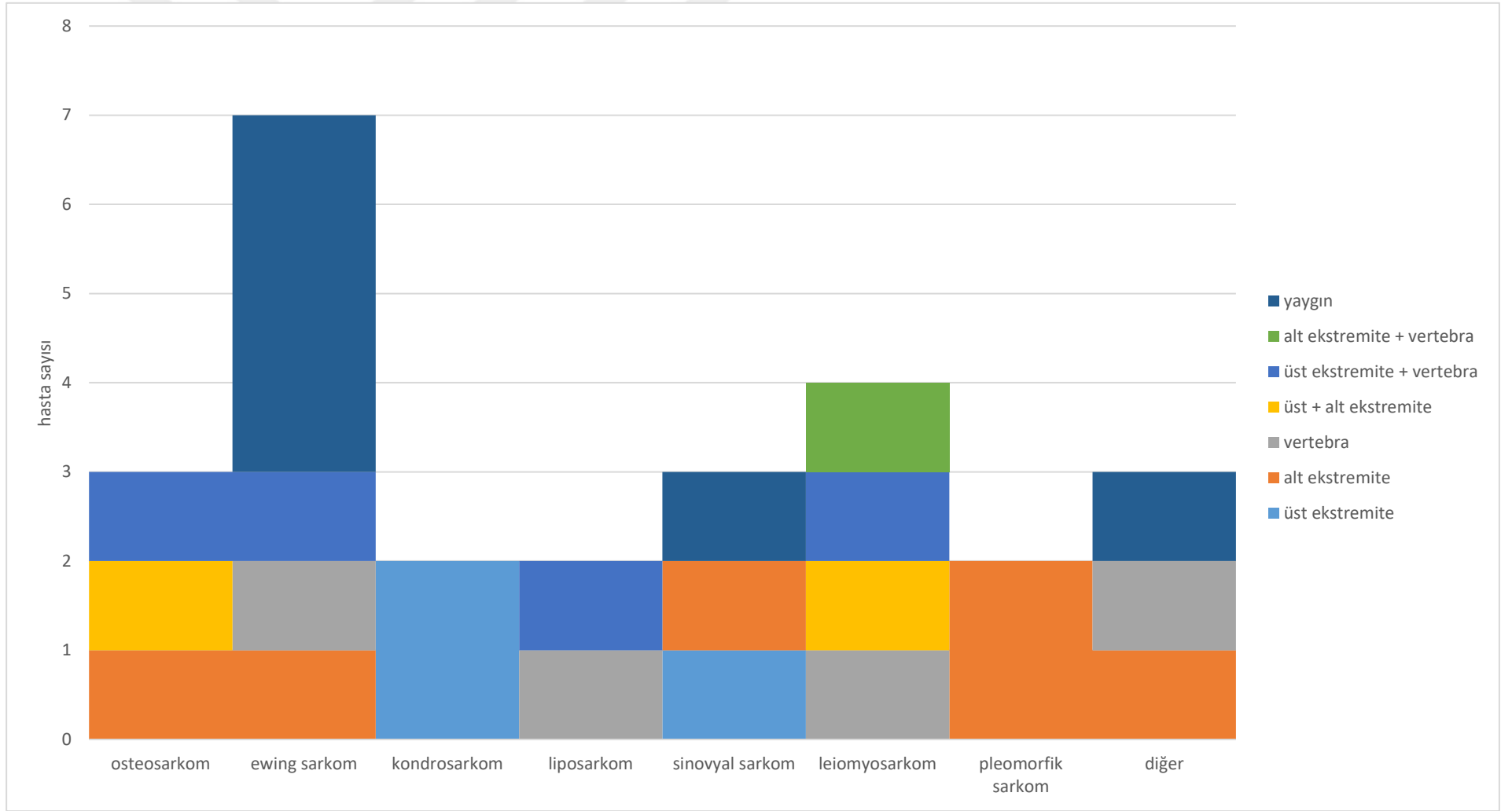
Tablo 4. 4. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda birincil kemik metastazının bölgesel dağılımı

Tutulmuş alanı		Tutulmuş yeri	Hasta sayısı n/(%)
Tek (n=10)		Üst ekstremiteler	2/ %1.5
		Alt ekstremiteler	5/ %3.9
		Vertebra	3/ %2.3
Multipl (n=16)	Bir Bölge	Üst ekstremiteler	1/ %0.8
		Alt ekstremiteler	1/ %0.8
		Vertebra	1/ %0.8
	İki bölge	Üst + alt ekstremiteler	2/ %1.5
		Üst ekstremiteler + vertebra	4/ %3.1
		Alt ekstremiteler + vertebra	1/ %0.8
	Yaygın	Üst ekstremiteler + alt ekstremiteler + vertebra	6/ %4.6

Tüm hastalarda birincil kemik metastazı en çok üst ekstremitelerde (%18.7), ikinci vertebra (%17.2), üçüncü alt ekstremitelerde (%13.2) olduğu görüldü. Kemik sarkomu tanımlı hastalarında en sık birincil kemik metastazı üst ekstremitelerde (%29.6), ikinci vertebrada (%22.2), üçüncü alt ekstremitelerde (%14.8) olduğu görüldü. Yumuşak doku sarkomu tanımlı hastalara bakıldığında birincil kemik metastazının en sık vertebra (%13.5), ikinci alt ekstremitelerde (%12.1) ve üçüncü üst ekstremitelerde (%10.8) olduğu görüldü. Tüm hastalarda alt ekstremitelerde en sık pelvis (%10.9), vertebrada torakal vertebraya (%9.3) ve üst ekstremitelerde kosta ve sternuma (%7.0) metastaz olduğu görüldü. Tanılara göre en sık birincil kemik metastazı yerlerine bakıldığında; osteosarkomda kosta ve pelvis (%16.6), Ewing sarkomda en sık torakal vertebraya (%19.2), kondrosarkomda kostaya (%12.5), liposarkomda torakal ve lomber vertebraya (%10.5), sinovyal sarkomda pelvis ve sternuma (%19.8), leiomyosarkomda torakal vertebra ve pelvis (%22.2), pleomorfik sarkomda pelvis (%10.0) ve diğer sarkomlarda pelvis (%13.3) olduğu görüldü. Ayak ve el kemiği tutulumu görülmedi. (Tablo 4.5)

Birincil kemik metastazı yapan sarkomların tanıya göre en sık tutulum bölgesi; osteosarkomda alt ekstremitte, üst ekstremitte+alt ekstremitte ve üst ekstremitte+vertebrada eşit (%8.3), Ewing sarkomda en sık yaygın grupta (%15,4), kondrosarkomda üst ekstremitte grubunda (%12.5), liposarkomda üst ekstremitte+vertebra ve vertebra grubunda eşit (%5.2), sinovyal sarkomda alt ekstremitte, üst ekstremitte ve yaygın grupta eşit (%9.9), leiomyosarkomda üst ekstremitte+vertebra ve alt ekstremitte+vertebrada grubunda eşit (%11.1), pleomorfik sarkomda en sık alt ekstremitte (%10.0) ve diğer sarkom türlerinde alt ekstremitte, vertebra ve yaygın grupta eşit (%6.6) olduğu görüldü. (Şekil 4.2)





Şekil 4. 2. Kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda tanılara göre birincil kemik metastazının bölgesel dağılımı

Tablo 4. 5. Sarkom türlerinin birincil kemik metastazı dağılımı

SARKOM TİPİ	Birincil kemik metastazı tutulum yeri									
	Üst ekstremitte (%)				Alt ekstremitte (%)			Vertebra n/(%)		
	Kosta n/(%)	Humerus n/(%)	Skapula n/(%)	Sternum n/(%)	Pelvis n/(%)	Femur n/(%)	Tibia n/(%)	Servikal n/(%)	Torakal n/(%)	Lomber n/(%)
Osteosarkom (n=12)	2/16.6	-	-	-	2/16.6	-	-	-	1/8.3	1/8.3
Ewing sarkom (n=26)	2/7.6	3/11.5	3/11.5	4/15.3	4/15.3	2/7.6	-	2/7.6	5/19.2	3/11.5
Kondrosarkom (n=16)	2/12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liposarkom (n=19)	1/5.2	-	-	1/5.2	-	-	-	-	2/10.5	2/10.5
Sinovyal sarkom (n=11)	1/9.9	-	-	2/19.8	2/19.8	-	-	-	1/9.9	-
Leiomyosarkom (n=9)	1/11.1	-	-	1/11.1	2/22.2	-	-	-	2/22.2	1/11.1
Pleomorfik sarkom (n=20)	-	-	-	-	2/10.0	-	-	-	-	-
Diğer (n=15)	-	-	-	1/6.6	2/13.3	1/6.6	-	-	1/6.6	1/6.6
Toplam (n=128)	9/7.0	3/2.3	3/2.3	9/7.0	14/10.9	3/2.3	-	2/1.5	12/9.3	8/6.2

