



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**YUMUŞAK DOKU LEİOMYOSARKOMU TANILI OLGULARIN İN SİTU
HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE EBER ANALİZİ VE KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

YUMUŞAK DOKU LEİOMYOSARKOMU TANILI OLGULARIN İN SİTU
HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE EBER ANALİZİ VE KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
3. Derecelendirme Yöntemi.....	3
4. Leiomyosarkom.....	4
4.1. Lokalizasyon.....	4
4.2. Klinik Özellikleri.....	5
4.3. Epidemiyoloji.....	5
4.4. Etiyoloji.....	6
4.5. Patogenez.....	6
4.6. Makroskopik Görünüm.....	8
4.7. Histopatoloji.....	9
4.8. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	13
4.9. Tanısal Kriterler ve Ayırıcı Tanı.....	15
4.10. Prognoz ve Tedavi.....	19
5. Epstein-Barr Virüsü ile İlişkili Düz Kas Tümörü.....	20
5.1. Lokalizasyon.....	21
5.2. Klinik Özellikleri.....	21
5.3. Epidemiyoloji.....	22
5.4. Etiyoloji.....	23
5.5. Patogenez.....	23
5.6. Makroskopik Görünüm.....	23
5.7. Histopatoloji.....	24
5.8. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	24
5.9. Tanısal Moleküler Patoloji.....	24

5.10.	Prognoz ve Tedavi.....	26
6.	İnflamatuvar Leiomyosarkom.....	26
6.1.	Lokalizasyon.....	27
6.2.	Klinik Özellikleri.....	27
6.3.	Epidemiyoloji.....	27
6.4.	Patogenez.....	27
6.5.	Makroskopik Görünüm.....	28
6.6.	Histopatoloji.....	28
6.7.	İmmünohistokimyasal Bulgular.....	29
6.8.	Prognoz ve Tedavi.....	29
7.	Leiomyosarkomun Histolojik Varyantları.....	29
	Gereç ve Yöntem.....	31
1.	Olguların Seçimi.....	31
2.	İn Situ Hibridizasyon Yöntemi ve Sonuçların Değerlendirilmesi.....	32
3.	Olguların Gruplandırılması.....	33
4.	İstatistiksel Değerlendirme.....	34
	Bulgular.....	35
1.	Genel Bulgular.....	35
2.	Histopatolojik Bulgular.....	37
3.	Klinik Bulgular.....	39
4.	Tümör Boyutu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	41
5.	Tümör Lokalizasyonu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	43
6.	Nüks Gelişimi ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	43
7.	Cerrahi Sonrası Tedavi Durumu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	44
8.	Sağkalım ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	45
9.	Olguların EBER Analizinin Değerlendirilmesi.....	47

Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	56
Teşekkür.....	67
zgemiş.....	68

ÖZET

Leiomyosarkom (LMS), özellikle erişkinlerde en sık görülen yumuşak doku sarkomlarından birisidir. Yaklaşık yarısı retroperiton veya karın içi bölgelerde olmak üzere vücudun farklı yerlerinde görülür. Primer bölgeye bağlı olarak farklı prognoz ve biyolojik özellikler gösterebilir. Bu tümörlerde birçok klinik ve patolojik prognostik faktör tanımlanmıştır. Birçok çalışmada tanımlanan prognostik faktörler arasında yaş, tümör boyutu, lokalizasyon, nekroz ve mitotik aktivite yer almaktadır.

Son dönemde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılında ayrı bir başlık altında sınıflandırmaya aldığı Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili düz kas tümörü antitesi ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Bu tümörde tanısal bir test, EBV tarafından kodlanmış küçük RNA'nın (EBER) tümör hücre çekirdeklerini vurgulayan in situ hibridizasyon ile gösterilmesidir.

Bu çalışmanın amacı, yumuşak doku LMS'si tanısı almış olgu serimizde klinikopatolojik özelliklerin ilgili prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmak ve in situ hibridizasyon yöntemi ile olası EBER varlığını tespit edebilmektir. Böylece, zamanında LMS tanısı almış vakaların bu yeni antiteye dahil edilebilme durumu tartışılacaktır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2022 yılları arasında yumuşak doku LMS'si tanısı almış 54 vaka retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyeti, tümör derecesi ve boyutu, tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı ve nekroz varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, tedavi durumu, nüks ve uzak metastaz gelişimi ile birlikte sağkalım süreleri birbiriyle karşılaştırılarak verilerin istatistiksel analizleri değerlendirildi. Büyük tümör boyutu ve artmış tümör derecesinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca parafin blokları elimizde mevcut olan 29 olguya in situ hibridizasyon yöntemi ile EBER analizi yapılmış olup hiçbirinde pozitiflik tespit edilmedi.

Çalışmamıza dahil edilen yumuşak doku LMS'si olgularının genel özelliklerinin ve rutin prognostik faktörlerin dağılımının genelde literatürle

uyumlu olmasına karşın, uzun süreli ve geniş hasta serilerini içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Leiomyosarkom (LMS), yumuşak doku, Epstein-Barr virüsü (EBV), EBV tarafından kodlanmış küçük RNA (EBER), in situ hibridizasyon.

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of EBER Analysis and Clinicopathologic Features of Soft Tissue Leiomyosarcoma Cases with In Situ Hybridization Method

Leiomyosarcoma (LMS) is one of the most common soft tissue sarcomas, especially in adults. It occurs in different parts of the body, about half in the retroperitoneum or intra-abdominal regions. Depending on the primary site, it may show different prognosis and biological characteristics. Many clinical and pathological prognostic factors have been identified in these tumors. Prognostic factors identified in many studies include age, tumor size, localization, necrosis and mitotic activity.

Recently, research has been conducted on the Epstein-Barr virus (EBV)-associated smooth muscle tumor entity, which the World Health Organization (WHO) classified under a separate heading in 2020. A diagnostic test in this tumor is the demonstration of EBV-encoded small RNA (EBER) by in situ hybridization highlighting tumor cell nuclei.

The aim of this study was to investigate the relationship between clinicopathological features and relevant prognostic factors in our case series diagnosed with soft tissue LMS and to detect the possible presence of EBER by in situ hybridization. Thus, the inclusion of cases with a timely diagnosis of LMS in this new entity will be discussed.

We retrospectively analyzed 54 cases diagnosed as soft tissue LMS between 2004 and 2022 in the Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Uludag University, Bursa. Age, gender, tumor grade and size, tumor localization, number of mitoses and presence of necrosis, surgical margin positivity, treatment status, recurrence and distant metastasis development and survival times were compared with each other and statistical analysis of the data were evaluated. The effect of large tumor size and increased tumor grade on survival was statistically significant. In addition, EBER analysis was

performed by in situ hybridization method in 29 cases whose paraffin blocks were available and positivity was not detected in any of them.

Although the general characteristics of the soft tissue LMS cases included in our study and the distribution of routine prognostic factors are generally consistent with the literature, further studies including long-term and large patient series are needed.

Keywords: Leiomyosarcoma (LMS), soft tissue, Epstein-Barr virus (EBV), EBV-encoded small RNA (EBER), in situ hybridization.

GİRİŞ

1. Giriş

Leiomyosarkom (LMS), düz kas farklılaşması gösteren hücrelerden oluşan malign mezenşimal tümördür (1). Tüm yumuşak doku sarkomlarının %5 ile %10'unu oluşturur. Esas olarak yetişkinlerde görülmesine rağmen bu yaş grubunda daha sık görülen liposarkom ve andiferansiye pleomorfik sarkom gibi sarkomlardan çok daha sık görülür. Uterus veya gastrointestinal sistemden köken alan LMS'lerden ise daha nadirdir. Genel olarak, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Tüm retroperitoneal LMS'lerin yaklaşık üçte ikisi ve tüm vena kaval LMS'lerin dörtte üçünden fazlası kadınlarda saptanmıştır (2). Epidemiyolojik veriler, ektrauterin LMS'nin kadınlarda daha sık olduğunu göstermektedir. Ancak bunun nedenleri belirsizdir. Gebelikle ilişkili uterin LMS vakaları yanı sıra hiperöstrojenik durumlarla ilişkili ortaya çıkan vasküler leiomyomlar hormonal stimülasyonun rolü olabileceğini göstermektedir (3). Kadınlarda düz kas dokusunun büyümesi ve çoğalmasının hamilelik ve östrojenik stimülasyon ile aynı zamana denk geldiği belirlenmiştir. Çocuklarda bu tümörler daha nadirdir. LMS olarak bildirilen birçok pediatrik tümör, bunun yerine Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili düz kas proliferasyonlarını temsil ediyor gibi görünmektedir (2).

Bu çalışmada, yumuşak doku LMS'lerinde gördüğümüz klinikopatolojik özelliklerin ilgili prognostik parametrelerle değerlendirilmesi, bu değerlendirmenin literatürdeki bilgilerle uyumluluğunun karşılaştırılması ve önceden LMS tanısı almış belirli vakalar üzerinden EBV tarafından kodlanmış küçük RNA (EBER) analizi yapılarak bu yeni antiteyle olan ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

LMS'nin büyük bir kısmı uterus kökenlidir. Bunun haricinde sıklıkla büyük kan damarlarında, retroperitoneal yumuşak doku alanlarında ve visseral bölgelerde görülebilir. Uterin LMS'ler ile uterus dışı bölgelerdeki LMS'ler farklı biyolojik davranışa sahiptir. Derin yumuşak dokularda ortaya çıkan LMS, öncelikle retroperitonda görülür ve bu nedenle semptomatik hale gelmeden önce büyük bir boyuta ulaşabilir. Buna karşılık, cilt altı yerleşimli olanlar erken tanı alır ve neredeyse hiç metastaz yapmazken vasküler yapılardan köken alanlar genellikle agresif bir klinik seyir gösterir. Yumuşak doku LMS'sinin klinik yönetimi zordur, çünkü görünürde lokalize tümörler olmalarına rağmen güvenli cerrahi sınır varlığında bile metastaz birlikteliği sıktır (3).

LMS'ler radyasyon tedavisinden sonra nadiren ortaya çıkar ancak bilateral (kalıtsal) retinoblastom varlığında ikinci bir malignite olarak gelişebilir (4,5). Çünkü bu tümörler önceden ışınlanmış bölgeden uzak bölgelerde ortaya çıkabildiğinden, patogenezi radyasyona değil, doğrudan RB1 mutasyonuna bağlanabilir. RB1 lokusundaki delesyonlar veya mutasyonlar az sayıda LMS'de tanımlanabilir; bu da nadir olarak görülebilen bir durumdur (6). Az rastlanan vakalar dışında leiomyomların malign transformasyona uğradığına dair hiçbir kanıt yoktur. Bir LMS'de leiomyoma benzeyen iyi diferansiye alanlar sıklıkla bulunur, ancak bu durum hiçbir şekilde malign bir dönüşümün gerçekleştiğini göstermez. Leiomyomların yüzeysel yerleşiminin aksine LMS'lerin derin yumuşak dokuya olan yatkınlığı, bu durumu destekler nitelikte bir kanıt olarak değerlendirilebilir (2).

LMS'ler sergilediği önemli klinik ve biyolojik farklılıklar nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmıştır. Yerleşim yeri, hastalığın gidişatını belirlemede tek başına en önemli prognostik faktörlerden biridir. Retroperiton ve abdominal kavitenin LMS'leri en sık görülen alt gruptur ve agresif bir klinik seyir ile ilişkilidir. Somatik yumuşak doku kökenli LMS'ler daha nadir görülen bir alt grup olup daha iyi bir prognoza sahiptir. Bu tümörlerin bir kısmı küçük damarlardan kaynaklanır ve bu ilişki, metastaz davranışını ve riskini tanımlamada önemli bir kanıt niteliğindedir. Teknik olarak bu tür lezyonlar "vasküler LMS" olarak

adlandırılabilse de, bu tanımlama genellikle büyük bir damardan köken alan bir tümörü ifade eder. Klinik semptomlar, radyografik bulgular veya her ikisi de preoperatif süreçte lezyonun kaynağını belirlemede önemlidir. Üçüncü bir alt grup ise vasküler kökenli LMS'leri içermektedir ve yine bu tanımlama mikroskopik inceleme temelinde vasküler orijinin belirlendiği LMS'lerin aksine, orta büyüklükte veya büyük damarlardan kaynaklanan tümörleri ifade etmek için kullanılır; bu şekilde tanımlanan tümörler nadirdir.

LMS'nin morfolojik özelliklerini gösteren primer deri tümörleri, yüzeysel yerleşimleri ve sınırlı klinik evreleri nedeniyle mükemmel prognoza sahiptir. Bu lezyonlar önceden "kutanöz LMS'ler" olarak adlandırılrsa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından artık "atipik intradermal düz kas neoplazileri" olarak sınıflandırılmaktadır (2). Bu LMS'ler baş, boyun ve paratestiküler bölge gibi beklenmedik bir yumuşak doku bölgesinde ortaya çıkabilir; ancak bunlar çok nadir örneklerdir (7,8).

3. Derecelendirme Yöntemi

Yumuşak doku sarkomları için çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. United States National Cancer Institute (NCI) ve French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), sarkomlar için en fazla kabul görmüş histolojik derecelendirme sistemleridir. LMS'lerin derecelendirilmesinde sıklıkla FNCLCC kriterlerinden yararlanılır. FNCLCC sistemi 1984 yılında Trojoni tarafından önerilmiş, 1997 yılında Guillou tarafından modifiye edilmiştir (9). FNCLCC derecelendirme sistemine ait kriterler Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: FNCLCC derecelendirme sistemine göre histopatolojik parametrelerin tanımı (9)

Histolojik parametre	Tanım	
Tümör diferansiyasyonu	1	Normal erişkin dokuya benzer özellikte, benign tümörden ayrımı zor olan sarkomlar
	2	Histolojik tipi belirgin olan sarkomlar
	3	Histolojik tipi kuşkulu olan sarkomlar
Mitoz sayısı (/10 büyük büyütme alanı (BBA))	1	0-9
	2	10-19
	3	> 19
Tümör nekrozu	0	Yok
	1	%50'den az
	2	%50'den çok
Histolojik derece	1	Toplam değer 2, 3
	2	Toplam değer 4, 5
	3	Toplam değer 6, 7, 8

Buna göre, iyi diferansiye LMS derece 1, konvansiyonel LMS derece 2, az diferansiye / pleomorfik LMS ise derece 3'tür (9).

4. Leiomyosarkom

Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10'unu oluşturan, düz kas yönünde diferansiyasyon gösteren malign mezenşimal tümördür (10).

4.1. Lokalizasyon

Yumuşak doku LMS'leri en sık ekstremiteler (özellikle alt ekstremiteler), retroperiton, abdomen / pelvis ve gövdede görülür (1,11). Retroperitoneal, derin yumuşak doku orijinli, vasküler ve kutanöz olmak üzere yerleşim yerine göre dört grupta incelenir (10).

Tüm yumuşak doku LMS'lerinin yaklaşık yarısı ila dörtte üçü retroperitonda, daha az bir kısmı da abdominal kavite veya mediastende ortaya çıkar (2).

Önemli bir kısmı büyük kan damarlarından, en yaygın olarak inferior vena kava ve ana dalları, alt ekstremitenin büyük venlerinden kaynaklanır (1). Tümörler yaklaşık aynı oranda intramuskuler ve subkutan lokalizasyonlarda görülür, birçoğu küçük ya da orta büyüklükteki bir damardan köken alır (12).

4.2. Klinik Özellikleri

Yumuşak doku LMS'si genellikle kitle lezyonu olarak ortaya çıkar ve invazyondan ziyade çevre dokularda meydana getirdiği basıya bağlı nonspesifik semptomlarla kendini gösterir (1). Hastalar abdominal kitle veya şişkinlik hissi, ağrı, kilo kaybı, bulantı ve kusma şikayetleri ile doktora başvurabilir (2). Ekstremitelerde ise yavaş büyüyen kitle şeklinde ortaya çıkar (10).

Inferior vena kava kökenli LMS'nin oluşturduğu semptomlar yerleşim yerine bağlıdır. Üst kısımda yerleşim gösterenler hepatik venleri oblitere ederek hepatomegali, sarılık ve asit ile karakterize Budd-Chiari Sendromu'na yol açabilir. Orta kısımda yerleşimli tümörler renal venleri tııkayabilir. Alt kısmın tutulumu ise bacaklarda ödeme neden olabilir. LMS'nin görüntüleme çalışmaları (manyetik rezonans ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi) nonspesifiktir olup özellikle retroperitonda komşu olduğu yapılarla ilişkisini tanımlamada yardımcı olur (1). Kolon kaynaklı LMS'de gastrointestinal kanama da olduğu gibi visseral tümörler bulunduğu organa bağlı semptomlara yol açabilir (13).

Kutanöz LMS ise özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzünde, yavaş büyüyen kitle şeklinde kendini gösterir (10).

4.3. Epidemiyoloji

Yumuşak doku LMS'si insidansı yaşla birlikte artar ve yaşamın yedinci dekadında pik yapar. Genç erişkinlerde ve çocuklarda da nadiren gelişebilir (1). LMS, yeni tanı konulan tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %11'ini

oluşturmaktadır (14). Büyük kan damarlarından köken alan en sık görülen sarkomdur (15).

Kutanöz LMS'ler erkeklerde daha sık görülür; dermise sınırlı bir lezyon olduğundan bu tümörlerin metastaz potansiyeli yoktur ve bu nedenle atipik intradermal düz kas neoplazileri olarak da adlandırılabilir (16).