4.4. İkincil Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı

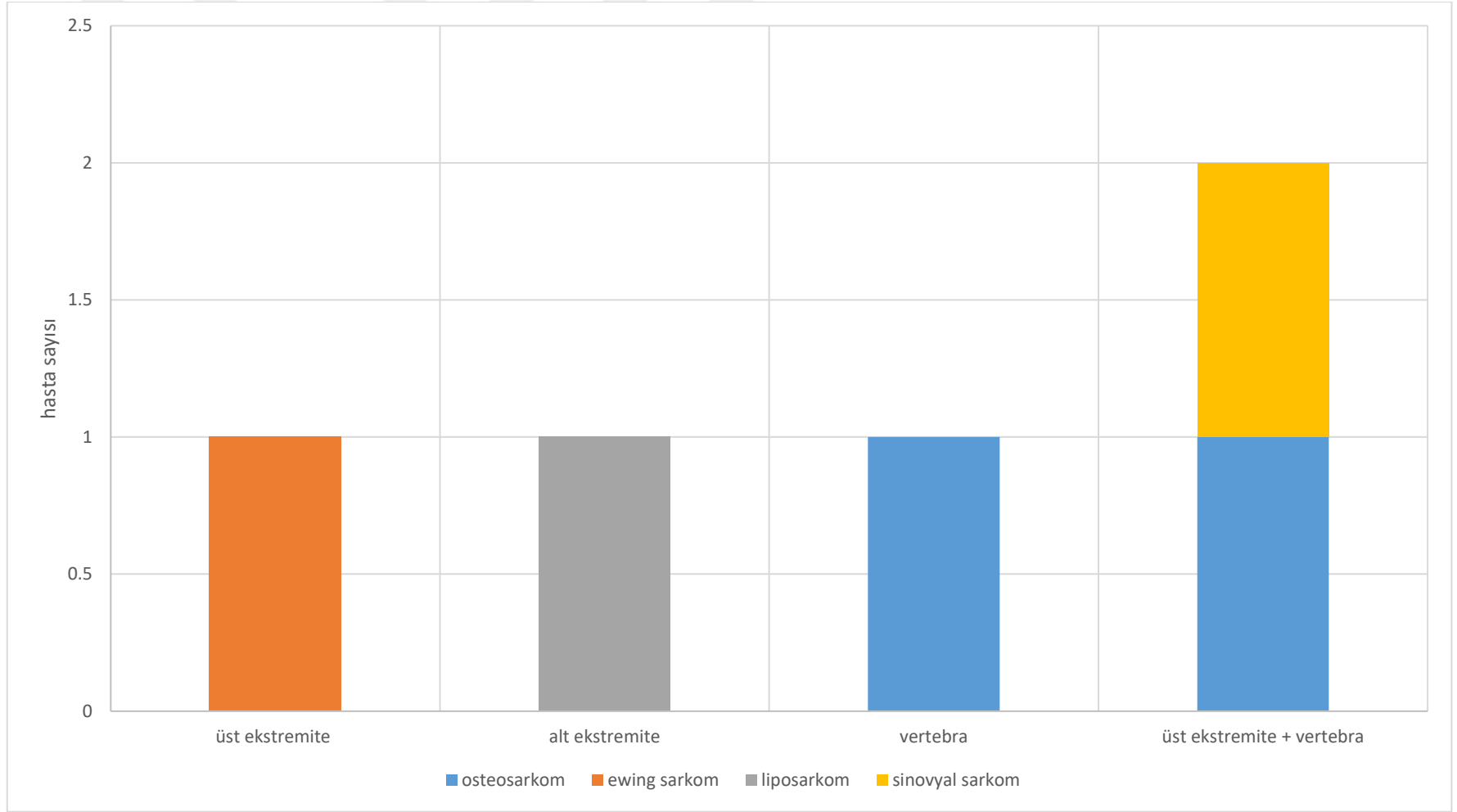
128 hastanın 5'inde (%3.9) ikincil kemik metastazı geliştiği görüldü. Bu metastazlarda tek kemik metastazı 1 (%0.8), multipl kemik metastazı 4 (%3.1) hastada bulundu. (Tablo 4.6)

Tablo 4. 6. İkincil kemik metastazı bölgesel dağılımı

Tutulmuş alanı		Tutulmuş yeri	Hasta sayısı n/(%)
Tek (n=1)		Vertebra	1 / (%0.8)
Multipl (n=4)	Bir bölge	Üst ekstremité	1 / (%0.8)
		Alt ekstremité	1 / (%0.8)
	İki bölge	Üst ekstremité + vertebra	2 / (%1.6)

İkincil kemik metastazı yapan hastalara bakıldığında ikincil kemik metastazının en sık üst ekstremité + vertebra grubunda (2/ %1.5) olduğu görüldü. İkincil metastaz yapan hastaların tanıya göre tutulum bölgesi; osteosarkomda üst ekstremité+vertebra ve vertebrada eşit (1/ %8.3), Ewing sarkomda üst ekstremité de (1/ %3.8), liposarkomda alt ekstremité de (1/ %5.2), sinovyal sarkomda üst ekstremité+vertebra da (1/ %12.5) şeklinde izlenirken; kondrosarkom, leiomyosarkom, pleomorfik sarkomda ve diğer sarkomlarda ikincil kemik metastazı saptanmadı. (Şekil 4.3)

İkincil kemik metastazı yapan sarkom hastalarında tutulan kemiklere bakıldığında metastazın en sık skapulaya (%2.3) olduğu görüldü. Tanılara göre ise osteosarkomda en sık ikincil kemik metastaz yeri lomber vertebra (%16.6), Ewing sarkomda kosta, skapula ve sternuma eşit oranda (%3.8), liposarkomda pelvis ve femura eşit oranda (%5.2), sinovyal sarkomda skapula ve torakal vertebraya eşit oranda (%9.9) olduğu görüldü. Kondrosarkom, leiomyosarkom, pleomorfik sarkom ve diğer sarkomlarda ikincil kemik metastazı olmadığı görüldü.



Şekil 4. 3. Sarkom türlerine göre ikincil kemik metastazının bölgesel dağılımı

4.5. Sarkom Türleri ile Tanıdan Kemik Metastazına Kadar Geçen Süre İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 26 (%20.3) tanesinde birincil kemik metastazı, 6 (%4.6) tanesinde ikincil kemik metastazı vardı. Tüm sarkomlarda tanıdan birincil kemik metastazına kadar geçen ortalama süre 18.8 (± 21.4) ay, ikincil kemik metastazına kadar geçen ortalama süre 56.6 (± 78.1) ay olarak bulundu. Kemik sarkomlarında tanıdan birincil metastaza kadar geçen ortalama süre 22.8 (± 27.0) ay, ikincil metastaza kadar geçen ortalama süre 66.7 (± 98.7) aydı. Yumuşak doku sarkomlarında tanıdan birincil metastaza kadar geçen ortalama süre 15.4 (± 15.5) ay, ikincil metastaza kadar geçen ortalama süre 36.5 (± 4.9) aydı. İlk tanıdan birincil kemik metastazına kadar geçen en kısa ortalama süre diğer sarkomlarda 2.0 (± 1) ay olup; en uzun ortalama süre osteosarkomda 54.0 (± 37.1) aydı. İlk tanıdan ikincil kemik metastaza kadar geçen ortalama en kısa süre Ewing sarkomda 11.0 (± 9.8) ay olup; en uzun ortalama süre ise osteosarkomda 122.5 (± 129.4) aydı. (Tablo 4.7)

Tablo 4. 7. Sarkom Türlerine Göre Tanıdan Kemik Metastazına Kadar Geçen Süreler

Sarkom Türleri	Tanıdan metastaza geçen süreler (ay)	
	Tanıdan birincil kemik metastazına kadar geçen süre (Ort \pm SD)	Tanıdan ikincil kemik metastazına kadar geçen süre (Ort \pm SD)
Osteosarkom	54.0 \pm 37.1	122.5 \pm 129.4
Ewing sarkom	10.7 \pm 10.5	11.0 \pm 9.8
Kondrosarkom	18.5 \pm 24.7	-
Liposarkom	19.5 \pm 23.3	40
Sinovyal sarkom	17.0 \pm 10.4	33
Leiomyosarkom	11.5 \pm 0.7	-
Pleomorfik sarkom	24.2 \pm 22.1	-
Diğer	2.0 \pm 1.0	-
Toplam	18.8 \pm 21.4	56.6 \pm 78.1

4.6. Sarkom Türlerine Göre Mortalite Süreleri

Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın takiplerinde 72'si (%56.2) yaşamını yitirmiş olup, bu hastaların 52'si metastaz gelişmeden, 20'si ise metastaz sonrası kaybedilmiştir. Kemik sarkomu tanısı alan hastaların 27'si (%50), yumuşak doku sarkomu tanısı alanların ise 45'inin (%60.8) öldüğü görüldü. Kemik metastazı gelişerek kaybedilen hasta sayısı kemik sarkomlarında 9 (%16.6), yumuşak doku sarkomlarında ise 11 (%14.8) idi. Buna karşılık, kemik metastazı olmaksızın kaybedilen hasta sayısı kemik sarkomlarında 18 (%33.3), yumuşak doku sarkomlarında 34 (%45.9) olarak bulundu.

Metastaz gelişmeden ölen hastalar arasında en uzun medyan sağkalım süresi osteosarkomda (47 ay), en kısa süre ise diğer sarkomlarda (15 ay) saptanmıştır. Metastaz gelişimi sonrası yaşamını yitiren olgularda da en uzun medyan sağkalım süresi osteosarkomda (18.5 ay) görülmüştür. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, osteosarkomda genel medyan sağkalım 37.5 ay ile en yüksek bulunurken, diğer sarkomlarda bu süre 9,5 ay ile en düşüktür. (Tablo 4.8)

Tablo 4. 8. Ölen hastaların medyan ve ortalama mortalite süreleri

Sarkom Tipi	Metastaz gelişmeden ölenler	Metastaz gelişimi sonrası ölenler	Tüm ölen hastalar
Osteosarkom	46.6±29.4 Medyan 47	18.5±13.4 Medyan 18.5	39.6±28.5 Medyan 37.5
Ewing Sarkom	50.1±57.2 Medyan 31	7.3±3.7 Medyan 7	30.3±46.2 Medyan 12
Kondrosarkom	36.4±21.2 Medyan 37	Medyan 4 (tek hasta)	31±23.1 Medyan 28
Liposarkom	35.6±16.0 Medyan 35	Medyan 10(tek hasta)	32.7±17.2 Medyan 34
Sinovyal Sarkom	54.6±18.9 Medyan 43	8.3±2.3 Medyan 7.0	31.1±28.1 Medyan 22
Leiomyosarkom	22.5±3.5 Medyan 22.5	12.2±10.6 Medyan 10.5	15.6±9.9 Medyan 17.5
Pleomorfik Sarkom	46,0±53.1 Medyan 31	Medyan 62(tek hasta)	47.1±51.2 Medyan 31.5
Diğer	17.1±14.0 Medyan 15	6±7.1 Medyan 6	14.9±13.5 Medyan 9.5
Toplam	39.2±37.2 Medyan 31.5	12.1±13.6 Medyan 8	31.7±34.5 Medyan 23

Takip sürecinde, tüm hasta grubunda 1. yıl mortalite oranı %9.4, 5. yıl mortalite oranı ise %48.4 olarak hesaplandı. Alt gruplara bakıldığında; kemik sarkomlarında mortalite oranları 1. yıl %7.4, 5. yıl %44.4 iken; yumuşak doku sarkomlarında bu oranlar sırasıyla %10.8 ve %51.4 olarak bulundu. (Tablo 4.9)

Tanılara göre 1. ve 5. yıl mortalite oranları şu şekildeydi; osteosarkomda %8.3 ve %58.3 Ewing sarkomunda %11.5 ve %46.2, kondrosarkomda %0 ve %31.3 liposarkomda %5.3 ve %42.1, sinovyal sarkomda %0 ve %36.4, leiomyosarkomda %11.1 ve 55.6, pleomorfik sarkomda %5.0 ve %55 ve diğer sarkomlarda %33.3 ve %66.7 olarak saptandı. (Tablo 4.10)

Tablo 4. 9. Mortalite Oranları (1. ve 5. Yıl)

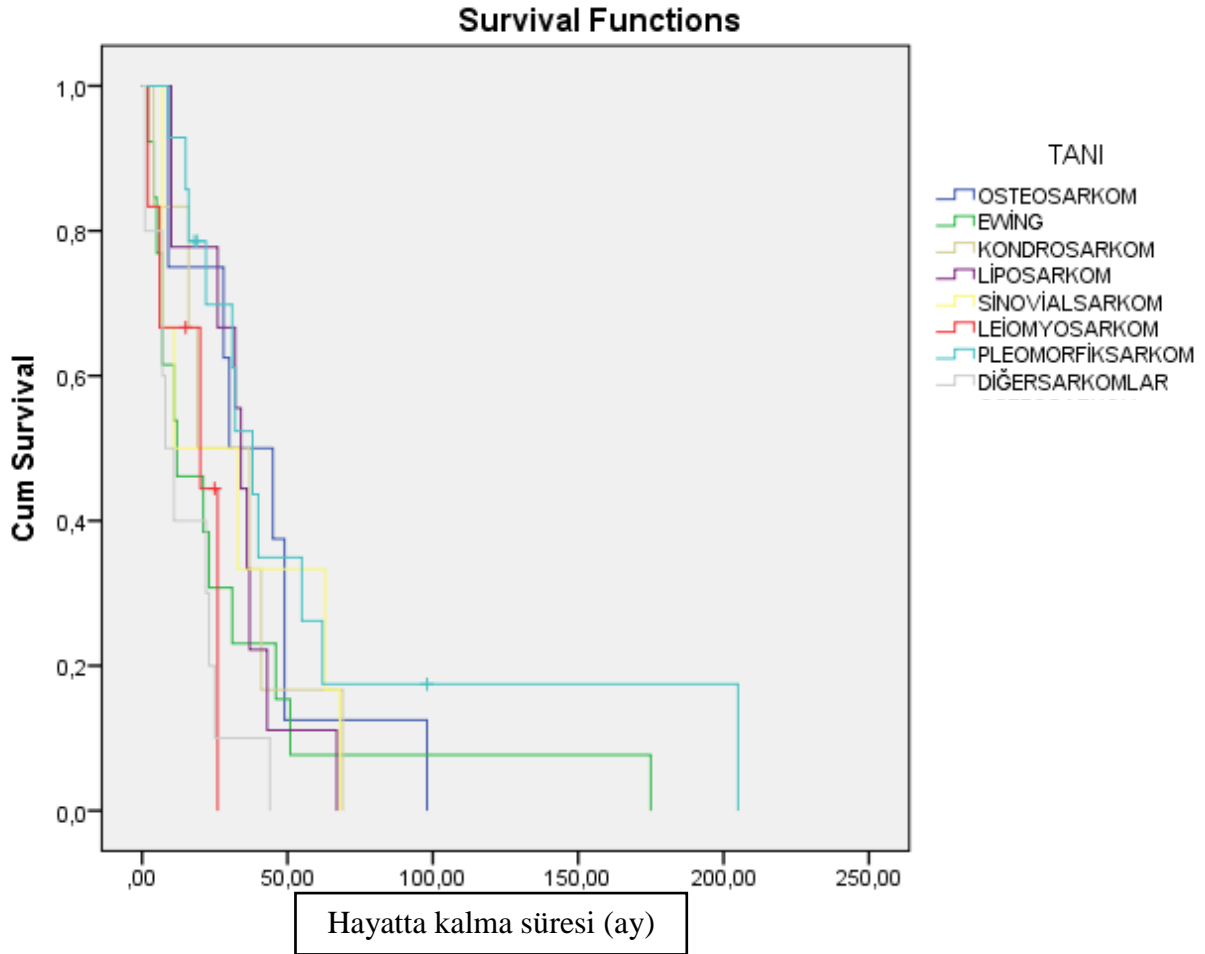
Grup	1. Yıl Mortalitesi (%)	5. Yıl Mortalitesi (%)
Kemik Sarkomu	7.4	44.4
Yumuşak Doku Sarkomu	10.8	51.4

Tablo 4. 10. Tanılara Göre Mortalitenin Dağılımı (1. ve 5. Yıl)

Tanı	1. Yıl (%)	5. Yıl (%)
Osteosarkom	8.3	58.3
Ewing Sarkom	11.5	46.2
Kondrosarkom	0	31.3
Liposarkom	5.3	42.1
Sinovyal Sarkom	0	36.4
Leiomyosarkom	11.1	55.6
Pleomorfik Sarkom	5.0	55.0
Diğer Sarkomlar	33.3	66.7