Subkutanöz ve intramuskuler LMS'ler ileri yaş erişkinlerde sık görülür ve her iki cinsiyette eşit orandadır (13). Gastrointestinal LMS'ler ise çok nadirdir ve 2000 yılından bu yana İngilizce yayınlarda bildirilen vaka sayısı 80'in altındadır (17–19).

LMS, ekstremitelerde görülen sarkomların %10-15'ini oluşturur ve genellikle uyluk yerleşimlidir (20). Retroperitoneal ve inferior vena kava LMS'li hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar oluştururken, diğer bölgelerde görülen LMS'ler için bu durum geçerli değildir (1).

4.4. Etiyoloji

LMS için bilinen predispozan faktörler arasında Li-Fraumeni Sendromu, herediter retinoblastom ve radyasyon maruziyeti yer almaktadır (21–23).

4.5. Patogenez

Sitogenetik, moleküler sitogenetik ve yeni nesil dizileme çalışmaları, LMS'lerin bazı vakalarda kromotripsis ve tüm genom duplikasyonu dahil olmak üzere kapsamlı bir genomik instabilite sergilediğini göstermektedir (24). LMS'ler genetik düzeyde heterojendir ve tekrarlanabilir karakteristik kromozomal aberasyonlar olmaksızın kompleks karyotiplerle karakterizedir (25). Tekrarlayan DNA kopya sayısı alterasyonları arasında PTEN (10q23.31), RB1 (13q14.2) ve TP53 (17p13.1) dahil olmak üzere çeşitli tümör supresör genleri içeren kromozomal bölgelerde sık kayıpların yanı sıra analiz edilen vakaların %20'sinde düz kasa özgü bir transkripsiyonel koaktivatörü kodlayan 17p12'deki myokardin geninin (MYOCD) amplifikasyonu da yer almaktadır

(24,26–29). MYOCD yeniden düzenlemeleri, LMS'ler için başka çalışmalarda da bildirilmiştir (30,31).

Moleküler genetik olarak, RASSF1A ve p16INK4 gibi kanserle ilişkili genlerin metilasyona bağlı inaktivasyonu, LMS'li hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (32).

RB1 geni, Rb-siklin D1 yolağında sık görülen mutasyonlarla birlikte bazı LMS vakalarında rol oynamıştır (28). TP53 ve MDM2 mutasyonlarına tarihsel olarak diğer sarkom alt tiplerine göre LMS'de daha az rastlandığı düşünülmektedir, ancak bu lokuslardaki değişiklikler LMS'lerde kötü prognozla ilişkili olabilir (6).

Tüm ekzom / genom ve RNA dizileme çalışmaları, LMS'lerin ılımlı bir somatik mutasyon yükü ve önemli mutasyonel heterojenite ile karakterize olduğunu göstermiştir (24,29). TP53 yolağı, p16 ve RB1 dahil olmak üzere hücre siklusu düzenleyicilerindeki alterasyonlar, LMS'lerin iyi bilinen nonspesifik özellikleridir (33). TP53, sporadik LMS'lerin yaklaşık %50'sinde mutasyona uğrar; vakaların yaklaşık %90'ında ise mutasyonlar, delesyonlar, kromozomal yeniden düzenlemeler veya protein yapısına zarar veren mikroalterasyonlar yoluyla biallel TP53 inaktivasyonu görülür (34–37). Benzer şekilde RB1'in fonksiyonu, neredeyse tüm yumuşak doku LMS'si vakalarında RB1'in direkt kendisini hedef alan ya da CDKN2A, CCND1, CCND2 veya CDK4 ekspresyonunun değişmesiyle sonuçlanan çeşitli mekanizmalarla bozulur (24,29,32). ATRX, RBL2 ve S-100 proteininde tekrarlayan alterasyonlarla birlikte telomerlerde alternatif uzama, vakaların %75'inden fazlasında görülmüştür (24). Özellikle potansiyel olarak zararlı ATRX alterasyonları vakaların %16-49'unda gözlenmiştir ve muhtemelen LMS'de telomerlerin alternatif uzamasının yüksek prevalansı ile ilişkilidir (24,29,37,38). Telomerlerin alternatif uzamasını ve ATRX ekspresyonunu gösteren LMS'lerin agresif histolojik özelliklere ve kötü sonuçlara sahip olduğu bildirilmektedir (39).

Her iki cinsiyette görülen LMS'lerin (yumuşak doku ve uterus) küçük bir alt grubunda ise ALK yeniden düzenlemeleri tespit edilmiştir ve bu durum,

hedefe yönelik yeni terapötik yöntemlerin keşfedilip bu tümörlerin tedavisinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır (40).

Preklinik çalışma modelleri, AKT / mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağının LMS gelişiminde kritik bir rol oynadığını ileri sürmektedir ve bu yolağın yeni bileşiklerle veya bunların geleneksel kemoterapi ajanları ile kombinasyonu yoluyla hedeflenerek, belirli sarkomların tedavisini desteklemektedir (41,42).

Gen ekspresyonu çalışmaları, kas bakımından zengin iyi diferansiye alt tip ve daha az diferansiyasyon gösteren gruplar da dahil olmak üzere, spesifik genomik değişikliklerin farklı sıklıklarına ve buna bağlı değişen prognozlara işaret eden birden fazla moleküler LMS alt grubu olduğunu göstermektedir (24,28,43–47). İlginç bir şekilde, önceden andiferansiye pleomorfik sarkom olarak sınıflandırılan bazı tümörlerin, LMS'lerin bir alt grubuyla benzer gen ekspresyon paterni taşıdığı saptanmış ve bunların özellikle az diferansiye LMS'leri temsil ettiği bildirilmiştir (28,43,48–51). Bir diğer gen ekspresyon profili çalışmasında ise LMS'lerin alt gruplarında makrofajla ilişkili genlerin yüksek düzeyde ekspresyonu tespit edilmiş olup tümörü infiltre eden makrofajların yüksek yoğunluğu, nonjinekolojik orijinli tümörde daha düşük hastalığa bağlı sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (52).

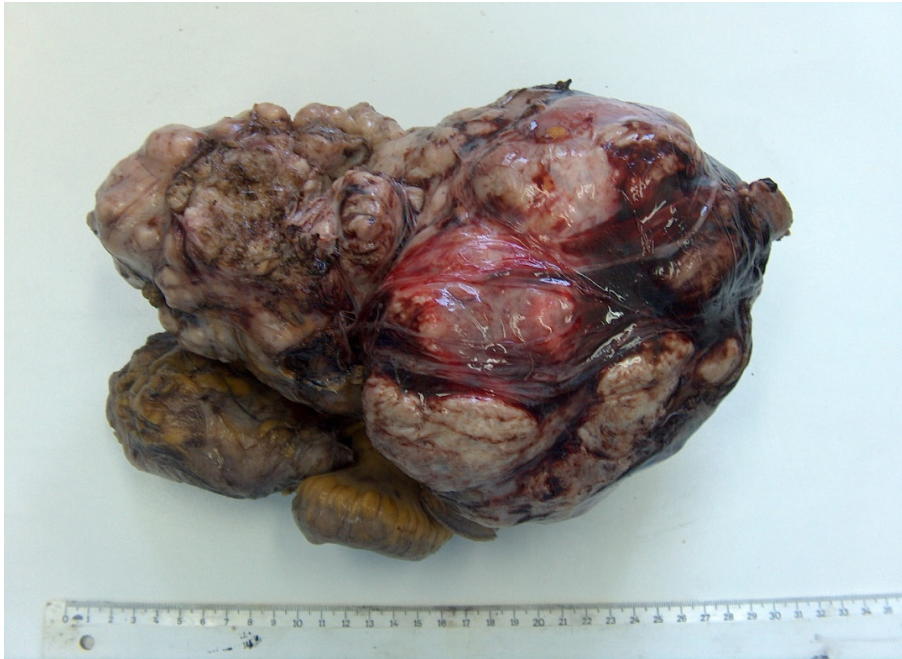
4.6. Makroskopik Görünüm

Yumuşak doku LMS'leri tipik olarak etsi kıvamda, gri, beyaz ya da ten renginde bir kitle oluşturur (Şekil-1). Sirküler şekilde kıvrımlı bir görünüme sahip olabilir. Daha büyük lezyonlarda sıklıkla kanama, nekroz veya kistik değişim alanları görülür. Genellikle iyi sınırlı tümörler olup infiltratif görünüm nadirdir (1).

Düşük dereceli LMS'ler, leiomyomlar gibi, ten rengi veya beyaz, sert, lastiksi yapıda kitleler oluştururken daha yüksek dereceli ve az diferansiye tümörler diğer sarkom türlerinden ayırt edilemeyecek şekilde yumuşak etsi kıvamlı olup kanama ve nekroz alanlarına sahiptir (13).

Hemen hemen tüm retroperitoneal tümörler 5 cm'den büyük olup somatik yumuşak doku LMS'lerinin aksine, çoğu ilk saptandığında 10 cm'den büyük boyuttadır (53–55). Genellikle direkt yayılım yoluyla böbrek, pankreas ve vertebral kolon gibi çevre yapılara invazyon gösterir (2).

Kutanöz LMS, genellikle 2 cm'den küçük boyutlu, sıklıkla infiltratif, nadiren de nodüler ekspansif büyüme gösteren lezyonlardır. Vasküler olanlar ise büyük bir damar duvarında nodüler kitle şeklinde lümeneye doğru büyüme gösteren, gri-beyaz renkte benekli görünümündedir (10).



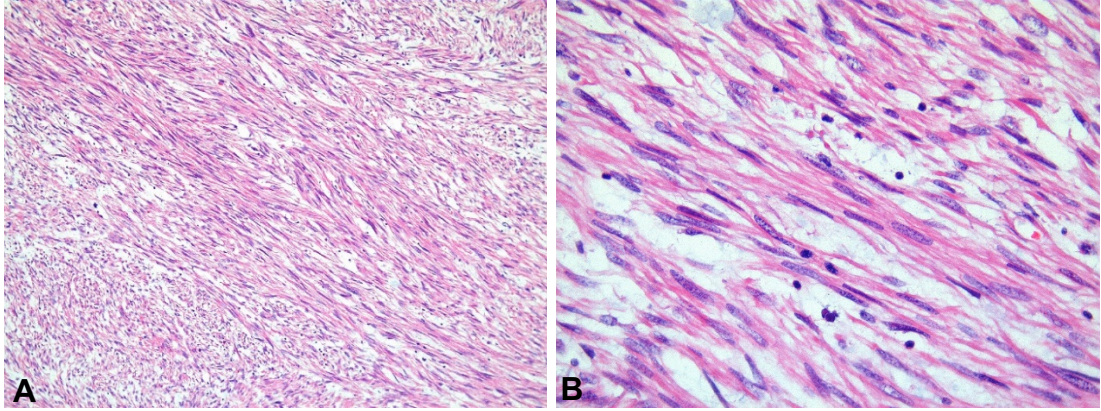
Şekil-1: Retroperitoneal LMS'nin makroskopik görünümü.

4.7. Histopatoloji

Tipik LMS, hafif dolgun, küntleşmiş nükleuslara ve orta veya bol miktarda, soluk ya da parlak görümlü eozinofilik fibriler sitoplazmaya sahip iğsi şekilli hücrelerden oluşur (1). Hücreler, kesit yüzeyine paralel ve dik olarak kesişen çeşitli büyüklükteki uzun fasiküller halinde dizilmiştir. Bazı tümörler storiform veya palizatlanmış paternde alanlara sahiptir (55) (Şekil-2). İyi diferansiyasyon gösteren kısımlarda fasiküller dik açılarla kesişir, bu nedenle uterin leiomyomda olduğu gibi transvers ve longitudinal kesitleri bir arada

görmek mümkündür. Bununla birlikte, birçok alanda patern bu kadar düzenli olmayıp erişkin tip fibrosarkomun iç içe geçmiş fasiküler büyümesine daha çok benzemektedir.

Nükleus genellikle santral yerleşimli olup künt uçlu veya puro şeklindedir (cigar-shaped). Bazı düz kas hücrelerinde, çekirdeğin bir ucunda hafif girinti oluşturmuş bir vakuol görülür, bu nedenle nükleus konveks bir konturdan ziyade konkav bir görünüme sahiptir. Nadiren de olsa, schwannoma benzer şekilde nükleusların palizatlar oluşturacak şekilde dizelendiği olgulara rastlanabilir. Daha az diferansiye tümörlerde nükleus daha büyük ve daha hiperkromatiktir ve sıklıkla santral lokalizasyonunu kaybeder. Multinükleer dev hücreler görülebilir (2).



Şekil-2: A: İyi diferansiye leiomyosarkomda fasiküler büyüme paterni (H&Ex40). **B:** Paralel kenarlı, künt uçlu nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücreler (H&Ex200).

Nükleer pleomorfizm genellikle orta derecededir, ancak bazen fokal ya da hafif olabilir veya hiç olmayabilir (1).

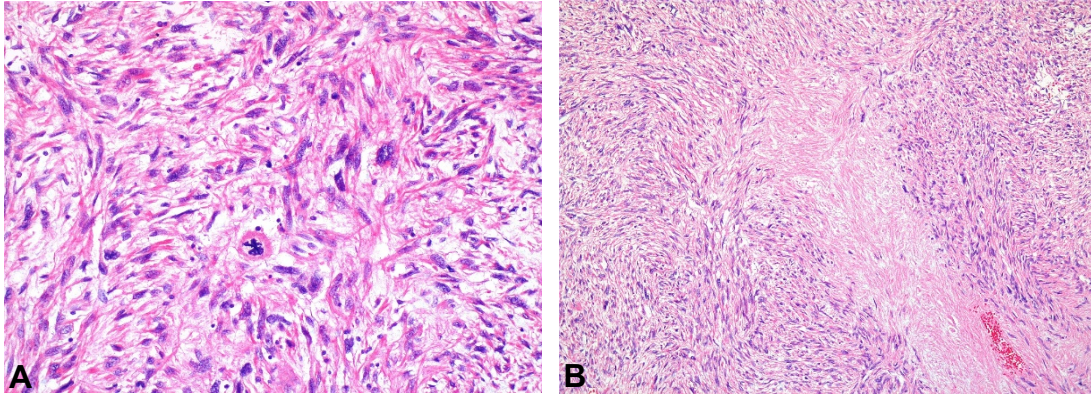
LMS'lerin çoğunluğu yüksek derecededir (11,56). Yüksek dereceli tümörler, yuvarlak nükleuslu ve epiteloïd morfolojideki bazı hücreler de dahil olmak üzere daha değişken nükleer özellikler gösterebilir. Karakteristik nükleer özelliklere sahip hücrelerin tanımlanması, doğru tanıya ulaşmak için kritik öneme sahiptir (13).

Diferansiyasyon derecesine bağlı olarak sitoplazmanın görünümü de değişir. İyi diferansiye hücreler, hücrenin uzun eksenini boyunca paralel uzanım gösteren iyi organize olmuş çok sayıda myofibrillere sahiptir. Az diferansiye

hücrelerde ise bu longitudinal striasyonların sayısı ve oryantasyonu daha az olup tanımlanmaları daha zordur. Bazı tümörlerde sitoplazma, myofilamentöz materyalin kümelenmesi nedeniyle pıhtılaşmış görünümde olup lineer striasyonlar zor saptanabilir (2).

Mitotik figürler, atipik olanlar da dahil olmak üzere kolaylıkla göze çarpar (1) (Şekil-3A). Mitotik aktivite değişkendir ve tümörün derecelendirilmesinde önemli rol oynar (13). Kutanöz LMS'lerde 10 BBA'da 4-5 adet mitoz görülebilir (10).

LMS genellikle diffüz hipersellülarite gösterir. Fokal fibrozis, miksoid değişiklikler ve hyalinize hiposellüler alanlar da gözlenebilir. Tümör hücre nekrozu sıklıkla büyük boyutlu tümörlerde mevcuttur (1,55) (Şekil-3B).



Şekil-3: A: Atipik mitoz (H&Ex100). **B:** Tümör hücre nekrozu (H&Ex100).

Hyalinizasyon, birçok LMS'nin nispeten yaygın ancak genellikle fokal bir özelliğidir (57). Geniş hyalinize alanlar içeren LMS'ler büyük ölçüde tipik morfolojik özelliklerden yoksundur ve kesin tanı için immünohistokimyasal çalışmalardan yardım almayı gerektirir (2).

Yumuşak doku LMS'indeki sıradışı özellikler arasında miksoid stroma, multinükleer osteoklast benzeri dev hücreler ve granüler sitoplazmik değişiklikler yer alır (55,58). Osteoklastik dev hücreler, tümöre karşı alışılmadık bir konak yanıtını temsil eder (59,60).

Epiteloid morfoloji son derece nadirdir. Osseöz veya kondroosseöz alanlar pleomorfik / dediferansiye LMS'de nadiren bildirilmiştir (61).

Yumuşak doku LMS'lerinin %8 kadarı, tipik alanlara ek olarak nonspesifik, diferansiyasyonu az, pleomorfik bir görünüme sahiptir. Bu tümörler, pleomorfik LMS veya dediferansiye LMS olarak adlandırılır (61–63). Bu tanının konulabilmesi için, tümörde klasik LMS'nin morfolojik özelliklerinin mevcut olması ya da hastanın kliniğinde önceden LMS öyküsü bulunması gerekir. Tipik LMS alanları son derece fokal olabilir; ancak tümörün en az %5'ini oluşturmalıdır. Tipik ve pleomorfik bileşenler ayrı alanlar teşkil edebilir veya birbirine karışmış halde bulunabilir (1).