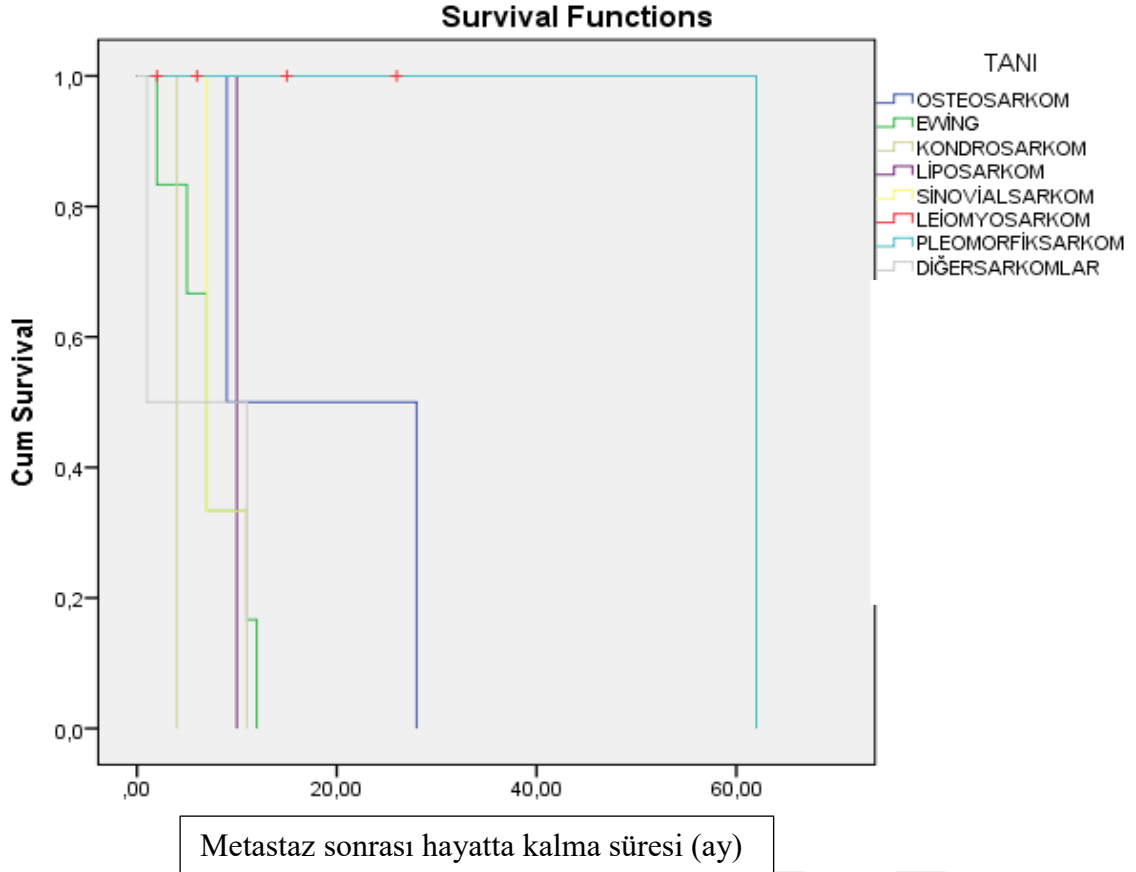
4.7 Sarkom Türlerine Göre Sağlık Analizi

Her bir sarkom türüne göre tanı sonrası hayatta kalma süresinin değiştiği görüldü. Medyan hayatta kalma süresi en uzun olan liposarkomda (34 ay), en kısa olan diğer sarkomlardı (8 ay). Ayrıca osteosarkomda 30 ay, Ewing sarkomda 12, kondrosarkomda 19 ay, sinovyal sarkomda 11 ay, leiomyosarkomda 15 ay ve pleomorfik sarkomda 31 ay olarak saptandı. (Şekil 4.4)



Şekil 4. 4. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanılara göre genel sağlık için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi.

Tüm kemik metastazlı sarkomların, metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi 8 aydır. En uzun metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi osteosarkomda (18.5 ay) olup; en kısa kondrosarkomda (4 ay) olduğu görüldü. Kemik metastazı gelişen hastalarda sağlık süresi anlamlı derecede kısa bulundu. (12.1 ± 13.6 ay; $p < 0.001$). (Şekil 4.5)



Şekil 4. 5. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanılara göre metastaz sonrası sağkalım için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, primer kemik ve yumuşak doku sarkomlarında kemik metastazının sanılandan daha sık görülen ve sağkalımı etkileyen belirleyici bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanında kemik metastazı tüm olguların %20,5'inde saptanmış olup; bu oran kemik sarkomlarında %22,2, yumuşak doku sarkomlarında ise %18,9 olarak bulunmuştur. Kemik metastaz gelişen hastalarda ortalama sağkalım süresinin $12,1 \pm 13,6$ ay olması, metastaz saptanmayan hastalarda ise bu sürenin $39,2 \pm 37,2$ aya ulaşması istatistiksel olarak anlamlı olması ($P < 0,001$), kemik metastazının hastalık seyrinde kırılma noktası oluşturduğunu açıkça göstermektedir. Bu bulgular ışığında, sarkom hastalarında kemik metastazının takip sürecinde, tanıdan itibaren taranması gereken temel bir klinik parametre olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda erkek hasta oranı %60.2 olup kadınlarda %39.8 idi. Burningham ve arkadaşlarının yaptığı 51 tane sarkom epidemiyolojisi çalışmasının değerlendirildiği çalışmada erkeklerde görülme sıklığının kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. [61, 86] Bizim çalışmamızda literatürde bildirilen epidemiyolojik verilerle uyumludur. Ferrari A. ve arkadaşlarının yaptıkları 48012 hastanın dahil edildiği çalışmada erkek hasta oranını kadın hasta oranına kıyasla 1.5 kat daha fazla olarak bildirmişlerdir.[87] Erkeklerde sarkom görülme sıklığının daha fazla olması, hormonal, genetik, mesleki ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[86]

Kemik sarkomu tanılı hastaların yaş ortalaması 32.5 iken, yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların yaş ortalaması 53.7 olarak bulundu, DSÖ sınıflamasında kemik sarkomlarının çoğunun genç yaş grubunda, yumuşak doku sarkomlarının ise erişkin ve ileri yaşlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir.[88] Ogura k. ve arkadaşlarının yaptığı 8228 yumuşak doku sarkomu tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada yaş dağılımında ortalama 58.3 yaş olarak tespit etmişlerdir.[89] Yumuşak doku sarkomlarının ise daha ileri yaşlarda görülmesi, bu tümörlerin genetik mutasyon birikimi ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. [90] Çalışmamızda kemik sarkomlu grubun yaş ortalamasının daha düşük olması literatür ile paralellik göstermektedir. Tüm hastaların ortalama yaşının 44.78 olması, erişkin yaş grubunun baskın olduğu bir kohortu işaret etmektedir. Bu dağılım, özellikle yumuşak doku sarkomlarının ileri yaşlarda daha sık görülmesi nedeniyle beklenen bir durumdur. Bu demografik dağılım, çalışmanın genel sarkom popülasyonunu iyi temsil ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda akciğer metastazı 53 (%41.4) hastada, karaciğer metastazı 6 (%4.7) hastada, beyin ve diğer organ metastazı 4 (%3.1) hastada olduğu görüldü. Vezeridis M. P. ve arkadaşlarının yaptığı 242 sarkomlu hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %38'inde akciğer metastazı olduğunu bildirmişlerdir.[91] Akciğerlerde en fazla metastaz saptanması, sarkomların belirgin hematogen yayılım eğilimi ve akciğer kapiller yatağının dolaşımdaki tümör hücreleri için ilk filtrasyon bariyeri olması ile açıklanmaktadır.[92] Karaciğer ve beyin metastazlarının daha düşük oranda olması, bu organların sarkomlara özgü metastatik tropizminin sınırlı olması ile ilişkili olabilir.[93, 94] Diğer organ metastazlarının düşük sıklıkta izlenmesi, metastaz sürecinin rastlantısal bir dağılımdan ziyade, tümör hücreleri ile hedef organ mikroçevresi arasındaki biyolojik uyumun belirleyici olduğu, selektif bir süreç olduğunu düşündürmektedir.[95, 96] Bu veriler klinik takip protokollerinin belirlenmesi açısından değerlidir; çünkü metastaz taramalarında öncelikli organların doğru seçilmesi, gereksiz radyolojik işlemleri azaltabilir. Bu bulgular, sarkomların izlem protokollerinin ağırlıklı olarak akciğer, karaciğer ve kemik odaklı planlanmasının klinik olarak doğru olduğunu ve uluslararası kılavuzlarla uyumlu olduğunu göstermektedir.[97]

Ogura K. ve arkadaşlarının 3755 hasta ile yaptığı çalışmada sarkom hastalarında kemik metastazı oranlarının %15–30 arasında değiştiği, primer tümör tipine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.[98] Yumuşak doku sarkomlarının %18.9'unda, kemik sarkomlarının ise %22.2'sinde kemik metastazı gelişmiş olması, Errani C. ve arkadaşlarının çalışmasında buldukları kemik ve yumuşak doku kökenli malignitelerde kemik metastazı riskinin yüksek olduğu sonucunu desteklemektedir.[99] Bizim çalışmamızda ise kemik metastazı tüm sarkom hastalarında %20.5 olarak saptanmıştı. Bu durum, kemik dokusunun zengin vasküler yapısı, metastatik hücrelerin kemik mikroçevresinde kolayca tutunabilmesi ile açıklanabilir.[100]

Tanı dağılımına bakıldığında kemik sarkomu tanılı hastaların 12'si (%9.3) osteosarkom, 26'sı (%20.3) Ewing sarkomu, 16'sı (%12.5) kondrosarkom, yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların ise 19'u (%14.9) liposarkom, 11'i (%8.6) sinovyal sarkom, 9'u (%7.1) leiomyosarkom, 20'si (%15.6) pleomorfik sarkom ve 15'i (%11.7) diğer sarkom tanılı hastalar şeklindeydi. Evola, F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteosarkom, tüm primer malign kemik tümörlerinin yaklaşık %35'ini oluştururken, kondrosarkom %30'unu ve Ewing sarkom %16'sını oluşturmaktadır.[101] Xu Y. ve arkadaşlarının 11655 kemik sarkomu tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada %35.5 osteosarkom, %16.2 Ewing sarkom, %28.3 kondrosarkom ve %20 kordama ve diğer kemik tümörlerini tespit etmişler.[102] Küresel olarak, kemik sarkomlarının görülme sıklığı oranları önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bu durum

coğrafi, genetik, çevresel faktörlerdeki ve hasta kayıt sistemlerindeki farklılıklara bağlanabilir. Bizim çalışmamızda farklı sonuçlar elde edilmesi hasta popülasyonunun küçüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ogara K. ve arkadaşlarının 8288 yumuşak doku sarkomu tanılı hastada yaptığı çalışmada liposarkom %30.6, sinovyal sarkom %10.8, leiomyosarkom %9.3, pleomorfik sarkom %24.4 ve diğer sarkomları %24.9 oranında tespit etmişlerdir.[89] Bizim çalışmamızda yumuşak doku sarkomlarının erişkin popülasyonda görülen tipik prevalans oranlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Bu veriler, çalışmamızın yumuşak doku sarkomları açısından popülasyon temsiliyetinin yüksek olduğunu ve analiz sonuçlarının geniş klinik gruplara uyarlanabilirliğini desteklemektedir.

Literatürde, kemik ve yumuşak doku sarkomları gibi nadir tümör gruplarında kemik metastazlarının aksiyel iskelet sistemini, özellikle vertebra ve pelvisi, uzun kemiklere göre daha sık tuttuğu bildirilmektedir.[103, 104] Vincenzi B. ve arkadaşlarının 135 hastayla yaptıkları çalışmada kemik ve yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarında kemik metastazlarının yaklaşık %51'inin vertebrada, %20'sinin pelviste yerleştiğini bildirilmişlerdir. [103] Bizim çalışmamızda her iki sarkom grubunda kemik metastazı olan hastalarda birincil kemik metastazı yerleşimleri en sık pelvise (%10.9), ikinci olarak torakal vertebraya (%9.3) olduğu saptanmıştır. Bu farkın oluşmasında çalışma gruplarımızın sayı bakımından yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Pelvis ve aksiyel iskelet metastazlarının genellikle daha sinsi klinik bulgularla ortaya çıkması bu bölgelerin erken görüntüleme ile detaylı değerlendirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Birincil kemik metastazlarının en sık pelviste yerleşimli olması, pelvis kemiklerinin yüksek oranda kırmızı kemik iliği içermesi, zengin vasküler yapısı ve metastatik hücrelerin tutunmasını kolaylaştıran biyolojik mikroçevresi ile ilişkilendirilmektedir.[105] İkincil kemik metastazlarının en sık vertebrada görülmesi, biyolojik açıdan beklenen bir bulgudur. Vertebra metastazlarının yüksekliği, özellikle torakal bölgedeki venöz pleksus sisteminin (Batson pleksusu) basınç değişikliklerinden bağımsız venöz akımı nedeniyle anatomik ve fizyolojik olarak tümör hücrelerinin kemik dokusunda kolayca yerleşebilmesi ile açıklanmıştır.[106] Birincil ve ikincil kemik metastaz bölgelerinin farklılık göstermesi, hastalığın ilerleyen evrelerinde tümör hücrelerinin farklı mikroçevrelere uyum sağlayabilme kapasitesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca tedavi süreçlerinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin birincil metastaz bölgelerindeki hastalığı baskılaması, ikincil metastazların ise daha dirençli bölgelerde ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir.[96, 107]

Çalışmamızda tanıdan birincil kemik metastazı gelişimine kadar geçen ortalama süre 18.8 ay olarak saptanmıştır. Heesen P. ve arkadaşlarının 300 hastayla yaptıkları çalışmada

ortalama 20,9 aylık takip süresinden sonra metastaz geliştiğini bildirmişlerdir. [108] Yoshikawa H. ve arkadaşları 277 hasta ile yaptıkları çalışmada kemik metastazını ortalama 18,6 ay içinde gördüklerini bildirmişlerdir.[104] Bu durum sarkomların çoğunda metastatik davranışın tanıdan sonraki ilk iki yıl içinde belirginleştiğini göstermektedir. Buna karşılık ikincil kemik metastazı gelişimine kadar geçen ortalama sürenin 56.6 ay olması, sarkomların uzun süreli ve tekrarlayıcı bir klinik seyir gösterebildiğini ortaya koymaktadır. İkincil metastazların daha geç dönemde ortaya çıkması biyolojik olarak sarkomların doğal seyri ile ilişkili olduğu kadar, uygulanan cerrahi ve medikal tedavilerinin başarısıyla da ilgilidir. Çalışmamızdaki gibi uzun dönem takipler bu tür metastazların tespit edilmesini mümkün kılmaktadır. Billingsley ve arkadaşlarının 3149 hastada yaptıkları çalışmada sarkomlarda metastazların büyük kısmının tanıdan sonraki ilk birkaç yıl içinde ortaya çıktığı, ancak geç metastazların da görülebildiği bildirilmiştir.[109] Bu süreler, sarkomların histolojik alt tipine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle Ewing sarkomlarında metastaz gelişimi daha erken dönemde gözlenirken, osteosarkomlarda bu sürenin daha uzun olduğu görülmüştür. [110, 111] Bu fark, tümörlerin biyolojik davranış özellikleriyle açıklanabilir. Ewing sarkomunda metastazın daha erken dönemde ortaya çıkması hızlı proliferasyon gösteren küçük yuvarlak hücreli bir tümör olması ile açıklanabilirken, osteosarkomlarda metastaz gelişiminin daha geç olması ise daha diferansiye tümör yapısı ve tedaviye görece daha iyi yanıtla açıklanabilir. [112] Bu bulgular, sarkom hastalarının kısa ve uzun dönem takiplerinin eşit derecede önemli olduğunu ve takip protokollerinin yalnızca ilk birkaç yıla sınırlı kalmaması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde, genel sağkalım oranı %43,8 olarak saptanmış; bu oran kemik sarkomlu hastalarda %50, yumuşak doku sarkomlu hastalarda ise %39,2 olarak bulunmuştur. Gözlenen yüksek mortalite oranları, sarkomların bilinen agresif biyolojik davranışı ve yüksek metastatik potansiyeli ile uyumludur. [86] Literatürde hem kemik hemde yumuşak doku sarkomlarının tanı anında veya hastalığın seyri sırasında yüksek mortalite riski taşıdığı ve prognozun büyük ölçüde tümör evresi, histolojik alt tip ve metastaz varlığına bağlı olduğu bildirilmektedir.[86, 88, 113]

Çalışmamızda kemik metastazı geliştikten sonra en uzun medyan genel sağkalım, osteosarkom tanıli hastalarda 18,5 ay olarak bulunmuştu. Reich M. ve arkadaşlarının 262 metastatik osteosarkomlu hastayı içeren çalışmasında ise metastaz sonrası medyan genel sağkalımın yaklaşık 21,5 ay olduğunu rapor etmişlerdir.[114] Çalışmamızda kemik metastazı saptanan hastalarda medyan sağkalım süresinin 12,1 ay olarak bulunması, sarkomlarda metastatik hastalığın kemik tutulumu varlığında prognozu belirgin biçimde kötüleştirdiğini

göstermektedir. Reich ve arkadaşlarının çalışmasının tüm metastatik osteosarkom olgularını kapsamaya karşın, çalışmamızın yalnızca kemik metastazı bulunan osteosarkom hastalarını içermesi, kemik metastazına özgü sağkalımın daha kısa olabileceğini ve bu durumun olumsuz prognostik etkisini desteklemektedir.