Az diferansiye LMS'ler, andiferansiye pleomorfik sarkomu andıran, esasen farklılaşma göstermeyen pleomorfik iğsi hücrelerden oluşabilir. Bu nedenle daha tipik görünen alanları saptamak için tümörden bol örnekleme yapılmalıdır (2). Pleomorfik hücrelerin hakim olduğu LMS vakaları "pleomorfik LMS" olarak adlandırılır (13). Pleomorfik LMS'ler çoğunlukla poligonal hücrelerden oluşur. İğsi, epiteloid ve rabdoid hücreler de görülebilir ve birden fazla hücre tipini bir arada bulundurabilir. Pleomorfik alanlar genellikle daha yüksek mitotik aktiviteye sahiptir. İmmünohistokimyasal olarak, pleomorfik LMS'lerin yaklaşık %50-75'i en az bir myojenik belirteç ile pozitif boyanma gösterir ve bu boyanma sıklıkla tipik leiomyosarkomatöz alanlardan daha zayıf ve daha fokaldır (62,63).

"Dediferansiye" terimi ise pleomorfik alanlarda myojenik belirteçler ile immünohistokimyasal boyanma göstermeyen pleomorfik LMS'lerin yerine kullanılmıştır (61–63). Bazı anaplastik LMS'ler, önceden var olan iyi diferansiye tümörlerden ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bu terim evrensel olarak kabul edilmese de, bu tümörler "dediferansiye LMS'ler" olarak adlandırılmıştır (61,62). Dediferansiyasyon genellikle primer tümörde görülmekle birlikte bazı vakalarda nüks ya da metastatik hastalıkta ortaya çıkar (1). Anaplastik LMS'ler, uniform görünümlü iğsi ve yuvarlak hücreler ile belirgin eozinofilik sitoplazmaya sahip çok sayıda pleomorfik dev hücrelerin karışımını içerir. Andiferansiye pleomorfik sarkomun aksine, bu tümörlerde daha az interstisyel kollajen ve az sayıda inflamatuvar hücre bulunur. Ayrıca, daha az pleomorfik alanlarda myojenik farklılaşma gösterilebilir. Bu pleomorfik tümörlerde nekroz, hemoraji ve mitotik figürler sıktır (2).

Bazı retroperitoneal LMS'ler, dediferansiye liposarkomlar gibi geniş heterolog diferansiyasyon alanları içerebilir (64–66).

Bu tümörlerde lenf nodu metastazlarına oldukça az rastlanır (56,67).

4.8. İmmünohistokimyasal Bulgular

Birçok LMS sadece ışık mikroskobu incelemesiyle kolayca teşhis edilse de, az diferansiye / anaplastik ve yoğun hyalinize tümörler için düz kas farklılaşmasını immünohistokimyasal olarak doğrulamak gerekebilir. Bununla birlikte, LMS'nin belirgin pleomorfik alanlarındaki kas belirteçlerinin dağılımı ve yoğunluğu, klasik görünümdeki alanlara kıyasla genellikle azalmıştır (2).

İmmünohistokimyasal olarak en az bir myojenik belirteç (örneğin; alfa düz kas aktini (SMA), desmin veya ağır zincir kaldesmon (h-kaldesmon)) vakaların %100'ünde pozitifdir ve vakaların en az %70'inde bu belirteçlerden birden fazlası ile pozitiflik görülür. Ancak bunların hiçbiri düz kas için kesinlikle spesifik değildir ve iki myojenik belirtecin pozitif olması daha destekleyici bir durumdur (1).

Düz kas spesifik aktin (monoklonal antikor 1A4) ve pan-kas aktin (monoklonal antikor HHF35) antikorları LMS'lerde her zaman pozitifdir. Desmin genellikle pozitifdir, ancak bazı az diferansiye tümörlerde sadece fokal olarak bulunabilir veya hiç olmayabilir (13). Desmin varlığı, daha değişken olup seriye bağlı olarak tümörlerin yarısından neredeyse %100'üne kadar bulunabilir (63,68). Bir tümörde desmin belirtecinin diffüz olarak saptanmasının sıklıkla myoid diferansiyasyonu gösterdiği konusunda genel bir fikir birliği var gibi görünse de, aktin veya desminin fokal varlığı, çeşitli neoplastik ve neoplastik olmayan durumlara eşlik eden myofibroblastlar da bu fenotipleri gösterdiğinden, mutlaka myoid orijin yönünde kabul edilmemelidir. Düz kas aktininin ekspresyon paterni, gerçek düz kas ile myofibroblastları ayırt etmede yardımcı olabilir. Kas hücresi için tipik olarak kuvvetli ve yaygın bir ekspresyon gösterirken, myofibroblastlarda ise sitoplazmanın periferiyle sınırlı ince bir boyanma gözlenir (tram-track paterni) (2). H-kaldesmon ve düz kas myozin ağır zinciri gibi düz kas diferansiyasyonunu gösteren diğer belirteçler,

myofibroblastlarda daha az eksprese edilmelerine rağmen, LMS tanısı için spesifik fakat kas aktinleri ve desminden daha az duyarlıdır (yaklaşık %40) (69,70). Bu belirteçler, deri ve meme gibi bölgelerdeki potansiyel bir tuzak olan myoepitelyal hücrelerde de pozitif boyanma gösterebilir (71).

Keratin, epitelyal membran antijeni (EMA) ve CD34 gibi diğer belirteçler de sıklıkla fokal olarak pozitiflik gösterebilir (1). Keratinlerin ve EMA'nın anormal ekspresyonu, vakaların yaklaşık %40'ında görülür (72). LMS'lerde keratin ekspresyonu düşük moleküler ağırlıklı tiplerle (keratin 8 ve 18) sınırlıdır (73).

LMS'ler ayrıca östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese edebilir. Hormon reseptörü ekspresyonu kadınlarda uterin LMS'lerle sınırlı olmayıp jinekolojik / nonjinekolojik orijinli tümörlerin ayırımında yeri yoktur (3,7).

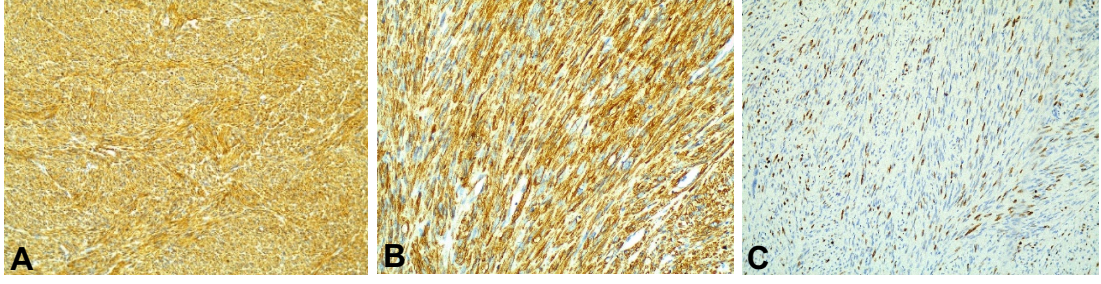
LMS'lerin immünofenotipi kaynaklandıkları bölgeye göre değişebilir. Örneğin; vasküler düz kastan köken alanlar genellikle desmin negatif, h-kaldesmon pozitif bir fenotip gösterirken, somatik yumuşak doku lokalizasyonlu olanlar daha sık desmin ve daha az sıklıkla h-kaldesmon eksprese eder (74). Kutanöz LMS'lerde yaklaşık %45 oranında ve fokal olarak keratin pozitifliği saptanmıştır (10).

Tam olarak açıklanamayan nedenlerden dolayı, bazı konvansiyonel LMS'ler, primer tümörde veya metastazlarda melanosit ile ilişkili belirteç olan HMB45 için anormal immünoreaktivite gösterebilir (75,76).

Genel olarak, LMS tanısı uygun morfolojik özelliklerin yokluğunda, tek başına immünohistokimyasal boyamalara dayanılarak konulmamalıdır (1). Ancak düz kasa ait belirteçlerle ekspresyonun tanımlanması, az diferansiye LMS ve diğer tümör tipleriyle örtüşen özelliklere sahip örneklerin tanısı için özellikle önemlidir (13).

LMS'lerin farklı risk gruplarını sınıflandırmak için p53, p16 ve Ki-67 immünohistokimyasal boyama kombinasyonu önerilmiş olmakla birlikte pek kullanılmamaktadır (77).

SMA, h-kaldesmon ve Ki-67 immünohistokimyasal boyamalarına ait örneklerle Şekil-4'te yer verilmiştir.



Şekil-4: **A:** Diffüz SMA immünoreaktivitesi (SMAx100). **B:** H-kaldesmon pozitifliği (H-kaldesmonx200). **C:** Yüksek Ki-67 pozitifliği (Ki-67x100).

4.9. Tanısal Kriterler ve Ayırıcı Tanı

Yumuşak doku LMS'sinde başlıca tanısal kriterler:

- Değişken pleomorfizm gösteren, künt uçlu nükleusa sahip eozinofilik sitoplazmalı işsi hücrelerden oluşan, nodüler ya da diffüz birbiriyle dik açıyla kesişen demetler,
- Sitolojik atipi,
- Anormal mitotik aktivite (> 5/10 BBA),
- Tümör hücre nekrozu,
- SMA, desmin ve / veya kaldesmon ile immünopozitifliktir (1,10).

Genel olarak, fokal bile olsa belirgin nükleer atipi bulgusu, yumuşak dokunun düz kas tümörlerinde şüpheye yol açmalı ve mitotik aktivite değerlendirilmelidir. Tanım gereği, LMS'ler nükleer atipiyeye zaten sahiptir; ancak mitotik aktivite önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, belirgin atipiyeye eşlik eden çok düşük mitoz sayıları varlığında bile malignite için yeterli kriter sağlanmaktadır. Retroperitoneal tümörlerde koagülasyon nekrozu da sık ve yaygın olarak görülmektedir (2).

Derin yumuşak doku lokalizasyonunda;

- Mitoz ve nekroz yokluğunda, dejeneratif atipi mevcut ise "atipik leiomyom ya da malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü",
- Nükleer atipi ve nekroz yokluğunda, 50 BBA için 1-5 adet mitoz saptanıyorsa "malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü" olarak kabul edilir.

Retroperiton ve pelvis lokalizasyonunda;

- Kadın cinsiyet için 50 BBA'da 5-10 adet mitoz varlığında, nükleer atipi ve nekroz yok ise " malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü", 10'un üzerinde mitoz var ise "LMS",
- Erkek cinsiyet için 50 BBA'da 1-5 adet mitoz varlığında, nükleer atipi ve nekroz yok ise "malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü", 5'in üzerinde mitoz var ise "LMS" olarak kabul edilir (10).

Karakteristik sitomorfoloji, özellikle bol miktarda parlak eozinofilik sitoplazma, LMS'lerin düz kas yapısının doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlar (13). LMS'nin ayırıcı tanıları içerisinde leiomyom (jinekolojik ve nonjinekolojik tiplerde), sellüler schwannom, gastrointestinal stromal tümör, sinovyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü ve inflamatuvar myofibroblastik tümör gibi hem pleomorfik olmayan işsi hücreli tümörler hem de çeşitli diğer pleomorfik sarkomlar yer alır. Jinekolojik tipteki düz kas leiomyomları pelvis ve retroperitonda sık görülür, tanı anında büyük boyutlara ulaşmış olabilir. Uterusta olduğu gibi, ekstrainterin jinekolojik tip düz kas tümörleri mitotik aktivite gösterebilir; ancak sitolojik atipi ve koagülatif tümör hücre nekrozu (enfarkt tipi nekrozdaki farklı olarak) yoktur (2). Somatik yumuşak doku leiomyomları tanım gereği hiposellülerdir, sitolojik atipi içermez ve mitoz neredeyse hiç görülmez (78). Sellüler schwannomlar, tipik olarak periferik lenfoid agregatlar ve intratümöral köpüklü makrofajlar içeren, iyi diferansiye, S-100 proteini pozitif, aktin ve desmin negatif Schwann hücrelerinin fasiküler proliferasyonu ile oluşmuş kapsüllü lezyonlardır. Bununla birlikte, glial fibriller asidik protein (GFAP) ile çapraz reaktivite gösteren, anormal desmin immünoreaktivitesine sahip son derece nadir sellüler schwannom vakaları da bildirilmiştir. Ekstraintestinal gastrointestinal stromal tümörler (eGİST), gerçek düz kas tümörlerine göre daha az sitoplazmik eozinofili gösterir ve tipik olarak hem CD117 (c-KIT) hem de DOG1 ekspres eder. GİST'lerin %90'ından fazlasında her ikisi de pozitiftir. İnflamatuvar myofibroblastik tümörler, genellikle gerçek düz kas tümörlerinin görüldüğü popülasyondan çok daha genç hastalarda ortaya çıkar ve belirgin bir mikst

kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, stromal hyalinizasyon, kalsifikasyonlardan ibaret morfolojiye sahiptir. ALK1 proteininin güçlü ekspresyonu birçok inflamatuvar myofibroblastik tümörde görülürken düz kas tümörlerinde görülmez. Monofazik sinovyal sarkomlar, değişen hiposellülarite ve hipersellülarite alanları, havuç şeklinde dolgun nükleuslar, ince kollajen şeritleri, geyik boynuzu (staghorn) vasküler paterni ve çok sayıda stromal mast hücresi içerir. TLE1 ve keratinlerin (fokal olarak) ekspresyonu izlenirken kas belirteçlerinin olmaması sinovyal sarkom için tipiktir. Malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde LMS'nin diffüz sitoplazmik eozinofilisi görülmez, dalgalı veya kıvrımlı nükleuslar mevcuttur. S-100 proteini ve / veya SOX10 ile yamalı ekspresyon gözlenirken aktin veya desmin ekspresyonu gözlenmez (2).

LMS ile ayırıcı tanıya girebilecek diğer sarkom tipleri arasında düşük dereceli myofibroblastik sarkom, yüksek dereceli miksofibrosarkom ve dediferansiye liposarkom bulunmaktadır. Düşük dereceli myofibroblastik sarkom tipik olarak infiltratif sınırlar gösterir ve LMS'ye göre daha sivrileşmiş nükleuslara ve daha soluk eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Myofibroblastik sarkomlarda h-kaldesmon negatif olmasına rağmen, immünofenotipik özellikleri LMS ile önemli ölçüde örtüşmektedir. Yüksek dereceli miksofibrosarkomda tümör hücreleri genellikle yüksek dereceli LMS'yi veya diğer yüksek dereceli sarkomları taklit eden fasiküller halinde düzenlenir ve miksoid bileşen kolayca gözden kaçabilir. Uzun ve kıvrımlı kan damarlarının varlığı miksofibrosarkom olasılığını güçlendirir, daha tipik miksoid alanların tanımlanmasıyla da tanı kesinleşir. LMS'ye benzer şekilde, dediferansiye liposarkom tipik olarak retroperitonda ortaya çıkar ve özellikle bir iğne biyopsi örneğinde düz kas aktini ve desminin değişken ekspresyonu da dahil olmak üzere önemli histolojik ve immünofenotipik örtüşme göstererek yanlış tanıya yol açabilir. Bununla birlikte, dediferansiye liposarkomun dediferansiye komponenti belirgin bir morfolojik heterojeniteye sahiptir. İyi diferansiye bir adipositik bileşenin tanımlanması doğru tanı için gereklidir. Ayrıca MDM2 ve CDK4'ün immünohistokimyasal olarak saptanması veya MDM2 gen amplifikasyonunun Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile

gösterilmesi, dediferansiye liposarkom tanısını desteklemek açısından oldukça yararlıdır (13).

LMS'de ayırıcı tanıya giren başlıca antiteler Tablo-2'de yer almaktadır.