Sarkom türlerine göre 1. ve 5. yıl sağkalım oranları kemik sarkomlarında sırasıyla %92.6 ve 55.6, yumuşak doku sarkomlarında sırasıyla %89,2 ve %48.6 olarak çalışmamızda saptanmıştır. Stiller CA ve arkadaşları yaptıkları 45.568 hastayı içeren çalışmada, bir yıllık sağkalım oranlarını yumuşak doku sarkomları için %77,1 ve kemik sarkomları için %83,9 olarak; beş yıllık sağkalım oranlarını ise yumuşak doku sarkomları için %57,8 ve kemik sarkomları için %61,6 olarak bildirilmiştir.[115] Trautmann ve arkadaşlarının yaptıkları 2139 hastanın dahil edildiği çalışmada 1 ve 5 yıllık göreceli sağkalım oranları, kemik sarkomu için sırasıyla %91.8 ve %52.9, yumuşak doku sarkomu için ise sırasıyla %87,8 ve %66,4, olarak saptamışlardır.[116] Çalışmamızdaki sağkalım oranları, farklı popülasyon ve metodolojilerle yapılmış önceki çalışmaların genel eğilimleri ile tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranı en yüksek kondrosarkomlarda %68.7 olarak bulundu. Kondrosarkomun prognozu oldukça değişkendir. Tümör derecesine ve alt tipine bağlıdır. Tümör derecesi arttıkça sağkalımın kötüleştiği bildirilmiştir.[117] Başlangıçta metastaz varlığı, tüm sarkom türlerinde sağkalımın bağımsız bir belirleyicisidir. Wang Z. ve arkadaşları metastazı olan kondrosarkom tanılı 264 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 5 yıllık sağkalım oranını %28 olarak bildirmişlerdir.[118] Bizim çalışmamızda derece ayırımı yapılmadan sağkalım oranları hesaplanmış olup literatürdeki verilerle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda kemik metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 12,1 ay iken, metastazı olmayan hastalarda bu sürenin 43,5 ay olması, kemik metastazının sağkalım üzerinde belirgin ve olumsuz bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bourcier ve arkadaşlarının yaptıkları 6043 hastayı içeren çalışmada metastatik sarkom olan hastalarda medyan sağkalım süresini 12–15 ay olarak bildirmişlerdir.[119] Bu bulgu çalışmamızla uyumludur. Literatürde metastatik osteosarkomlarda ve yumuşak doku sarkomlarında sağkalımın belirgin biçimde azaldığı ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %30'un altına düştüğü rapor edilmiştir [120, 121] Bu bağlamda, çalışmamız mevcut literatürü desteklemekte ve erken dönemde metastazın saptanmasının önemini ortaya koymaktadır. Lochner C. ve arkadaşları yumuşak doku sarkomlu 212 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada metastaz sonrası medyan sağkalımın yaklaşık 24 ay olduğunu bildirmiştir; metastazın prognozu belirgin kötüleştiğini vurgulamışlardır.[122] Sağkalım eğrileri incelenmesi, kemik metastazı bulunan hastalarda

sağkalımın, metastazı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha kötü olduğunu göstermekte olup, kemik metastazlarının hem ağrı hem de fonksiyon kaybı gibi yaşam kalitesini düşüren sonuçlara yol açmasının ötesinde tümör yükünü arttırarak sistemik hastalığı ağırlaştırdığını ve sağkalımı azalttığı görülmektedir.[77]

Çalışmamızdaki hastalara uygulanan tedavi kararları multidisipliner tümör konseyleri tarafından alınmasına rağmen, tedavi protokollerindeki heterojenliğin sonuçlara etkisinin tam olarak analiz edilememiş olması; neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulamalarının farklı zamanlarda değişen protokoller üzerinden yürütülmüş olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu durumun sağkalım verileri üzerinde değişken bir etki yaratabileceği unutulmamalıdır. Kane J. ve arkadaşlarının yaptıkları 48 vakanın değerlendirildiği çalışmada tedavi modalitelerindeki farklılıklar ve teknolojik gelişmelerin sonuçları etkilemesi nedeniyle sonuçları objektif değerlendirmedeki zorluğu göstermişlerdir.[123] Buna rağmen uzun takip süresi ve sistematik veri analizi, elde edilen sonuçların güvenilirliğini desteklemektedir.

Metastazların radyolojik ve patolojik doğrulama ile kesinleştirilmesi, çalışmamızın metodolojik gücünü artıran önemli bir faktördür. Özellikle metastaz şüphesi olan lezyonların MRG ve biyopsi ile doğrulama yapılması, yanlış pozitif sonuç riskini azaltmıştır. Ancak kranial bölgenin değerlendirme dışı bırakılması, gerçek metastaz yükünün kısmen düşük tahmin edilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda retrospektif bir metodoloji kullanılması, veri bütünlüğü, kayıt eksiklikleri ve tanı-tedavi standardizasyonundaki zaman içerisinde oluşabilecek değişiklikler nedeniyle belirli sınırlılıklar içermektedir. Nagano A. ve arkadaşlarının Japonya Kemik Tümörü Kayıt Sistemi'nden elde edilen verileri kullanarak 330 hasta ile yaptıkları çalışmada da kemoterapi doz ve yoğunluğuyla ilgili ayrıntı eksikliği, takip süresinin kısa olması gibi metodolojik sınırlılıklar ve retrospektif sarkom çalışmalarının benzer sınırlılıklar içerdiği veri heterojenliğinin doğal bir sonuç olduğunu bildirmişlerdir.[124, 125]

6. SONUÇ

Bu çalışma primer kemik ve yumuşak doku sarkomlarında kemik metastazlarının klinik önemini, metastatik dağılım özelliklerini ve sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, sarkom hastalarının izleminde kemik metastazlarına yönelik farkındalığın artırılması, riskli hasta gruplarının daha yakından takip edilmesi ve görüntüleme stratejilerinin buna göre planlanması gerektiğini göstermektedir. Bunun yanında birincil ve ikincil kemik metastazlarının farklı anatomik paternler göstermesi, takip sürecinde tüm iskelet sisteminin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Gelecekte çok merkezli ve daha geniş hasta serilerini içeren çalışmaların yapılması, sarkom hastalarında kemik metastazlarının erken tanısı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. TÜİK, *Ölüm Nedeni İstatistikleri*. 2017.
2. WHO, *Cancer Key Facts*. 2021.
3. Hernandez, R.K., et al., *Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States*. BMC cancer, 2018. **18**: p. 1-11.
4. Cortes, E.P., et al., *Doxorubicin in Disseminated*. Jama, 1972. **221**(10): p. 1132-1138.
5. Enneking, W.F., *An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 2000. **374**: p. 115-124.
6. Sluga, M., et al., *Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 1999. **358**: p. 120-127.
7. Yüçetürk, G., et al., *Prevalence of bone and soft tissue tumors*. Acta Orthop Traumatol Turc, 2011. **45**(3): p. 135-43.
8. Abernethy, J., *Surgical observations containing a classification of tumours, with cases to illustrate the history of each species : an account of diseases which strikingly resemble the venereal disease : and various cases illustrative of different surgical subjects*. Surgical observations, 1804. **1**: p. 263.
9. Virchow, R., *Die krankhaften Geschwülste: 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin*. Vol. 2. 1864: Hirschwald.
10. Coventry, M.B. and D.C. Dahlin, *Osteogenic sarcoma; a critical analysis of 430 cases*. J Bone Joint Surg Am, 1957. **39-a**(4): p. 741-57; discussion, 757-8.
11. James, D.H., Jr. and P. George, *VINCRISTINE IN CHILDREN WITH MALIGNANT SOLID TUMORS*. J Pediatr, 1964. **64**: p. 534-41.
12. Samuels, M. and C. Howe, *Cyclophosphamide in the management of Ewing's sarcoma*. Cancer, 1967. **20**(6): p. 961-966.
13. Parrish, F.F., *Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts*. J Bone Joint Surg Am, 1966. **48**(5): p. 968-90.
14. Hudson, T., et al., *Angiography in the management of musculoskeletal tumors*. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1975. **141**(1): p. 11-21.
15. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system*. The British journal of radiology, 1973. **46**(552): p. 1016-1022.

16. Ambrose, J., *Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application*. The British journal of radiology, 1973. **46**(552): p. 1023-1047.
17. Subramanian, G. and J. McAfee, *A New Complex of ^{99m}Tc for Skeletal Imaging*. Radiology, 1971. **99**(1): p. 192-196.
18. Enneking, W. and P. Shirley, *Resection-arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions about the knee using an intramedullary rod and local bone grafts*. JBJS, 1977. **59**(2): p. 223-236.
19. Enneking, W.F., *History of orthopedic oncology in the United States: progress from the past, prospects for the future*. Pediatric and Adolescent Osteosarcoma, 2010: p. 529-571.
20. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *The Classic: A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 2003. **415**: p. 4-18.
21. James D. Brierley, M.K.G., Christian Wittekind *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. 8th ed. 2017: Wiley-Blackwel. 272.
22. Trojani, M., et al., *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system*. Int J Cancer, 1984. 33(1): p. 37-42.
23. Cates, J.M., *The AJCC 8th edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: a cohort study of the SEER database*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2018. **16**(2): p. 144-152.
24. WHO Classification of Tumours, t.E., *Soft Tissue and Bone Tumours*

WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020. **Volume 3**.

25. Sbaraglia, M., E. Bellan, and A.P. Dei Tos, *The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives*. Pathologica, 2020. **113**(2): p. 70.
26. MERGEN, E., *Ortopedi ve Travmatoloji*. Antip A.Ş. Tıp kitapları ve bilimsel yayınları, 2004.
27. Varma, D.G., *Imaging of soft-tissue sarcomas*. Current Oncology Reports, 2000. **2**: p. 487-490.
28. Ramakrishnan, K., et al., *Imaging of soft tissue sarcomas of the extremities with radiologic-pathologic correlation*. Current Problems in Diagnostic Radiology, 2022. **51**(6): p. 868-877.

29. Vibhakar, A.M., et al., *Imaging update on soft tissue sarcoma*. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2021. **22**: p. 101568.
30. Crombé, A., et al., *Soft-tissue sarcoma in adults: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithms*. Diagnostic and Interventional Imaging, 2023. **104**(5): p. 207-220.
31. Gómez, M.P.A., et al. *The role of ultrasound in the diagnosis of soft tissue tumors*. in *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2020. Thieme Medical Publishers.
32. De La Hoz Polo, M., et al., *Surgical considerations when reporting MRI studies of soft tissue sarcoma of the limbs*. Skeletal Radiol, 2017. **46**(12): p. 1667-1678.
33. Uslu, H., M.T. Tatoğlu, and E. İbişoğlu, *Yumuşak doku sarkomlarında F18 FDG PET/BT kullanımı*.
34. Holzapfel, K., et al., *Local staging of soft-tissue sarcoma: Emphasis on assessment of neurovascular encasement—Value of MR imaging in 174 confirmed cases*. Radiology, 2015. **275**(2): p. 501-509.
35. Temple, H.T. and C.J. Bashore. *Staging of bone neoplasms: an orthopedic oncologist's perspective*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
36. Freebody, J., E.A. Wegner, and M.A. Rossleigh, *2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in paediatric oncology*. World journal of radiology, 2014. **6**(10): p. 741.
37. Costelloe, C.M., H.H. Chuang, and J.E. Madewell, *FDG PET/CT of primary bone tumors*. American Journal of Roentgenology, 2014. **202**(6): p. W521-W531.
38. Eary, J.F., et al., *Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome*. Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(12): p. 1973-1979.
39. Malawer, M.M. and A. Sternheim, *Overview of Musculoskeletal Tumors and Preoperative Evaluation*. Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology, 2015.
40. Mankin, H.J., T.A. Lange, and S. Spanier, *The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors*. JBJS, 1982. **64**(8): p. 1121-1127.
41. Mankin, H.J., C.J. Mankin, and M.A. Simon, *The hazards of the biopsy, revisited. For the members of the Musculoskeletal Tumor Society*. JBJS, 1996. **78**(5): p. 656-63.
42. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 1980. **153**: p. 106-120.

43. Bowden, L. and R.J. Booher, *The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma*. Surgery, 1958. **44**(6): p. 963-977.
44. Robert, K., Heck, J. & Patrick, C. T., , *General Principles of Tumors.*, 2021. **Elsevier**, pp. **890-956**.
45. Redner, A., *Manual of pediatric hematology and oncology*, ed. P. Lanzkowsky. 2005: Elsevier.
46. İlhan, İ.E., Osteosarkom.. . *Pediatric Onkoloji*. . 2009. pp. 981-994.
47. Malawer, M.M. and A. Sternheim, *Overview of Musculoskeletal Tumors and Preoperative Evaluation*. Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology 2014, Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
48. Bielack, S.S., et al., *Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(3): p. 776-790.
49. Link, M.P., Gebhardt, M. C. & Meyers, P. A., , *Osteosarkoma*. Principles and Practice of Pediatric Oncology, ed. P.A. Pizzo and D.G. Poplack. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
50. Longhi, A., et al., *Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art*. Cancer treatment reviews, 2006. **32**(6): p. 423-436.
51. Meyers, P.A., et al., *Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(9): p. 2004-2011.
52. Nielsen, G.P., Rosenberg, A. E. & Deshpande, V., *Malignant Bone Forming Tumors*. Diagnostic Pathology. Bone., ed. G. P. Nielsen & A. E. Rosenberg. 2013. pp. 1-47.
53. Mavrogenis, A.F., et al., *Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 patients*. Journal of surgical oncology, 2012. **105**(6): p. 570-576.
54. Mirra, J.M., *Bone Tumors: Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations..* Malignant tumors.. ed. P.P.R.H.G. J. M. Mirra. 1989. pp. 248-389.
55. Heck, R.K. and P. Toy, *Malignant tumors of bone*. Terry Canale S, Beaty JH. Campbell's operative orthopedics. 11th ed. Philadelphia: Mosby, 2008: p. 901-38.
56. Erol, B., et al., *Çocuklarda kas-iskelet sistemi tü m. rleri*. Çocuk Ortopedisi. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık, İstanbul, 2012: p. 243-280.
57. Grünewald, T.G.P., et al., *Ewing sarcoma*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 5.

58. Greenspan, A., G. Jundt, and W. Remagen, *Differential diagnosis in orthopaedic oncology*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
59. Weinschenk, R.C., W.-L. Wang, and V.O. Lewis, *Chondrosarcoma*. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2021. **29**(13): p. 553-562.
60. Clark, M.A., et al., *Soft-Tissue Sarcomas in Adults*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(7): p. 701-711.
61. Corey, R.M., K. Swett, and W.G. Ward, *Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report*. Cancer Med, 2014. **3**(5): p. 1404-15.
62. Svarvar, C., et al., *Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group*. Cancer, 2007. **109**(2): p. 282-291.
63. Knösel, T., et al., *TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t (X; 18): analysis of 319 cases*. European Journal of Cancer, 2010. **46**(6): p. 1170-1176.
64. Grobmyer, S.R., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations*. Journal of surgical oncology, 2008. **97**(4): p. 340-349.
65. Wilson, A., et al., *Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy*. European Journal of Cancer, 1994. **30**(6): p. 746-751.
66. DeLaney, T.F., et al., *Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2007. **67**(5): p. 1460-1469.
67. Greto, D., et al., *Neoadjuvant treatment of soft tissue sarcoma*. La radiologia medica, 2014. **119**(3): p. 195-200.
68. Gerrand, C.H. and K. Rankin, *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial*, in *Classic Papers in Orthopaedics*. 2013, Springer. p. 485-486.
69. Manir, K.S., et al., *Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcoma: a 5 years institutional experience with Cobalt 60-based high-dose-rate brachytherapy system*. Journal of Contemporary Brachytherapy, 2018. **10**(5): p. 431-438.
70. Yang, J.C., et al., *Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity*. Journal of clinical oncology, 1998. **16**(1): p. 197-203.