Tablo-2: LMS'de ayırıcı tanıya giren başlıca antiteler (10)

ANTİTE	KLİNİK	MİKROSKOPI	İMMÜNOHİSTOKİMYA	MOLEKÜLER BULGULAR
Kutanöz LMS				
Sellüler benign fibröz histiyositom	Erişkin, ekstremiteler / gövde, kutanöz yerleşim, küçük çap	Epidermal hiperplazi, storiform veya gevşek kısa fasiküler patern oluşturan iğsi hücreler, lenfosit, köpük histiyosit, Touton tipi dev hücreler, periferik kollajen	SMA ve FXIIIa fokal + Desmin -	Karyotipik sapmalarla birlikte klonal proliferasyonlar
İğsi hücreli sarkomatoid skuamöz hücreli karsinom		Yüzeydeki skuamöz epitelde displazi / in situ karsinom varlığı, dermiste aktinik değişiklikler	CK + p40 + ve p63 + CK5/6 + SMA fokal +	
Derin yumuşak doku LMS'si				
Monofazik sinovyal sarkom	Genç erişkin, ekstremiteler ve eklem çevresi	Kısa, koyu boyanan oval şekilli nükleusların üst üste binmesi, kesilmeyen uzun fasiküller, hipersellüler-hiposellüler alanlar, hemanjioperisitomatöz vasküler patern, arada kollajen	CK7 + CK19 + EMA + TLE1 + bcl-2 + CD99 +/- CD34 -	t(X;18)(p11.2;q11.2) SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4 füzyonları
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	NF1'de veya sporadik, erişkin, ekstremiteler veya aksiyel, erkekte daha sık	Dalgalı, kıvrıntılı, bir ucu sivri nükleusa sahip dar sitoplazmalı iğsi hücrelerin birbirine paralel ya da balık sırtı dizilimi, değişen hiposellüler-hipersellüler alanlar, perivasküler sellülarite, hücrelerin damar lümeni içine herniasyonu	S100 + (%65) GFAP + (bazen) CK, EMA, CD34 ile değişken pozitiflik TLE1 ile fokal, seyrek pozitiflik INI1 ekspresyon kaybı	NF1 tümör supresyon geninin inaktivasyonu, p53 gen mutasyonu, 9p21'de INK4A gen delesyonu, 17p gibi kromozomlarda değişiklikler
Fibrosarkom	İleri yaş, retroperiton, pelvis, derin yumuşak doku	Uçları giderek sivrileşen nükleus ve belirsiz sitoplazmaya sahip hiperkromatik iğsi hücrelerin balık sırtı biçiminde dizelenmesi ile oluşan hücre demetleri, değişken interstisyel kollajen	Bazılarında CD34 +	Karakteristik genetik bulgu yok
İğsi hücreli rabdomyosarkom	Çocuk ve genç erişkin, boyun veya paratestiküler alan	Düz kasa benzer şekilde iğsi hücrelerin demetleri, nadir rabdomyoblast varlığı	Desmin + Myogenin + (nükleer) Myo-D1 + (nükleer) Kaldesmon -	Moleküler belirleyicisi yok

(Tablo-2 devamı)				
Retroperitoneal LMS				
Sellüler schwannom	Orta yaş, retroperiton, paravertebral, pelvis, kadında daha sık	Subkapsüler lenfoid agregatlar, Antoni A paterninde sivri uçlu nükleuslu içsi hücre fasikülleri, kalın duvarlı damarlar, köpük histiyositler	S-100 ile diffüz + CD34 fokal + CK bazen + CD117 -	NF2 gen mutasyonları
Gastrointestinal stromal tümör	Retroperiton, omentum	Künt / sivri uçlu nükleuslu, uzun içsi hücrelerin kısa demetleri, paranükleer vakuoller, palizatlanma, organoid patern, epiteloid morfoloji	CD117 + DOG1 + CD34 + SMA fokal + Desmin nadir + S-100 nadir +	Tirozin kinaz reseptör genleri, KIT ya da PDGFRA mutasyonları

4.10. Prognoz ve Tedavi

LMS'ler sık lokal nüksler ve uzak metastazlarla seyreden klinik olarak agresif neoplazidir. En önemli prognostik faktörler, tümörün histolojik derecesi, yerleşim yeri ve boyutudur (1,79). Retroperitoneal LMS'ler sıklıkla ölümcül seyreder. Tipik olarak büyüktürler (> 10 cm), güvenli sınırlarla eksize edilmeleri genellikle zor veya imkansızdır ve hem lokal rekürrens hem de metastaza eğilimlidir (11,80,81). Büyük damarlarda gelişen LMS'ler de kötü prognoza sahip olma eğilimindedir, ancak cerrahi ve / veya radyoterapi ile lokal kontrol sağlanabilme oranları daha yüksektir. Retroperitoneal olmayan LMS'ler genellikle retroperiton yerleşimlilerden daha küçüktür, lokal kontrole daha uygundur ve daha iyi bir prognoza sahiptir (1). Bazı çalışmalarda, subkutan yerine intramuskuler yerleşim (82) ve daha büyük tümör boyutu (11,12,83) artmış metastaz ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Metastazlar en sık akciğer, karaciğer ve yumuşak dokuda, daha nadir olarak da kemikte görülür (1,11). LMS, özellikle skalp başta olmak üzere deriye metastaz yapan en yaygın sarkom tipidir (84).

Retroperitoneal LMS'lerde 5 yıllık sağkalım %10 ile %50 arasındayken, derin yumuşak doku yerleşimli LMS'lerde bu oran %65'lere çıkar.

Kutanöz LMS'ler cerrahi eksizyonla tedavi edilir. Yüzeyel yerleşimli, küçük boyutlu ve düşük histolojik dereceli olmaları nedeniyle prognozları iyidir.

Rekürrens oranları %15-35'tir. Dermiste sınırlı ise metastaz yapmaları beklenmez, ancak subkutan dokuya infiltrasyon varlığında %30-40 oranında metastaz riski vardır (10).

Çalışmalar, integratif genomik profillemenin LMS'de metastazı ve sağkalımı öngörebileceğini göstermiştir (43). Benzer şekilde, makrofaj infiltrasyonu ve moleküler olarak makrofaj koloni uyarıcı faktör (CSF1) ifadesi, LMS'de kötü sonuçla ilişkilidir, ancak bu gelişmelerin klinik uygulama üzerinde henüz bir etkisi yoktur (52,85). Günümüzde, LMS'li hastalar için rutin prognostik veya tedavi seçiminde hiçbir moleküler biyobelirteç kullanılmamaktadır (13).

Benzer şekilde, spesifik LMS alt tiplerindeki moleküler değişikliklere karşı etkili bir hedefe yönelik tedavi mevcut değildir (43). Klinik yönetim tipik olarak, geniş emniyetli sınırlarla cerrahi ve ardından lokal nüks riskini azaltmak için uygulanan radyasyon tedavisinden oluşur. Metastaz gelişen hastalarda, doksorubisin bazlı kemoterapinin, bazen ifosfamid ilavesiyle sağlanan fayda ile birlikte, genel sağkalımda iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte, metastatik durumlarda genel yanıt oranları düşüktür (86).

5. Epstein-Barr Virüsü ile İlişkili Düz Kas Tümörü

EBV, Herpesvirüs ailesinin bir üyesi olup diğer herpes virüsler gibi zarflıdır ve ikozahedral bir kapsül ile sarılı çift sarmallı DNA genomundan oluşan lenfotropik bir virüstür (87). Dünyadaki erişkin popülasyonun %90'ını enfekte etmektedir (88,89). Bir kez enfekte olan kişi virüsü ömür boyu taşımaktadır. Primer enfeksiyon tipik olarak asemptomatiktir ve çocukluk çağında meydana gelir (87). Primer enfeksiyonun ardından EBV, epitelyal hücreleri enfekte ettiği, dolaşımdaki B lenfositlerin içine girdiği ve latent durumda kişinin ömrü boyunca kalıcı olduğu faza geçer. Latent faz, EBER1 ve EBER2 olmak üzere kodlayıcı olmayan iki RNA'nın üretimi ile karakterizedir (90). EBV, enfeksiyöz mononükleozise neden olan ajandır ve ayrıca transplant sonrası veya immün yetmezliği olan hastalarda gelişen lenfoproliferatif hastalıklar, başlıca B hücreli lenfomalar, nazofarengeal ve gastrik karsinom

gibi çeşitli maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (87,91,92). Malign transformasyon sıklıkla nakil hastalarında ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastalarında görülür (93).

EBV ile ilişkili düz kas tümörleri, immün sistemi baskılanmış hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülen, herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilen EBV kaynaklı proliferasyonlardır (2,13). İlk olarak 1970'lerde renal transplantasyon ve immünosupresyonun bir komplikasyonu olarak bildirilen bu düz kas tümörleri (94,95), son zamanlarda AIDS, kalp ve karaciğer transplantasyonu ile ilişkilendirilmiştir (96–101). EBV ile ilişkili düz kas tümörleri, CARMIL2 ve GATA2 eksikliği de dahil olmak üzere çeşitli tiplerde konjenital immün yetmezlik sendromları olan hastalarda da bildirilmiştir (102).

5.1. Lokalizasyon

EBV ile ilişkili düz kas tümörleri, sporadik leiomyomlar ve LMS'ler için normalde görülmesi beklenmeyen bölgeler de dahil olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile ilişkili düz kas tümörleri özellikle intraaksiyel veya ekstraaksiyel santral sinir sistemini (vakaların %41'i) tercih ederken, nakil sonrası görülen düz kas tümörleri en sık karaciğeri (%56; karaciğer nakli alıcılarında donör karaciğeri ve diğer solid organ alıcılarında nativ karaciğer), ardından akciğerleri (%31) ve gastrointestinal sistemi (%15) tutmaktadır. Ayrıca böbrek, akciğer ve kalp allogreftlerinde de bildirilmiştir (1). EBV ile ilişkili düz kas tümörleri sıklıkla renal transplantasyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıksa da, tipik olarak böbrekte yerleşmez ve çoğunlukla doğal veya nakledilen karaciğerde gelişir (2). Bu tümörler primer immün yetmezlik, posttransplant ve HIV pozitif hastaların sırasıyla %71, %54 ve %29'unda multisentriktir (1).

5.2. Klinik Özellikleri

Lezyonlar genellikle hastanın bağışıklık sistemi durumundaki değişikliklere bağlı olarak benign veya malign davranış gösterebilir (13).

Bulgular ağrı gibi nonspesifik veya tutulum bölgesiyle ilişkili olabilir. İntraaksiyel veya ekstraaksiyel santral sinir sistemi tümörlerinde nörolojik semptomlar; gastrointestinal sistem tutulduğunda kanama, karın ağrısı, obstrüksiyon ve perforasyon; endobronşial lezyonlarda siyanoz, ateş ve akciğer enfeksiyonları gelişebilir (1).

Hastaların yaklaşık %50'sinde başvuru sırasında birden fazla lezyon saptanır ve küçük damarlara bitişik fokal tümör adaları gözlenebilir; bu da vasküler düz kasın bir enfeksiyon bölgesi olduğunu düşündürür (2).

5.3. Epidemiyoloji

Geniş bir yaş aralığında (1-66 yaş) ortaya çıkan ve hafif bir kadın cinsiyet hakimiyeti olan vakaların çoğu başlıca şu üç durumdan birinde görülür: HIV / AIDS'e bağlı immün yetmezlik, solid bir organın (%63 böbrek, %15 kalp, %12 karaciğer) veya hematopoetik kök hücrelerin nakli sonrası immün yetmezlik ve en az sıklıkla da konjenital veya primer immün yetmezlik. EBV ile ilişkili düz kas tümörü gelişen primer immün yetmezlik hastalarının çoğu (%88) çocuktur (102). Bildirilen yetişkin primer immün yetmezlik hastalarında ise GATA2 eksikliği saptanmıştır (103). Buna karşılık, posttransplant hastaların %68'i ve HIV / AIDS hastalarının %72'si yetişkinlerdir (1). Tümörler, hastanın immünosupresyonunun ya da transplantasyonun başlangıcından birkaç ay veya yıl sonra tespit edilir (ortalama 48 ay) (1,101).

Epidemiyoloji, sıklıkla EBV pozitif olan immün yetmezlikle ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar ile benzerdir. Ancak bu düz kas tümörü özellikle, nakil sonrası ve primer immün yetmezliği olan çocuklarda görülen EBV pozitif lenfoproliferatif hastalıkların daha geç bir komplikasyonu olarak ortaya çıkma eğilimindedir (1). Nadiren, bu tümörler otoimmün hastalıklarda uygulanan iyatrojenik immünosupresyon ile ilişkilidir (104). Bu tümörlerle bu durumlardan herhangi birinin dışında karşılaşırsa, kapsamlı bir immünolojik çalışma ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakın takip gereklidir (1).

5.4. Etiyoloji

Etiyoloji, T lenfosit immünosupresyonu ortamında EBV enfeksiyonunu içerir (1).

5.5. Patogenez

Latent enfeksiyon sırasında, EBV genomundaki yaklaşık 100 genin 10 kadarı eksprese edilir; bu da T hücresi immün sürveyansından kaçınmak için başka bir mekanizmadır. Birçok yazar, EBV nükleer antijeni 2 (EBNA2) sonuçlarının biraz tutarsız olmasına ve çoğu nakil sonrası olmak üzere bazı HIV ile ilişkili vakalarda EBV latent membran proteini 1 (LMP1) bulunmamasına rağmen; EBER, EBNA2 ve LMP1 için pozitifliği olan tip 3 benzeri bir model tanımlasa da, latens paterni tartışmalıdır (1). MYC overekspresyonu ve AKT / mTOR yolağı aktivasyonu, EBV kaynaklı düz kas tümörü proliferasyonunun ana mediatörleri olarak bildirilmiştir (105,106).

EBV ile ilişkili düz kas tümörlerinde tümör hücrelerinin proliferasyonu, başlıca WNT6 ve WNT10 olmak üzere kanonik olmayan WNT sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkili görünmektedir. Ancak bu durum β -katenin ile ilişkili değildir (107).

Tümör multisentrikliği, çok daha az yaygın olan tek bir klonun yayılması veya metastazından ziyade bağımsız viral klonları gösteren viral epizomal analiz ile gerçekleşen çoklu enfeksiyon olaylarıyla ilişkilidir (108). Ayrıca, kısa ardışık tekrar (STR) analizi, nakil sonrası gelişen düz kas tümörlerinin alıcı veya donörden kaynaklanabileceğini ortaya koymuştur (101).

5.6. Makroskopik Görünüm

Tümörler milimetrik düzeylerden 20 cm ve üzerine kadar değişebilen boyutlarda olabilir (101,109). Makroskopik olarak beyaz veya gri renklerde kesit yüzeylerine, sert ya da lastik kıvamına, iyi sınırlıdan infiltratif sınırlara ulaşabilen çeşitlilikte özelliklere sahiptir (1).

5.7. Histopatoloji

Tümör, bol eozinofilik sitoplazmalı ve uzun nükleuslu iğsi hücrelerin kesişen fasiküllerinden oluşur. Vakaların yaklaşık yarısında daha primitif görünümlü yuvarlak şekilli düz kas hücrelerinden oluşan ikinci bir popülasyon görülür (1,13). Bu tümörlerin bir alt grubu hemanjioperisitom benzeri bir patern sergiler. Sitolojik atipi genellikle hafif ile orta derecededir. Daha yüksek mitotik aktivite ve / veya nekrozun görüldüğü tümörlere sahip HIV pozitif hastalarda sitolojik atipi belirgin olabilir (1). İntratümöral T lenfosit infiltrasyonu karakteristiktir ve seyrek dağılım gösterse de bazen bariz olarak göze çarpar (108).

Bildirilen tümörlerin çoğunda yetersiz örneklemeler yapılmış olup çeşitli şekillerde leiomyom, LMS ve malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü olarak rapor edilmiş olsa da hepsi belirli bir düzeyde mitotik aktiviteye sahiptir. Histolojik olarak bu lezyonlar klasik LMS'ler ile kıyaslandığında birkaç yönden farklılık gösterir. Farklılaşmış düz kas hücrelerinin kesişen fasiküllerinden oluşan bu tümörler hiçbir zaman klasik LMS'lerde görülen atipi derecesine ulaşmaz. Ancak hepsi bir miktar mitotik aktivite gösterir (2).

5.8. İmmünohistokimyasal Bulgular

Neoplastik hücreler SMA ve h-kaldesmon ile diffüz olarak pozitiflik gösterir. Desmin bazen pozitifdir, ancak ekspresyon genellikle fokaldır (1).

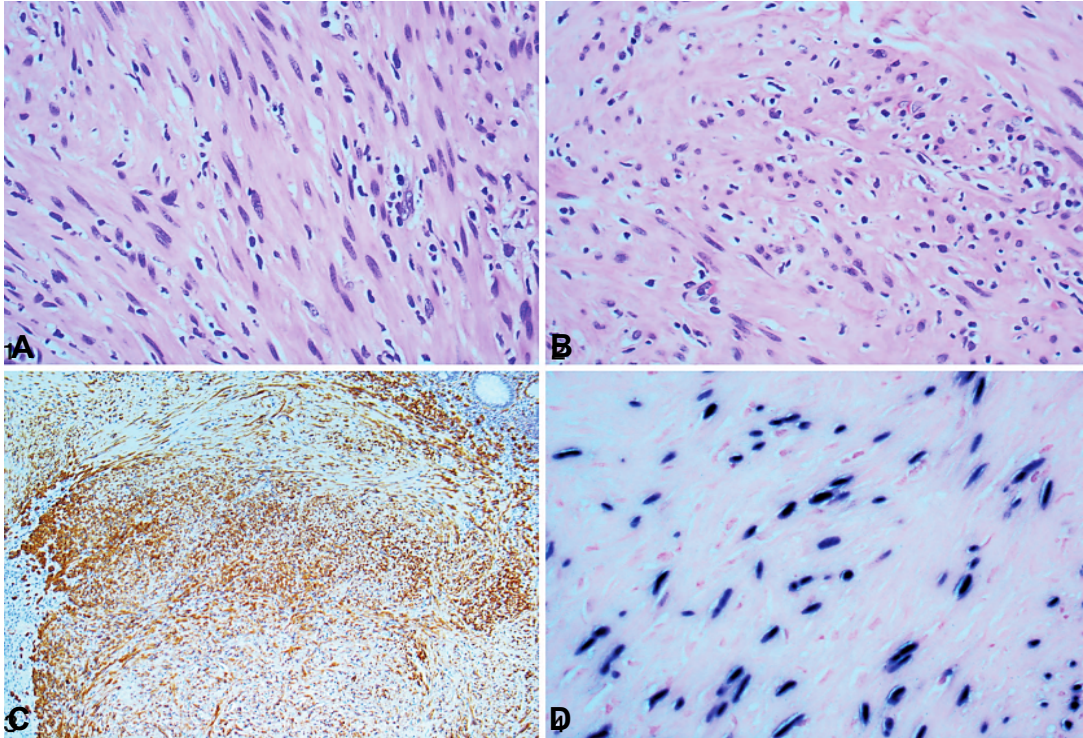
5.9. Tanısal Moleküler Patoloji

Tümör hücrelerinde EBV enfeksiyonunun varlığı farklı yöntemlerle tespit edilebilir. EBV seropozitifliği, tümörlerin virüsle ilişkisini belirlemek için tek başına yeterli değildir; çünkü bu sadece immünosupresyona bağlı bir durum olarak ortaya çıkabilir. LMP1 gibi proteinleri kodlayan viral gen ürünleri yine immünohistokimya ile araştırılabilir. Bununla birlikte, bazı EBV ile ilişkili

düz kas tümörleri ve özellikle organ transplantasyonu sonrası gelişenler, LMP1 ekspresyonundan yoksundur. EBV-DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilebilir; ancak EBV sinyalinin atipik düz kas hücrelerinden değil de tümör içindeki lenfositlerden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. EBER, EBV'de en fazla rastlanan viral transkript olup belirli bir viral proteini kodlamaz (109).

Tanısal moleküler patoloji, EBER için in situ hibridizasyon yöntemi ile EBV'nin tümör hücrelerinde mevcut olup olmadığının doğrudan gösterilmesini içerir (1). EBER in situ hibridizasyon yöntemiyle, konjenital immün yetmezlik sendromlarına eşlik eden düz kas tümörlerinin %100'ünün, posttransplant düz kas tümörlerinin %98'inin ve HIV'e bağlı gelişen düz kas tümörlerinin %85'inin EBV ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (109).

EBV ile ilişkili düz kas tümörüne ait histolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özelliklere Şekil-5'te yer verilmiştir.



Şekil-5: A: Düz kas tümörü ile uyumlu histolojik özelliklere sahip işçi hücreler: Uzun ince küt uçlu nükleuslar ve eozinofilik sitoplazma. Ayrıca intralezyonel lenfositlerin saçılması da dikkati çekmektedir (H&Ex400). B: Bazı alanlarda lezyon daha yuvarlak, daha primitif görümlü düz kas hücreleri ile karakterizedir (H&Ex400). C: Tümör hücreleri SMA ile güçlü boyanma göstermektedir (SMAx400). D: EBER in situ hibridizasyonu, işçi hücrelerin çekirdekleri içinde EBV varlığını gösterir (x400). (110)

5.10. Prognoz ve Tedavi

Klinik seyir değişken olup belirli histolojik özelliklerden ziyade esas olarak hastanın immün sisteminin durumuna bağlıdır (98,108). Bu tümörlerin çoğu metastaz yapmaz, ancak intrakranial yerleşimli posttransplant düz kas tümörleri (HIV / AIDS ile ilişkili veya primer immün yetmezlik ile ilişkili düz kas tümörleri hariç) kötü prognoza sahiptir (1).

Nakil sonrası gelişen vakalardan bazıları, bağışıklık fonksiyonunu kısmen geri kazandıran azaltılmış immünosupresyona yanıt verir. GATA2 eksikliği olan bir hastada hematopoetik kök hücre naklinden sonra EBV ile ilişkili düz kas tümörlerinde kalıcı kontrol sağlandığı bildirilmiştir (111). Cerrahi ve azaltılmış immünosupresyonun EBV ile ilişkili düz kas tümörlerinin tedavisinde eşit derecede etkili olduğu kanısına varılmıştır (101).

Çoklu lezyonların varlığının klasik anlamda metastazı mı (primer bir bölgeden yayılma) yoksa birbirinden bağımsız gelişen multipl enfeksiyon durumunun bir sonucu olarak multifokaliteyi mi gösterdiği belirsizdir (2). Tümörlerin viral epizomal analizi, çoklu lezyonların ayrı viral klonlardan türediğini ve bu nedenle muhtemelen birden fazla enfeksiyon olayının geliştiğini göstermiştir (108).

6. İnflamatuar Leiomyosarkom

İnflamatuar LMS, konvansiyonel LMS ile benzer morfolojik özellikleri taşıyan, ancak ksantom hücreleri ve genellikle lenfositler, bazen de nötrofillerden oluşmuş belirgin bir inflamatuvar infiltrat içeren bir LMS alt tipi olarak tanımlanan malign bir neoplazidir (112,113). İlk kez 1995 yılında ifade edilen nadir bir antite olan bu tümör, düz kas farklılaşması, haploide yakın bir karyotip ve şaşkırtıcı derecede iyi bir prognoz ile karakterizedir (1,114). Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir (1).

6.1. Lokalizasyon

İnflamatuvar LMS'lerin çoğu derin yumuşak dokuda olmak üzere en sık alt ekstremitede, ardından gövde ve retroperitonda ortaya çıkar (1). Bazı izole vakalar visseral bölgelerde saptanmıştır (114,115).

6.2. Klinik Özellikleri

Vakaların çoğu, değişen sürelerde ve spesifik bulgu vermeden büyüyen derin yumuşak doku kitlesi olarak ortaya çıkar (1). Bu tümörler belirli bir bölgede oluşmaz ve anoreksi, ateş, gece terlemesi, diyare gibi sistemik veya paraneoplastik semptomlarla ilişkili olabilir (2).

6.3. Epidemiyoloji

İnflamatuvar LMS çok nadirdir (1). Vakaların çoğu yetişkinlerde görülür. Ortalama yaş 35-40 olup yayınlanmış vakalarda yaş aralığı 12-64 arasında bildirilmiştir (112–115). Göreceli bir erkek cinsiyet baskınlığı vardır (1).

6.4. Patogenez

Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu tümörler sonradan gelen tüm genomun ikiye katlanması olsun ya da olmasın, belirgin bir haploide yakın genotipe sahiptir ve bu durum, bariz myojenik gen ekspresyonu ile ilişkilidir (1). Yakın haploidizasyonun patogenetik açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (113). Kromozom bantlama veya genomik diziler ile analiz edildiğinde, 11 inflamatuvar LMS olgusunun 10'u, sonraki tüm genom ikiye katlanmaları olsun veya olmasın, yakın haploidizasyon göstermiştir (113–116). Bu nedenle çoğu kromozom heterozigotluk kaybı göstermiş olsa da, kromozom 5 ve 22 için, sıklıkla kromozom 18, 20 ve 21 için her zaman korunmuş heterozigotluk vardır (1). Vakaların bir alt grubunda nörofibromin 1 (NF1) geninin mutasyonu dışında, sürücü (driver) mutasyonlar olarak işlev görebilecek ek somatik

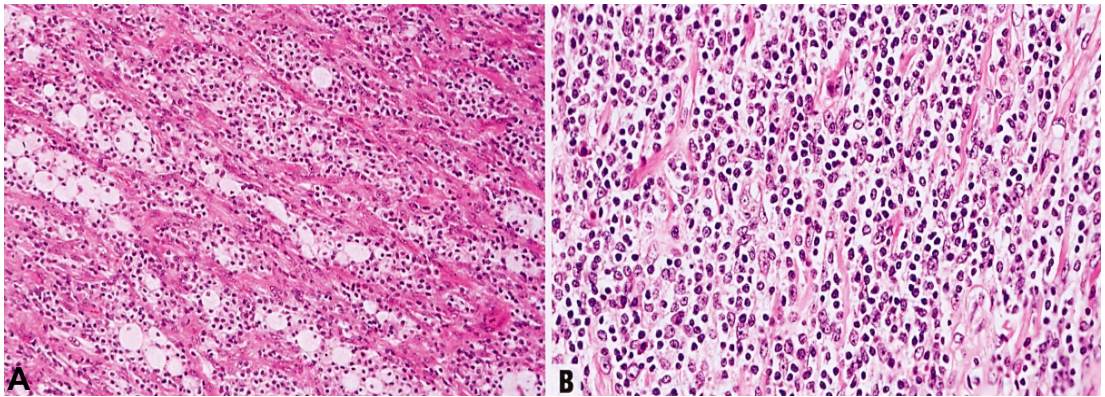
varyantlar tespit edilmemiştir. Gen ekspresyon profili, kas gelişimi ve fonksiyonunda yer alan genlerin belirgin diferansiyel ekspresyonunu göstermiştir (113).

6.5. Makroskopik Görünüm

Çoğu tümör iyi sınırlı olup maksimum çapı 3-12 cm'dir. Kesit yüzeyleri ten rengi-sarı veya kırmızı olmakla birlikte yumuşak / etsi kıvamlıdır (1).

6.6. Histopatoloji

Bu tümörler, fasiküller halinde veya bazen storiform bir şekilde düzenlenmiş, küntleşmiş uzun nükleuslu eozinofilik iğsi hücrelerden oluşur. Nükleer atipi, pleomorfizm ve mitotik aktivite histolojik dereceye bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, çoğu vaka düşük dereceli görünümündedir. Dikkat çekici karakteristik özellik, neoplastik hücre popülasyonunu gizleyen belirgin ve yaygın bir inflammatuar infiltratın varlığıdır (Şekil-6B). İnflammatuar bileşende genellikle küçük lenfosit hakimiyeti olup bazen plazma hücreleri de izlenebilir. Histiyositler de sıklıkla belirgindir ve ksantomatöz görünüme yol açabilir (Şekil-6A). Vakaların az bir kısmında, inflammatuar infiltrat esas olarak nötrofillerden veya eozinofillerden oluşabilir. Bazı vakalarda psammomatöz kalsifikasyonlar göze çarpan bir özelliktir (1).



Şekil-6: A: İnflammatuar LMS'de belirgin ksantomatöz hücreler ile karışık bir lenfohistiyositik infiltrat vardır (H&Ex100). **B:** Tümör hücreleri belirgin lenfoid infiltrat tarafından büyük oranda gizlenmiştir (H&Ex100). (1)

6.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

Neredeyse tüm vakalar SMA, desmin ve h-kaldesmonun bazı kombinasyonları için immünopozitiflik gösterir (1). İlginç bir şekilde, bu tümörler önemli derecede desmin eksprese ederken, SMA ve h-kaldesmon dahil olmak üzere diğer kas belirteçlerini eksprese etmez veya sadece fokal olarak eksprese eder. Bu da bu lezyonların gerçek düz kas tümörleri olmayabileceğini düşündürür (114).

6.8. Prognoz ve Tedavi

Tedavi, geniş cerrahi eksizyondur (10). İnflamatuar LMS için yayınlanmış takip verileri, nadir görülmesi nedeniyle sınırlıdır. Takip edilen 20 olgudan sadece 4'ünün metastaz yaptığı bildirilmiştir, ancak çoğu olguda takip süresi 5 yılın altındadır (1). Haploide yakın genotipin iyi bir şekilde belgelendiği vakalarda prognoz genellikle çok iyi seyretmektedir (113). Başlangıçta mükemmel bir klinik gidişat ile ilişkilendirilmesine rağmen, son zamanlarda metastaz gelişen vakalar bildirilmiştir (2).

7. Leiomyosarkomun Histolojik Varyantları

LMS'lerin çoğu tipik histolojik görünümüne sahiptir. Epiteloid LMS, miksoid LMS, osteoklast tipi dev hücrelerden zengin LMS ve rabdoid görünümlü LMS gibi oldukça nadir görülen histolojik varyantlar da tanımlanmıştır (10).

LMS'lerde bazen miksoid değişiklikler meydana gelebilir. Yaygın olduğunda, bu tümörler ağırlıklı olarak jelatinöz görünür ve "miksoid LMS" olarak adlandırılır (2). Bu durum her ne kadar uterustaki tümörlerde daha sık görülse de, yumuşak doku lokasyonlarında da gelişirler (58). İğsi görünümlü kas hücreleri hyaluronik asit gölcükleri ile birbirinden ayrılır ve fasiküller,

miksoid kondrosarkomda görülen tümör kordonlarına benzer. Bu tümörler konvansiyonel LMS'lere göre oldukça hiposellüler olduğundan, mitotik aktivite düşüktür ve benign bir tümör izlenimi verebilir. Miksoid LMS'ler genellikle düşük dereceli olarak kabul edilir. Sık rekürrens gözlenir; operasyon sırasında jelatinöz matriksin saçılması lokal nükse yol açabilir (2).

LMS'ler nadiren periyodik asit-Schiff (PAS) ile pozitiflik gösteren, diastaza dirençli çok sayıda granülden oluşan eozinofilik sitoplazmalı hücreler içerir (117). Granüler hücreli LMS olarak adlandırılan bu tümörlerde ultrastrüktürel olarak bu granüllerin, granüler hücreli tümörlerde görülen fagolizozomlara benzediği bildirilmektedir (118).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2022-18 / 44 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Kasım 2022 tarihli oturumunda onaylanmıştır.

1. Olguların Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yazılı kayıtlar ve elektronik hastane veri tabanındaki raporlar incelenerek 2004-2022 yılları arasında yumuşak doku yerleşimli LMS tanısı almış olguların tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait parafin blok ve lamlar patoloji arşivlerinden elde edildi. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Çalışmaya dahil ve ret edilme kriterleri belirlendi.

Yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın, yumuşak doku rezeksiyon materyallerinden LMS tanısı almış, klinik verilerine ulaşılabilen, tümöre ait parafin blok ve lamları mevcut olan olgular çalışmaya dahil edilirken; tümörün tamamını içermeyen küçük biyopsi materyalleri, primerinin kadın genital sistem veya yumuşak doku dışı kökenli LMS olduğu belirlenen ya da primeri bilinmeyen, klinik verilerine ulaşılamayan, patoloji arşivlerindeki materyalleri hasta tarafından alınmış, tespit ve takip kalitesi yetersiz olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2022 yılları arasında LMS tanısı alan 54 olgudan oluşan çalışma grubu belirlendi. Olguların opere oldukları gün ile 2023 Mart ayı tarihleri arasındaki sağkalım bilgileri prognoz hesaplamasında kullanıldı. Hastaların sağkalım bilgilerine Ölüm Bildirim Sistemi'nden ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tanıları, tümör derecesi ve boyutu, tümör lokalizasyonu, mitoz sayısı ve nekroz varlığı, cerrahi sınır durumu,

cerrahi sonrası adjuvan tedavi alıp almadığı, nüks ve uzak organ metastazı gelişimi hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların materyallerine ait hematoksilin & eozin (H&E) boyalı preparatları anabilim dalımıza ait arşivden çıkartılarak DSÖ LMS sınıflandırmasına göre histopatolojik tiplendirme, tümör derecesi, mitoz ve nekroz varlığı ile cerrahi sınır durumunun teyit edilmesi amacıyla yeniden değerlendirildi. Ayrıca bu materyaller arasından 2012-2022 yılları arasındaki 29 olgunun tümör morfolojisini en iyi yansıtan ve çalışma için en uygun preparatları belirlenerek bunların mevcut parafin blokları üzerinden EBER analizi için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İn situ hibridizasyon yönteminde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı ve pozitif kontrol bloğu olarak nonkeratinize karsinom tanısı almış nazofarenks tümörü dokusu kullanıldı.

2. İn Situ Hibridizasyon Yöntemi ve Sonuçların Değerlendirilmesi

İn situ hibridizasyon (ISH), hücre veya dokularda mevcut olan spesifik gen ürünlerini ortaya çıkarmak için kullanılan bir tekniktir. Komplementer DNA veya RNA (cDNA, cRNA)'nın saptanması amacıyla uygulanmaktadır.

ISH; kromozomlar, hücreler veya doku kesitlerinde nükleik asit dizilerinin tespit edilmesini çift iplikçikli nükleik asit oluşumu temeline dayanarak sağlamaktadır. Komplementer DNA veya RNA, sitoloji materyallerinde ve doku kesitlerinde bir DNA veya RNA probu kullanılarak kolorimetrik ya da metalografik teknikler ile görüntülenmektedir. Bu yöntemle gen ekspresyon paterninin belirlenmesi ve aynı zamanda gen fonksiyonu ile ilgili de bilgi verilebilmektedir. İşaretleyici prob, floresan bir madde ise immünfloresan mikroskobu ile tespit edilebilir ve yöntem FISH olarak adlandırılmaktadır.

İşaretleyici probun bu yöntemde olduğu gibi floresan bir madde değil de bir boya maddesi olduğu durumda ise yöntem Kromojenik İn Situ Hibridizasyon (CISH) olarak adlandırılmakta ve değerlendirme ışık mikroskobu altında yapılmaktadır. ISH ile aynı zamanda viral, bakteriyel ve fungal

organizmaların morfolojik olarak saptanabilmesi özelliğinden faydalanarak biz de çalışmamızda EBER varlığını gösterebilmek için CISH yöntemini kullandık. Bu yöntem, literatürde belirtilen diğer yöntemler olan PCR yoluyla EBV ekspresyonu veya immünohistokimyasal olarak EBV latent membran proteininin saptanmasına göre daha geçerli ve ideal bir metottur.

EBV'yi tespit etmek için üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar başta ISH olmak üzere PCR ve immünohistokimyasal yöntemlerdir. ISH, EBER'in saptanması için önerilen ideal yöntemdir (88). PCR ve CISH yöntemlerinde EBER tespitinde birbirine yakın sensitivite görülse de; immünohistokimyasal teknik EBV'yi saptamada bu iki yöntem kadar sensitif değildir. CISH için PCR yöntemine göre daha büyük dokuya ihtiyaç olsa da, aynı zamanda bu yöntem enfekte hücre tipinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır (88,119).