71. Casper, E.S., et al., *Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma*. *Cancer*, 1994. **73**(6): p. 1644-1651.
72. Crowther, D., *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data*. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. 1997.
73. Le Cesne, A., et al., *Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials*. *Annals of Oncology*, 2014. **25**(12): p. 2425-2432.
74. Majidpoor, J. and K. Mortezaee, *Steps in metastasis: an updated review*. *Med Oncol*, 2021. **38**(1): p. 3.
75. Zarychta, E. and B. Ruzkowska-Ciastek, *Cooperation between Angiogenesis, Vasculogenesis, Chemotaxis, and Coagulation in Breast Cancer Metastases Development: Pathophysiological Point of View*. *Biomedicines*, 2022. **10**(2).
76. Lan, H., et al., *Beyond boundaries: unraveling innovative approaches to combat bone-metastatic cancers*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. **14**: p. 1260491.
77. Weilbaecher, K.N., T.A. Guise, and L.K. McCauley, *Cancer to bone: a fatal attraction*. *Nat Rev Cancer*, 2011. **11**(6): p. 411-25.
78. Nakajima, K., et al., *Galectin-3 in bone tumor microenvironment: a beacon for individual skeletal metastasis management*. *Cancer Metastasis Rev*, 2016. **35**(2): p. 333-46.
79. Isoda, T., et al., *Influence of the Different Primary Cancers and Different Types of Bone Metastasis on the Lesion-based Artificial Neural Network Value Calculated by a Computer-aided Diagnostic System, BONENAVI, on Bone Scintigraphy Images*. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2017. **5**(1): p. 49-55.
80. Coleman, R.E., *Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies*. *Cancer Treat Rev*, 2001. **27**(3): p. 165-76.
81. Keller, E.T., et al., *Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone*. *Cancer Metastasis Rev*, 2001. **20**(3-4): p. 333-49.
82. Yang, X. and G. Karsenty, *Transcription factors in bone: developmental and pathological aspects*. *Trends Mol Med*, 2002. **8**(7): p. 340-5.
83. Selvaggi, G. and G.V. Scagliotti, *Management of bone metastases in cancer: a review*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. **56**(3): p. 365-78.
84. Mandal, C.C., *Osteolytic metastasis in breast cancer: effective prevention strategies*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020. **20**(9): p. 797-811.

85. Sun, P., M. Wang, and G.Y. Yin, *Endogenous parathyroid hormone (PTH) signals through osteoblasts via RANKL during fracture healing to affect osteoclasts*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020. **525**(4): p. 850-856.
86. Burningham, Z., et al., *The epidemiology of sarcoma*. *Clin Sarcoma Res*, 2012. **2**(1): p. 14.
87. Ferrari, A., et al., *Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **57**(6): p. 943-9.
88. Fletcher, C., et al., *WHO classification of tumours of soft tissue and bone: WHO classification of tumours, vol. 5*. 2013: World Health Organization.
89. Ogura, K., T. Higashi, and A. Kawai, *Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan*. *J Orthop Sci*, 2017. **22**(4): p. 755-764.
90. Güven MF, ve ark. Yumuşak doku sarkomlarında metastaz paternleri ve sağkalım. *TOTBİD Dergisi*. 2019;18(4):312–321.
91. Vezeridis, M.P., R. Moore, and C.P. Karakousis, *Metastatic Patterns in Soft-Tissue Sarcomas*. *Archives of Surgery*, 1983. **118**(8): p. 915-918.
92. Weiss, L., *Metastatic inefficiency*. *Adv Cancer Res*, 1990. **54**: p. 159-211.
93. Gonzalez, M.R., et al., *Brain Metastases in Patients With Soft-Tissue Sarcomas: Management and Survival-A SEER Population-Based Cohort Study*. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2021. **5**(10).
94. van der Graaf, W.T., et al., *Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **379**(9829): p. 1879-86.
95. Nguyen, D.X., P.D. Bos, and J. Massagué, *Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(4): p. 274-84.
96. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited*. *Nat Rev Cancer*, 2003. **3**(6): p. 453-8.
97. Sarcomas., N.C.P.G.i.O.B.a.S.T. and N.C.C. Network.
98. Ogura, K., et al., *Statistics of bone sarcoma in Japan: report from the population-based cancer registry in Japan*. *Int J Clin Oncol*, 2024. **29**(9): p. 1209-1219.
99. Errani, C., et al., *Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017. **27**(2): p. 205-211.

100. Roodman, G.D., *Mechanisms of bone metastasis*. N Engl J Med, 2004. **350**(16): p. 1655-64.
101. Evola, F.R., et al., *Biomarkers of Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Ewing Sarcoma*. Front Pharmacol, 2017. **8**: p. 150.
102. Xu, Y., et al., *Twenty-year outcome of prevalence, incidence, mortality and survival rate in patients with malignant bone tumors*. International Journal of Cancer, 2024. **154**(2): p. 226-240.
103. Vincenzi, B., et al., *Bone metastases in soft tissue sarcoma: a survey of natural history, prognostic value and treatment options*. Clin Sarcoma Res, 2013. **3**(1): p. 6.
104. Yoshikawa, H., et al., *Skeletal metastases from soft-tissue sarcomas. Incidence, patterns, and radiological features*. J Bone Joint Surg Br, 1997. **79**(4): p. 548-52.
105. Hage, W.D., A.J. Aboulafia, and D.M. Aboulafia, *Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease*. Orthop Clin North Am, 2000. **31**(4): p. 515-28, vii.
106. Stringer, M.D., et al., *The vertebral venous plexuses: the internal veins are muscular and external veins have valves*. Clin Anat, 2012. **25**(5): p. 609-18.
107. Chaffer, C.L. and R.A. Weinberg, *A perspective on cancer cell metastasis*. Science, 2011. **331**(6024): p. 1559-64.
108. Heesen, P., et al., *Triangulating Timing, Tropism and Burden of Sarcoma Metastases: Toward Precision Surveillance and Therapy in a Real-World-Time Cohort*. Cancers, 2025. **17**(18): p. 2944.
109. Billingsley, K.G., et al., *Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival*. Ann Surg, 1999. **229**(5): p. 602-10; discussion 610-2.
110. Paulussen M, e.a., *Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Practice Guidelines*. . Ann Oncol., 2022(33(9)): p. 921–931.
111. Meyers PA, e.a., *Osteosarcoma: current treatment and a collaborative approach*. . J Clin Oncol. , 2010(28(9)): p. 1309–1315.
112. Isakoff, M.S., et al., *Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success*. Journal of clinical oncology, 2015. **33**(27): p. 3029-3035.
113. Stiller, C.A., et al., *Survival of adults with cancers of bone or soft tissue in Europe- Report from the EURO CARE-5 study*. Cancer Epidemiol, 2018. **56**: p. 146-153.
114. Reich, M., et al., *Metastatic osteosarcoma, patterns of care and outcomes of patients in a real-life national setting over a decade*. Int J Cancer, 2026. **158**(3): p. 728-737.

115. Stiller, C.A., et al., *Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project*. Eur J Cancer, 2013. **49**(3): p. 684-95.
116. Trautmann, F., M. Schuler, and J. Schmitt, *Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care: Estimation of incidence, prevalence and survival for health services research*. Cancer Epidemiol, 2015. **39**(3): p. 440-6.
117. van Praag Veroniek, V.M., et al., *Incidence, outcomes and prognostic factors during 25 years of treatment of chondrosarcomas*. Surg Oncol, 2018. **27**(3): p. 402-408.
118. Wang, Z., et al., *Predictors of the survival of patients with chondrosarcoma of bone and metastatic disease at diagnosis*. J Cancer, 2019. **10**(11): p. 2457-2463.
119. Bourcier, K., et al., *Outcome of Patients with Soft-Tissue Sarcomas: An Age-Specific Conditional Survival Analysis*. The Oncologist, 2019. **24**(7): p. e559-e564.
120. Picci, P., *Osteosarcoma (osteogenic sarcoma)*. Orphanet journal of rare diseases, 2007. **2**(1): p. 6.
121. Weeden, S., et al., *The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma*. European Journal of Cancer, 2001. **37**(1): p. 39-46.
122. Lochner, J., et al., *Prognosis of Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma: Advances in Recent Years*. Oncol Res Treat, 2020. **43**(11): p. 613-619.
123. Kane, J.M., et al., *The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases*. Sarcoma, 2002. **6**(2): p. 69-73.
124. Mendoza, H., A. Nosov, and N. Pandit-Taskar, *Molecular imaging of sarcomas with FDG PET*. Skeletal Radiol, 2023. **52**(3): p. 461-475.
125. Nagano, A., et al., *The 'other' bone sarcomas in Japan: a retrospective study of primary bone sarcomas other than osteosarcoma, Ewing sarcoma and chondrosarcoma, using data from the Bone Tumor Registry in Japan*. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2021. **51**(9): p. 1430-1436.