Çalışmamızda EBER varlığı CISH yöntemi ile araştırıldı. Formalinle sabitlenmiş parafine gömülü doku örneklerinden 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. EBV-RNA probu ile CISH yöntemi, tam otomatik immünohistokimya ve in situ hibridizasyon boyama cihazında (Ventana BenchMark® Ultra, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) üreticinin önerilerine göre standart prosedür uygulanarak gerçekleştirildi. Bu amaçla, oligonükleotid EBV erken RNA (EBER) Probu (INFORM EBER Probe, Ventana Medical Systems, Mannheim, Almanya) ve proba uygun kullanıma hazır ISH kiti (ISH iVIEW Blue Detection Kit, Ventana Medical Systems, Mannheim, Almanya) kullanıldı.

Hazırlanan pozitif kontrollü lamlar Nikon ECLIPSE Ni ışık mikroskobu altında incelendi. Koyu mavi renkte nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

3. Olguların Gruplandırılması

Olguların histopatolojik incelenmesi ve ilgili prognostik parametrelerin genel dağılımı göz önünde bulundurularak;

- Yaş için < 50 veya ≥ 50 ,
- Tümör boyutu için < 10 cm veya ≥ 10 cm,
- Mitoz için 10 BBA'da 0-9, 10-19 veya ≥ 20 ,

- Sağkalım için < 2 yıl veya ≥ 2 yıl,
- Tümör lokalizasyonu için santral veya periferal yerleşim belirlendi.

Tümör lokalizasyonunda retroperiton, mezenter, periskrotal bölge, sırt, servikal bölge, göğüs duvarı ve sakral bölge santral; alt ve üst ekstremitte ise periferal yerleşime dahil edildi.

4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak geręekleştirildi. Kategorik değişkenlerin (yaş, cinsiyet, tümör derecesi ve boyutu, tümör lokalizasyonu, mitoz, nekroz, cerrahi sınır, tedavi, nüks, metastaz, sağkalım) sayı (n) ve yüzde (%) dağılımları verildi. Ayrıca yaş, tümör boyutu ve mitoz değişkenlerinin ortalama, standart sapma (\pm), minimum ve maksimum gibi istatistiksel özellikleri incelendi. Bunun yanında, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı ve sonuçlar yorumlandı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen LMS tanılı toplam 54 olgunun 29'u kadın (%53,7), 25'i erkektir (%46,3). Olguların yaş ortalaması yıl olarak $55,2 \pm 12,83$ iken (31-81), kadınların yaş ortalaması 54,03 (32-81), erkeklerin yaş ortalaması 56,56 (31-77) bulunmuştur. 35 olgu (%64,8) 50 yaş ve üzerinde iken, 19 olgu (%35,2) 50 yaş altındadır. Bu bulgulara ait veriler Tablo-3'te yer almaktadır. Olguların cinsiyet dağılımı ayrıca Şekil-7'de verilmiştir.

Tablo-3: LMS olgularında yaş ve cinsiyet dağılımı

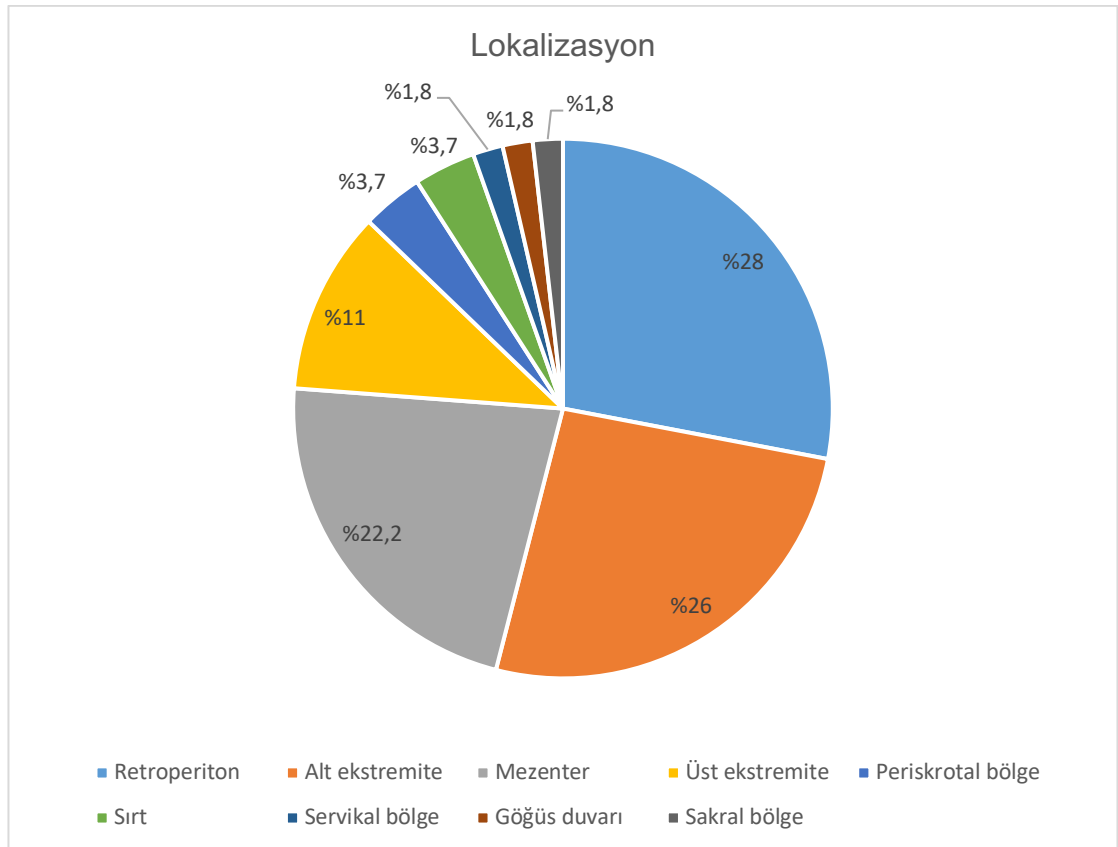
Cinsiyet	Sayı (n)	Yaş ortalaması	Yaş dağılımı
Kadın	29	54,03	32-81
Erkek	25	56,56	31-77
Toplam	54	55,2	31-81



Şekil-7: LMS olgularında cinsiyet dağılımı

Olgulara ait örneklerin tamamı eksizyonel biyopsi materyallerinden oluşmaktadır. 5 olgu (%9,2) bölümümüze konsültasyon amacıyla gönderilen hazır parafin blok ve preparatlardan ibarettir.

Tümör lokalizasyonu incelendiğinde; olguların 34'ünün (%63) santral yerleşimli iken, 20 tanesinin (%37) periferal yerleşimli olduğu saptanmıştır. Santral yerleşimlilerin 15'i (%44) retroperiton, 12'si (%35) mezenter, 2'si (%6) periskrotal bölge, 2'si (%6) sırt, 1'i (%3) servikal bölge, 1'i (%3) göğüs duvarı ve 1'i (%3) sakral bölgededir. Periferal yerleşimlilerin 14 tanesi (%70) alt ekstremitede iken 6 tanesi (%30) üst ekstremitelokalizasyonludur. Santral yerleşimlilerin 20'si (%58,9) kadınlarda, 14'ü (%41,1) erkeklerde görülürken; periferal olanların 11'i (%55) erkeklerde, 9 tanesi ise (%45) kadınlarda tespit edilmiştir. LMS olgularının lokalizasyona göre dağılımı Şekil-8'de ifade edilmiştir.



Şekil-8: LMS olgularında lokalizasyon dağılımı

Olguların tümör boyutu ortalaması $10,29\pm 7$ cm olarak bulunmuştur. En küçük tümör 1 cm çapında ve alt ekstremitte yerleşimli iken, en büyük tümörün boyutu 30 cm'dir ve retroperiton yerleşimlidir. Tümör boyutu 10 cm'den küçük 29 olgu (%53,7) mevcut iken, 10 cm ve üzeri 25 olgu (%46,3) saptanmıştır.

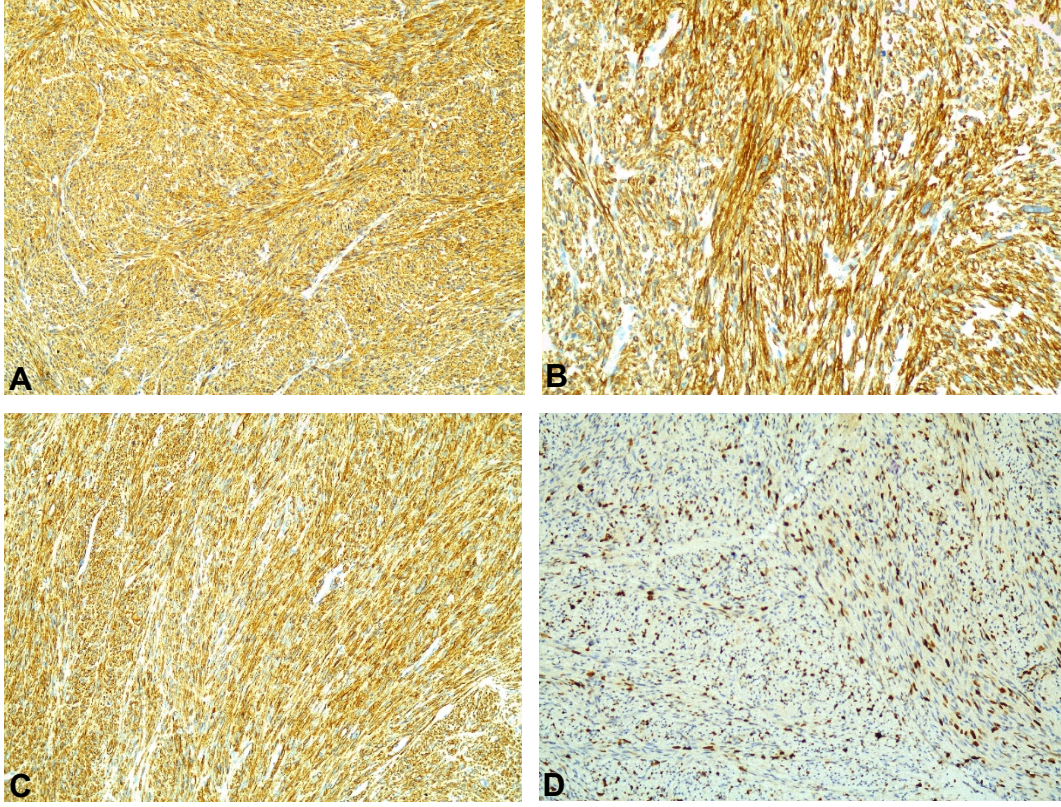
Tümör alt tipine bakıldığında 54 olgunun 41'i (%76) klasik LMS, 10'u (%18,6) pleomorfik LMS, 1'i (%1,8) kutanöz LMS, 1'i (%1,8) miksoid LMS ve diğer 1 tanesi (%1,8) dediferansiyel LMS tanısı almıştır. Klasik LMS'ye dahil edilen 1 olgu, önceden invaziv meme karsinomu tanısı almış, ardından kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmüş, tanıdan 10 yıl sonra ise sol pektoral kasında postradyasyon LMS'si gelişmiş bir kadın hastadır.

2. Histopatolojik Bulgular

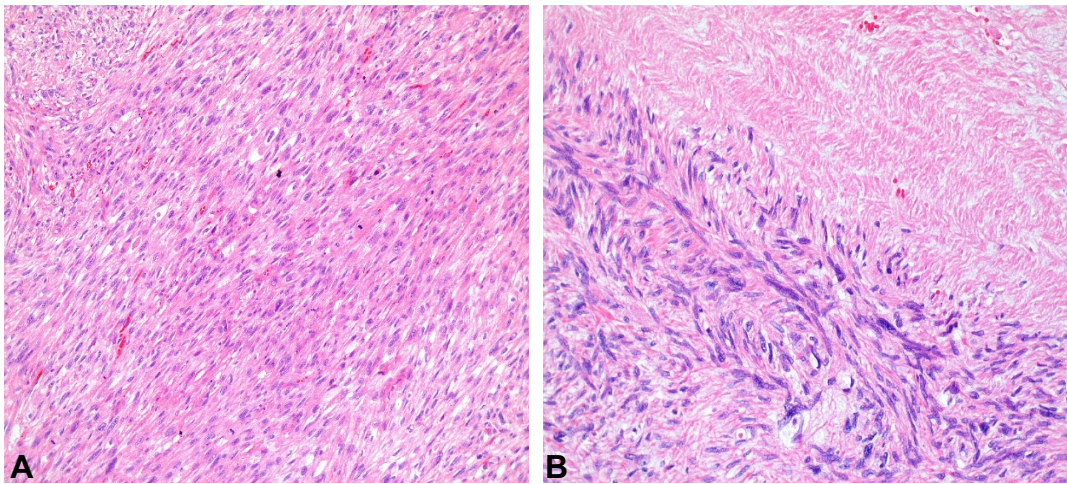
Çalışmada yer alan olgulara LMS tanısı konulmadan önce kas orijini desteklemek adına birtakım immünohistokimyasal boyamalar yapılmıştır (Şekil-9). 54 olgunun tamamına SMA boyaması uygulanmış ve 53 olguda (%98,1) pozitif bulunmuş iken, 1 tane (%1,9) miksoid LMS vakasında negatif olarak saptanmıştır. Ancak bu tek olguda desmin ve kaldesmon boyamalarının pozitif olması ile tanı desteklenmiştir. 54 olgunun 49'una (%90,7) desmin yapılmış olup 29 tanesi (%59,2) pozitif boyanmışken, 20 tanesi (%40,8) boyanma göstermemiştir. 54 olgunun 36 tanesine (%66,6) kaldesmon boyaması yapılmış olup bunların da 34'ü (%94,4) pozitif boyanmış, 2 tanesi (%5,6) negatif bulunmuştur. Desmin ve kaldesmonun negatif olduğu vakalarda SMA belirtecinin pozitifliği ve histomorfolojik bulgular eşliğinde LMS tanısı verilmiştir.

Tümörlerde mitoz sayısı 10 BBA üzerinden hesaplanmış olup ortalama $16,5\pm 11,49$ olarak bulunmuştur (Şekil-10A). En düşük mitoz sayısı 1 olarak, ilginç bir şekilde en büyük boyutlu ve retroperiton yerleşimli tümörde tespit edilmiştir. En yüksek mitoz sayısı ise 47 olarak bulunmuştur ve servikal bölge yerleşimli tümörde saptanmıştır. Mitotik aktivite 16 olguda (%29,6) 10'un altında, 20 olguda (%37) 10-19 arasında ve 18 olguda (%33,4) 20'nin üzerindedir.

Çalışmada yer alan tümörlerin 38'inde (%70,4) nekroz mevcut iken, 16'sında (%29,6) nekroza rastlanmamıştır (Şekil-10B).



Şekil-9: **A:** Diffüz SMA immünoreaktivitesi (SMAx100). **B:** Desmin immünoreaktivitesi (Desminx200). **C:** Kaldesmon pozitifliği (Kaldesmonx100). **D:** Yüksek Ki-67 pozitifliği (Ki-67x100).



Şekil-10: **A:** Hücrelerde yer yer epitelooid görünüm ve bol atipik mitoz (H&Ex100). **B:** Tümör hücre nekrozu (H&Ex100).

Olguların derecelendirilmesi FNCLCC kriterlerine göre yapılmıştır. Buna göre 7 olgu (%13) derece 1, 11 olgu (%20,4) derece 2 ve 36 olgu ise (%66,6) derece 3 olarak saptanmıştır.

Olgularımız için tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi eksizyon olmuştur. 21 olguda (%38,9) cerrahi sınır pozitifliği mevcut iken 33 olguda (%61,1) cerrahi sınır negatiftir. 2 olguda operasyondan kısa bir süre sonra cerrahi sınır genişletilmiş olup bunlar negatif olarak kabul edilmiştir.

Olguların histopatolojik bulgularına ait veriler Tablo-4'te yer almaktadır.

Tablo-4: LMS olgularında histopatolojik verilerin dağılımı

Değişken	Gruplar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör derecesi	1	7	13
	2	11	20,4
	3	36	66,6
Tümör lokalizasyonu	Santral	34	63
	Periferal	20	37
Tümör boyutu	< 10 cm	29	53,7
	≥ 10 cm	25	46,3
Mitoz (/10 BBA)	0-9	16	29,6
	10-19	20	37
	≥ 20	18	33,4
Nekroz	Yok	16	29,6
	Mevcut	38	70,4
Cerrahi sınır	Negatif	33	61,1
	Pozitif	21	38,9

3. Klinik Bulgular

Çalışmamızda nüks varlığı açısından klinik verilerine ulaşılabilen 25 vakanın 16'sında (%64) nüks görülürken 9 olguda (%36) nüks saptanmamıştır. Nüks gözlenen olguların 9'unda (%56,2) cerrahi sınır pozitifliği mevcut

olmasına rağmen rekürrens gelişmiştir. Tanı anından sonraki en erken 2 ay, en geç 10 yıl içinde nüks geliştiği tespit edilmiştir.

Uzak organ metastazı açısından verilerine ulaşılabilen 31 olgunun 26'sında (%84) ileriki zamanlarda metastaz görülürken 5'inde (%16) metastaz saptanmamıştır. En sık metastaz görülen organ 16 vaka (%61,5) ile akciğer iken, bunu 14 vaka (%53,8) ile karaciğer takip etmiştir. Kemik metastazı 11 olguda (%42,3), lenf nodu metastazı 6 olguda (%23), pankreas metastazı 3 olguda (%11,5), beyin metastazı 2 olguda (%7,7), böbrek metastazı 2 olguda (%7,7) tespit edilirken 1 olguda 13 yıl sonra parotis bezi metastazı olması dikkati çekmiştir. 7 olguda (%27) hem akciğer hem karaciğer metastazı vardır. Metastaz görülen olguların 20 tanesinde (%77) multipl organ tutulumu mevcuttur. Takiplerine ulaşılabilen olgularda ortalama metastaz gelişme süresi 4 yıl olup, 2 olguda LMS tanısı konulduktan sonraki 1 yıl içinde akciğer metastazı saptanmıştır.

Medikal onkoloji veritabanı üzerinden 54 olgunun 41 tanesinin adjuvan tedavi bilgilerine ulaşılmıştır. Bu 41 olgunun 32'sine (%78) tanı aldıktan sonra kemoterapi, radyoterapi veya her ikisini içeren bir tedavi protokolü uygulanmışken, 9 tanesi (%22) rezeksiyon sonrası herhangi bir tedavi almamıştır. Tedavi görenlerin 14'ü (%43,7) sadece kemoterapi almış iken, 4'ü (%12,6) sadece radyoterapi almış ve 14'üne (%43,7) ise hem kemoterapi hem de radyoterapi uygulanmıştır.

Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden Mart 2023'e kadar olan verilere göre 49 olgunun sağkalım bilgisine ulaşılmış olup 5 olgunun ise herhangi bir kaydı bulunamamıştır. Bu 49 olgudan 15'i (%30,6) yaşamını sürdürüyorken, 34 olgu (%69,4) eksitus olmuştur. 1 olgu operasyon sırasında gelişen komplikasyona bağlı olarak hayatını kaybetmiştir ve bu olgu hariç tutularak, hastaların tanı aldıkları andan itibaren ölüm tarihine kadar geçen sağkalım süresi hesaplanmış olup en az 9 gün, en fazla 198 ay olarak saptanmıştır. Ortalama sağkalım süresi 40 ay olarak tespit edilmiştir. 33 olgu (%67,3) 2 yıl ve üzerinde yaşam sürdürmüşken 16 olgu (%32,7) 2 yıl altında yaşamıştır. Sağ olan olgulardan 6'sına (%40) cerrahi sonrası herhangi bir tedavi verilmemiştir ve yıllık izleme takip edilme kararı alınmıştır. 3 tanesine (%20) cerrahi sonrası

hem kemoterapi hem radyoterapi, 1'ine (%6,6) ise sadece radyoterapi uygulanmış olup diğer 5 tanesinin tedavi bilgilerine ulaşılamamıştır.

Olguların klinik ve demografik bulgularına ait veriler Tablo-5'te yer almaktadır.

Tablo-5: LMS olgularında klinik ve demografik verilerin dağılımı

Değişken	Gruplar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	< 50	19	35,2
	≥ 50	35	64,8
Cinsiyet	Kadın	29	53,7
	Erkek	25	46,3
Cerrahi sonrası tedavi	Almadı	9	22
	Aldı	32	78
Nüks	Yok	9	36
	Mevcut	16	64
Metastaz	Yok	5	16
	Mevcut	26	84
Sağkalım	< 2 yıl	16	32,7
	≥ 2 yıl	33	67,3

4. Tümör Boyutu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

LMS'deki temel prognostik parametrelerden biri olan tümör boyutunun; nekroz, mitotik aktivite, cerrahi sınır pozitifliği, nüks ve metastaz gelişimi ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-6 ve Tablo-7).

Tablo-6: Tümör boyutu ile nekroz ve mitoz arasında yapılan analiz sonuçları

Tümör boyutu	Nekroz			Mitoz			
	Yok	Var	p değeri	0-9	10-19	≥ 20	p değeri
< 10 cm	10 (%18,5)	19 (%35,2)	0,4	8 (%14,8)	13 (%24,1)	8 (%14,8)	0,42
≥ 10 cm	6 (%11,1)	19 (%35,2)		8 (%14,8)	7 (%13)	10 (%18,5)	

Tablo-7: Tümör boyutu ile metastaz ve nüks gelişimi arasında yapılan analiz sonuçları

Tümör boyutu	Metastaz			Nüks		
	Yok	Var	p değeri	Yok	Var	p değeri
< 10 cm	4 (%13,8)	12 (%41,4)	0,525	4 (%16)	11 (%44)	0,234
≥ 10 cm	2 (%6,9)	11 (%37,9)		5 (%20)	5 (%20)	

Tümör boyutu ile sağkalım ilişkisini belirlemeye yönelik yapılan istatistiksel çalışmada p değeri 0,008 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo-8). Buna göre, tümör boyutu 10 cm'den küçük olanların, 10 cm'den büyük olanlara kıyasla 2 yıl ve üzerindeki sağkalım oranı anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo-8: Tümör boyutu ile sağkalım arasında yapılan analiz sonuçları

Tümör boyutu	Sağkalım		
	< 2 yıl	≥ 2 yıl	p değeri
< 10 cm	21 (%38,9)	33 (%61,1)	0,008
≥ 10 cm	12 (%24,5)	10 (%20,4)	

5. Tümör Lokalizasyonu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tümör lokalizasyonu ile cinsiyet, metastaz ve sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-9 ve Tablo-10).

Tablo-9: Tümör lokalizasyonu ile cinsiyet ve metastaz arasında yapılan analiz sonuçları

Tümör lokalizasyonu	Cinsiyet			Metastaz		
	Kadın	Erkek	p değeri	Yok	Var	p değeri
Santral	20 (%37)	14 (%25,9)	0,325	3 (%10,34)	16 (%55,17)	0,369
Periferal	9 (%16,7)	11 (%20,4)		3 (%10,34)	7 (%24,14)	

Tablo-10: Tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında yapılan analiz sonuçları

Tümör lokalizasyonu	Sağkalım		
	< 2 yıl	≥ 2 yıl	p değeri
Santral	11 (%22,4)	20 (%40,8)	0,879
Periferal	6 (%12,3)	12 (%24,5)	

6. Nüks Gelişimi ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Rekürrens gelişimi ile tümör derecesi, mitotik aktivite, cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p > 0,05$) (Tablo-11 ve Tablo-12).

Tablo-11: Nüks gelişimi ile tümör derecesi ve mitoz arasında yapılan analiz sonuçları

Nüks	Tümör derecesi				Mitoz			
	1	2	3	p değeri	0-9	10-19	≥ 20	p değeri
Yok	1 (%4)	1 (%4)	7 (%28)	0,988	2 (%8)	6 (%24)	1 (%4)	0,339
Var	2 (%8)	2 (%8)	12 (%48)		5 (%20)	6 (%24)	5 (%20)	

Tablo-12: Nüks gelişimi ile cerrahi sınır arasında yapılan analiz sonuçları

Nüks	Cerrahi sınır		
	Negatif	Pozitif	p değeri
Yok	6 (%24)	3 (%12)	0,61
Var	9 (%36)	7 (%28)	

7. Cerrahi Sonrası Tedavi Durumu ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Olguların cerrahi eksizyon sonrası tedavi alması ya da almaması durumu ile tümör derecesi, cerrahi sınır pozitifliği, nüks ve metastaz gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-13 ve Tablo-14).

Tablo-13: Tedavi durumu ile tümör derecesi ve cerrahi sınır arasında yapılan analiz sonuçları

Tedavi durumu	Tümör derecesi				Cerrahi sınır		
	1	2	3	p değeri	Negatif	Pozitif	p değeri
Almadı	2 (%4,9)	1 (%2,4)	7 (%17,1)	0,646	6 (%14,6)	4 (%9,8)	0,942
Aldı	3 (%7,3)	5 (%12,2)	23 (%56,1)		19 (%46,3)	12 (%29,3)	

Tablo-14: Tedavi durumu ile metastaz ve nüks gelişimi arasında yapılan analiz sonuçları

Tedavi durumu	Metastaz			Nüks		
	Yok	Var	p değeri	Yok	Var	p değeri
Almadı	2 (%7,4)	3 (%11,1)	0,289	2 (%8,7)	3 (%13)	0,964
Aldı	4 (%14,8)	18 (%66,7)		7 (%30,4)	11 (%47,8)	

8. Sağkalım ile Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

LMS'de bilinen prognostik faktörler arasında yer alan nekroz, mitotik aktivite, cerrahi sınır pozitifliği, nüks ve metastaz gelişimi, adjuvan tedavi durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-15, Tablo-16 ve Tablo-17).

Tablo-15: Sağkalım ile nekroz ve mitoz arasında yapılan analiz sonuçları

Sağkalım	Nekroz			Mitoz			
	Yok	Var	p değeri	0-9	10-19	≥ 20	p değeri
< 2 yıl	2 (%4,1)	15 (%30,6)	0,058	2 (%4,1)	7 (%14,3)	8 (%16,3)	0,15
≥ 2 yıl	12 (%24,5)	20 (%40,8)		11 (%22,4)	13 (%26,5)	8 (%16,3)	

Tablo-16: Sağkalım ile metastaz ve nüks gelişimi arasında yapılan analiz sonuçları

Sağkalım	Metastaz			Nüks		
	Yok	Var	p değeri	Yok	Var	p değeri
< 2 yıl	2 (%6,9)	8 (%27,6)	0,947	4 (%16,7)	6 (%25)	0,831
≥ 2 yıl	4 (%13,8)	15 (%51,7)		5 (%20,8)	9 (%37,5)	

Tablo-17: Sağkalım ile cerrahi sınır ve tedavi durumu arasında yapılan analiz sonuçları

Sağkalım	Cerrahi sınır			Tedavi		
	Negatif	Pozitif	p değeri	Almadı	Aldı	p değeri
< 2 yıl	11 (%22,4)	6 (%12,2)	0,949	2 (%5)	15 (%37,5)	0,097
≥ 2 yıl	21 (%42,9)	11 (%22,4)		8 (%20)	15 (%37,5)	

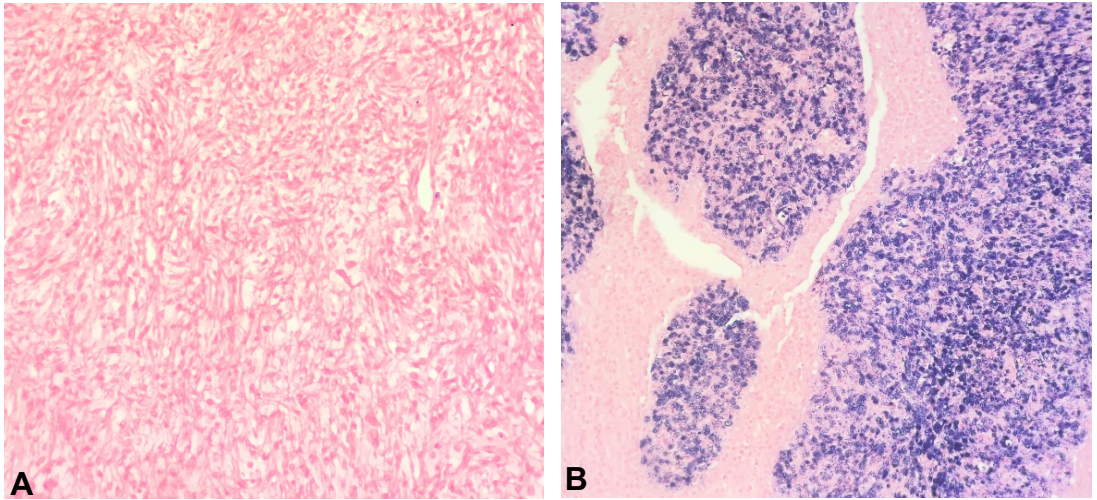
Tümör derecesinin sağkalım ile ilişkisini belirlemeye yönelik yapılan istatistiksel çalışmada p değeri 0,022 bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo-18). Buna göre, tümör derecesi 1 olan hastaların hepsi 2 yıl ve üzerinde yaşamış, tümör derecesi büyüdükçe tanı anından sonraki 2 yıl içerisinde eksitus oranı anlamlı derecede artış göstermiştir.

Tablo-18: Sağkalım ile tümör derecesi arasında yapılan analiz sonuçları

Sağkalım	Tümör derecesi			p değeri
	1	2	3	
< 2 yıl	0 (%0)	1 (%2)	16 (%32,7)	0,022
≥ 2 yıl	5 (%10,2)	9 (%18,4)	18 (%36,7)	

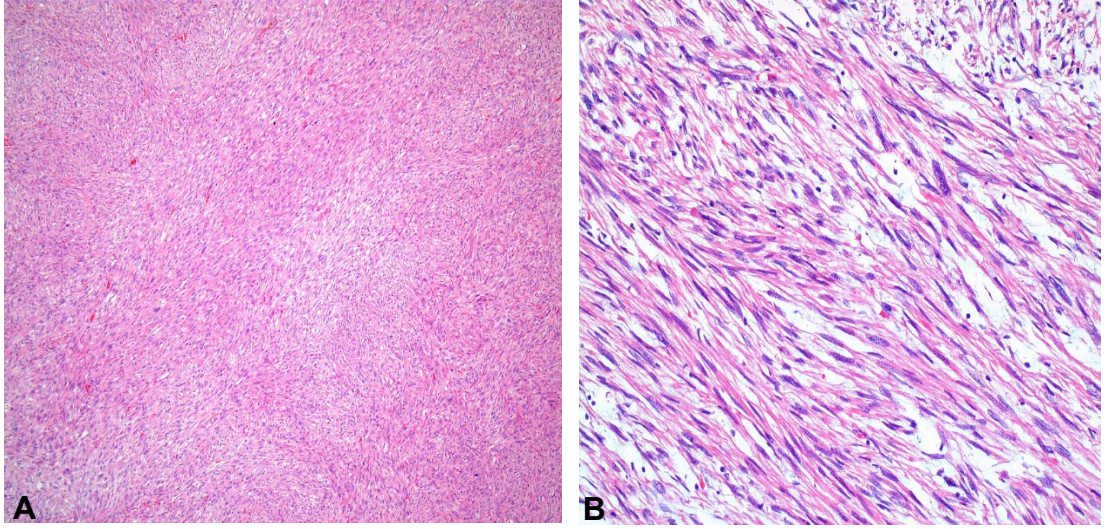
9. Olguların EBER Analizinin Değerlendirilmesi

Mevcut parafin blokları anabilim dalımıza ait arşivde bulunan 2012-2022 yılları arasındaki 29 yumuşak doku LMS'si olgusuna uygulanan in situ hibridizasyon yöntemi ile EBER varlığının araştırılması sonucu, hiçbir vakada pozitif boyanma tespit edilmemiştir (Şekil-11). Değerlendirilen olguların klinik özgeçmişine bakıldığında hiçbirinde immünosupresyona yol açan herhangi bir durum, transplant hali ve EBV maruziyeti öyküsüne rastlanmamıştır. Bu nedenle, olgularımızda EBER varlığı saptanmadığından hiçbiri EBV ile ilişkili düz kas tümörleri sınıflandırmasına dahil edilememiştir. EBER varlığı ile LMS'nin prognostik parametreleri arasındaki herhangi bir ilişki değerlendirilememiştir.

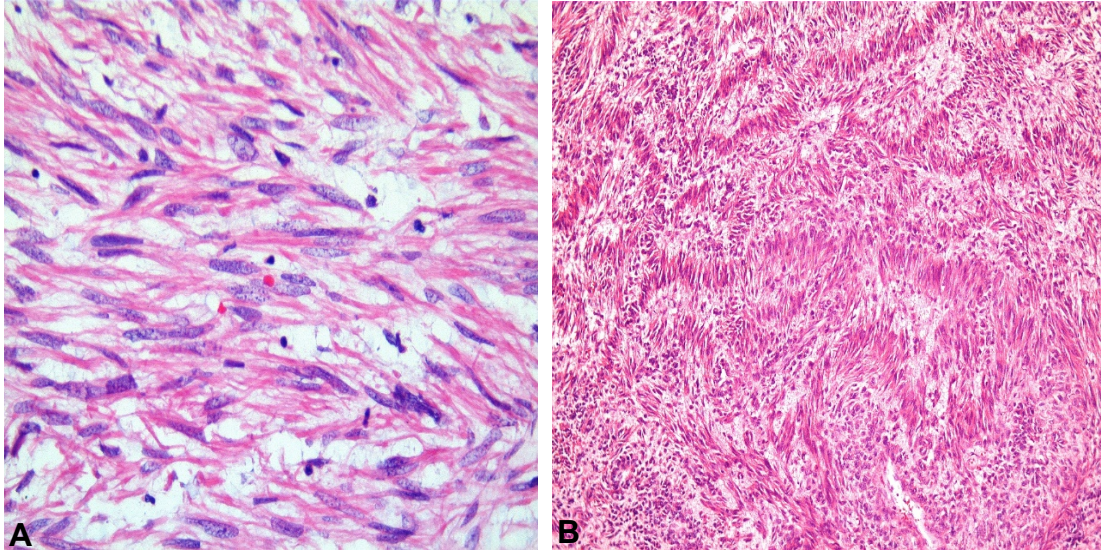


Şekil-11: A: ISH yöntemi ile negatif sonuç alınan LMS tanılı bir olgu (x200). **B:** EBER için kullanılan pozitif kontrol dokusu (x200).

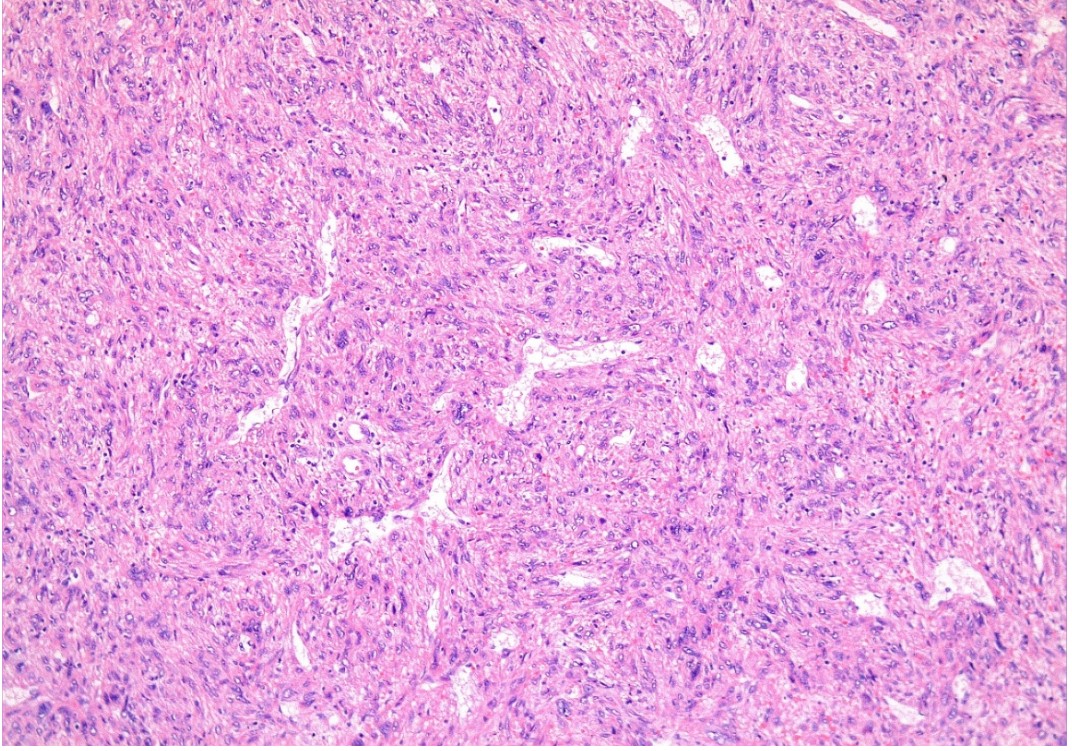
Olgularımızın histopatolojik özelliklerini temsil eden kesitlerden bazı örnekler aşağıdaki şekillerde verilmiştir (Şekil-12, Şekil-13, Şekil-14).



Şekil-12: A: İyi diferansiye LMS'de birbirini dik açıyla kesen hücre demetleri (H&Ex40). **B:** Fasiküler büyüme paterni (H&Ex100).



Şekil-13: A: Paralel kenarlı, künt uçlu nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücreler (H&Ex200). **B:** Tümör hücrelerinde nükleer palizatlanma (H&Ex100).



Şekil-14: LMS'de hemanjioperisitomatöz vasküler yapılanma (H&Ex100).

TARTIŞMA VE SONUÇ

LMS'ler yumuşak doku sarkomlarının en sık görülen alt tiplerinden biridir (46). Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10'unu oluşturur (10).

EBV ile ilişkili düz kas tümörleri, immün sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkan, düz kas tümörlerinin özel ve nadir bir alt tipidir. Genel olarak AIDS hastalarında daha sık görülmekle birlikte hastaların bir kısmı karaciğer, böbrek, kalp gibi solid organ nakli alıcılarıdır. Bu tümörler başlangıçta EBV ile ilişkili leiomyomlar ve LMS'ler olarak iki gruba ayrılmışken, mevcut sınıflandırmaya göre hepsi düz kas tümörü olarak kabul edilmektedir. Çünkü davranışları öngörülemez olsa da, genellikle benign seyir gösterirler (120). İlk kez 2020 yılında bu tümörler, DSÖ'nün yumuşak doku tümörleri sınıflandırmasında ayrı bir başlık altında yer almış ve tanısında in situ hibridizasyon yöntemi ile EBV-RNA pozitifliğinin gösterilmesi önemli bir kriter olarak kabul edilmiştir (1).

LMS'ler yetişkinlerde çocuklardan daha sık görülür. Retroperitoneal ve inferior vena kava yerleşimliler erkeklere göre kadınlarda daha sıktır (9). Miyajima ve ark.'nın (83) yaptığı 267 yumuşak doku LMS'si olgusunu içeren çalışmaya göre kadın / erkek oranı 1,14 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu oran 1,16 olarak saptanmış olup literatürle benzerdir. Yine, çalışmamızdaki 54 vakanın hepsi 31 yaş ve üzerinde olup bunları yaş gruplarına göre 50 yaş altı ve 50 yaş üzeri olarak gruplandırdığımızda; 35'inin (%64,8) 50 yaş ve üzerinde, 19'unun (%35,2) 50 yaş altında olduğu görülmüştür. Retroperitoneal olan 15 vakanın 9'u (%60) kadınlarda, 6'sı (%40) erkeklerde tespit edilmiştir. Ekstremitte yerleşimli 20 olgudan 11'i (%55) erkeklerde, 9'u (%45) kadınlarda saptanmıştır.

LMS'ler retroperitonu tutabilir, büyük kan damarlarında ortaya çıkabilir ve retroperitoneal olmayan yumuşak dokularda, özellikle de alt ekstremitede yerleşim gösterebilir (9). Çalışmamızdaki 54 vakayı santral (retroperiton, mezenter gibi) ve periferik (ekstremitte) lokalizasyon olarak gruplandırdığımızda; 34'ü (%63) santral yerleşimli, 20 tanesi (%37) ise

periferik yerleşimlidir. Santral yerleşimlilere baktığımızda genel dağılıma göre 15'i (%27,8) retroperiton, 12'si (%22,2) mezenter kaynaklı olup geri kalan 7 tanesi (%13) sırt ve periskrotal bölge gibi daha nadir görülen yerlerdir. Periferik yerleşimlilerin 14'ü (%26) alt ekstremitede iken, 6'sı (%11) üst ekstremitede lokalizasyonludur. Massi ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada da, ekstremitede yerleşimli 42 yumuşak doku LMS'si olgusunun 36'sı alt ekstremitede, 6'sı üst ekstremitede yerleşimli olarak bildirilmiştir. Tümör lokalizasyonu, yaş ve cinsiyet dikkate alındığında çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Literatürde büyük tümör boyutunun artmış metastaz ve daha düşük sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır. 2002 yılında Miyajima ve ark.'nın (83) ve 2013 yılında Gladdy ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmalara göre tümör derecesi ve boyutunun hastalığa özgü sağkalım ve uzak organ metastazı için en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. Tümör boyutunun 10 cm'den fazla olduğu durumlarda ve ayrıca tümör derecesi arttıkça sağkalımın azaldığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da yapılan istatistiksel analizde 10 cm ve üzerindeki büyüklükte olan tümörlerde düşük sağkalımı gösteren anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0,008$).

Harati ve ark.'nın (121) 2017 yılında bir Alman kurumunda gerçekleştirdiği ve yumuşak doku LMS'si olan 164 hastanın dahil edildiği çalışmada, tek değişkenli analizde yüksek histolojik derece, 5 cm'nin üzerinde tümör boyutu ve subfasyal lokalizasyon önemli ölçüde azalmış hastalığa özgü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analizde, sadece histolojik derece hastalığa özgü sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen veriler, cerrahi sınırların prognostik önemini belirleyememiştir. Bu da, cerrahi sınır durumu dışındaki tümör özelliklerinin sağkalım için önemli olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda olguların 7 tanesi (%13) derece 1, 11 tanesi (%20,4) derece 2 ve 36 tanesi (%66,6) derece 3 olarak sınıflandırılmış olup yapılan istatistiksel analizde benzer şekilde, yüksek tümör derecesinin düşük sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p = 0,022$). Cerrahi sınır pozitifliği ile sağkalım arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır.

2022 yılında Kannan ve ark.'nın (122) 1380 hastayı kapsayan 13 çalışmanın incelendiği metaanalizinde, 5 cm'den büyük tümör boyutu ve pozitif eksizyon sınırları düşük genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, adjuvan radyoterapi kullanımı daha düşük metastaz oranıyla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda cerrahi sonrası adjuvan tedavi alımı ile metastaz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Farshid ve ark. (12), 42 tane yumuşak doku LMS'si olgusu ile yaptıkları çalışmada, pozitif cerrahi sınırın metastazlarla ilişkili tek önemli faktör olduğunu ve sınır durumunun daha büyük tümör boyutu ve daha derin yerleşim ile güçlü bir şekilde korele olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile nüks gelişimi arasındaki ve tümör boyutu ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş olup her ikisi için de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gustafson ve ark. (123), çalışmalarında 60 yaş üzeri ve intravasküler invazyonun tümöre bağlı ölüm için bağımsız risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır. Çok değişkenli analizleri, DNA aneuploidisi ve tümör nekrozu gibi diğer faktörlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, ancak herhangi bir istatistiksel anlamlılığa sahip olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda da nekroz varlığı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Massi ve ark. (20), çalışmalarında ekstremiteler yerleşimli 42 tane yumuşak doku LMS'si olgusunu birçok prognostik faktörle karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Genel 2 yıllık sağkalım %42,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 2 yıllık sağkalım %32,7'dir. 10 cm'den büyük tümör boyutu ve yüksek mitoz oranını düşük sağkalım ile ilişkilendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise mitotik aktivite ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, hastalık nüksünün bağımsız bir göstergesi olarak bulunan tek faktörün eksizyon tipi olduğunu savunmuş, geniş sınırlarla eksizyonun lokal nüks gelişme riskini azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda nüks gelişimi ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak, çalışmalarında çalışmamızla benzer şekilde, tümör boyutu ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir.

Yine aynı çalışmaya göre, bu 42 olgudan 16'sında çoğu 1 yıl içinde olmak üzere uzak organ metastazı gelişmiş olup metastazların çoğunluğu akciğerdedir (12 vaka / %75). Bu nedenle, uzak yayılımın tümör büyümesinin erken evresinde, yani tanıdan önce meydana geldiği hipotezini savunmuşlardır. Okamoto ve ark. (124) yumuşak doku sarkomu olan 658 olguyu incelemiş ve karaciğer metastazı gelişme riskini en çok retroperitoneal LMS'lerde gözlemlemiştir. Bu çalışmada, retroperitondan gelen kan akımı portal venden de geçtiğinden, retroperitoneal sarkomun hepatik metastaz riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki 54 olgudan uzak organ metastazı açısından klinik verilerine ulaşabildiğimiz 31 olgunun 26 tanesinde (%84) metastaz saptanmıştır. Metastazların 16 tanesi (%61,5) akciğer metastazı iken, 14 tanesi (%53,8) karaciğer metastazıdır. 7 olguda (%27) ise hem akciğer hem karaciğer metastazı birlikte görülmüştür. Bu bulgu, literatürle uyumludur.

Lokalize tümörü olan hastaların çoğu için esas tedavi cerrahi olup bazen radyoterapi ile kombine edilir. Radyoterapi, operasyon sonrası uygulandığında hastalığın daha iyi lokal kontrolünü sağlar; ancak genel ve rekürrensiz sağkalım değişmez. İleri evre hastalar için başka tedavi seçenekleri de vardır. En iyi alternatif, tümörün boyutunu küçültmek ve cerrahiye daha elverişli hale getirmek için sitotoksik kemoterapi uygulamaktır. Ancak, çok sınırlı sayıda ajan LMS üzerinde etkilidir (125). Doksorubisin ve ifosfamid yumuşak doku sarkomlarında en etkili ajanlar olarak kabul edilmektedir (126). Fransız Sarkom Grubu tarafından, rezeke edilemeyen veya metastaz yapmış yumuşak doku sarkomu olan 133 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, gemsitabin ve dosetaksel kombinasyonu tolere edilebilir bulunmuş olup LMS'li hastalarda daha iyi yanıt ve sağkalım oranları göstermiştir (127). Tek ajan olarak temozolomid, özellikle rezeke edilemeyen veya metastatik LMS'li hastalar olmak üzere, önceden tedavi edilmiş ileri evre yumuşak doku sarkomu olan hastalarda da etkilidir (128). Mestiri ve ark. (125) Tunus merkezli 29 tane yumuşak doku LMS'si vakasını 10 yıllık süre içinde retrospektif incelemiş olup lokal nüks riskinin lokal tedavinin yeterliliğine bağlı olduğunu ve 5 yıllık genel sağkalımın klinik evre ile ilişkili olduğunu öne

sürmüştür. Massi ve ark. (20) ise adjuvan radyoterapinin, özellikle myojenik sarkom grupları için hastalığın ilerlemesini önlemede etkili olduğunu kanıtlamıştır; ancak adjuvan kemoterapi, hastalığın ilerlemesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Bizim çalışmamızda, cerrahi sonrası kemoradyoterapi alma durumu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Boman ve ark. (97), 1997 yılında ekstrauterin ve ekstraintestinal düz kas tümörü olan 22 hastayı histopatolojik olarak incelemiş ve klinik olarak taramıştır. Ayrıca, doku örneklerini in situ hibridizasyon yöntemi ile latent EBV enfeksiyonu açısından araştırmıştır. İmmün yetmezlik sendromu olan 2 yetişkin hastada adrenal yerleşimli düşük dereceli LMS'ler mevcut olup her ikisinde de tümör hücrelerinde EBV varlığı saptanmıştır. Diğer 20 hastanın immün sistemi normaldir ve bunlardaki tümörlerde EBV ile latent enfeksiyon gösterilememiştir. Buna bağlı olarak, immün sistemi baskılanmış bireylerde latent EBV enfeksiyonunun düz kas hücresi tümörleri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Cheuk ve ark.'nın (129) çalışmasında da, 37 yaşında immünosupresif bir hastada karaciğer yerleşimli düz kas morfolojisinde olan multipl tümör saptanmış ve yapılan in situ hibridizasyon yöntemi ile tümör içinde EBV varlığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, hiçbir olguda EBV varlığı gösterilememiş olup, olguların klinik bilgileri kontrol edildiğinde hiçbirinin immünosupresif olmadığı gözlemlenmiştir.

SONUÇ;

Çalışmamızda yumuşak doku LMS'si olgularındaki klinik ve patolojik bulguların prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

İstatistiksel olarak bu bulgulardan sadece tümör boyutu ve tümör derecesinin hasta sağkalımı üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu ve derecesi arttıkça, yaşam süresinin azaldığı kanısına varılmıştır.

Elde edilen veriler sonucunda; LMS'de bilinen histopatolojik prognostik faktörler olan nekroz ve mitotik aktivite ile sağkalım arasındaki, klinikopatolojik prognostik faktörler olan tümör lokalizasyonu, nüks ve metastaz gelişimi, cerrahi sınır pozitifliği ve cerrahi sonrası verilen adjuvan tedavi ile sağkalım arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak araştırılmış, ancak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Yine, tüm bu faktörlerin birbirleri ile yapılan karşılaştırmalı istatistiksel analizleri sonucu aralarında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen yumuşak doku LMS'si olgularının klinikopatolojik özellikleri ve rutin prognostik faktörlerin dağılımı genelde literatürle uyumludur. Bizim hasta serimizdeki hiçbir olguda EBER ile araştırılan EBV-RNA varlığı gösterilememiş olup, klinik olarak gözden geçirildiğinde bu bulgunun, olguların hiçbirinde immünosupresyona yol açan herhangi bir durum yanı sıra bilinen bir otoimmün hastalık bulunmaması ile açıklanabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Antonescu CR, Blay JY, Bovée JVMG, et al. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 5th edition. Geneva: OMS; 2020.
2. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
3. Kelley TW, Borden EC, Goldblum JR. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: An immunohistochemical study. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2004;12(4):338-41.
4. Font RL, Jurco S, Brechner RJ. Postradiation leiomyosarcoma of the orbit complicating bilateral retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(10):1557-61.
5. Fitzpatrick SG, Woodworth BA, Monteiro C, et al. Nasal sinus leiomyosarcoma in a patient with history of non-hereditary unilateral treated retinoblastoma. *Head and Neck Pathol*. 2011;5(1):57-62.
6. Panelos J, Beltrami G, Scoccianti G, et al. Prognostic significance of the alterations of the G1-S checkpoint in localized leiomyosarcoma of the peripheral soft tissue. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):566-71.
7. Fisher C, Goldblum JR, Epstein JI, et al. Leiomyosarcoma of the paratesticular region: A clinicopathologic study. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(9):1143-9.
8. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Leiomyosarcoma of the head and neck: A clinicopathological study. *Head and Neck Leiomyosarcoma Histopathology*. 2002;40(6):518-25.
9. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2013.
10. Dervişoğlu S. Yumuşak Doku Tümörleri. Ankara: Kongre Kitabevi; 2016:320-7.
11. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1851-7.
12. Farshid G, Pradhan M, Goldblum J, et al. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues: A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2002;26(1):14-24.
13. Hornick JL. *Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.

14. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. 2011;6(8):e20294.
15. Laskin WB, Fanburg-Smith JC, Burke AP, et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Clinicopathologic study of 40 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(6):873-81.
16. Kraft S, Fletcher CDM. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: Clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35(4):599-607.
17. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. True smooth muscle tumors of the small intestine: A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 25 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33(3):430-6.
18. Yamamoto H, Handa M, Tobo T, et al. Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2013;63(2):194-207.
19. Hilal L, Barada K, Mukherji D, et al. Gastrointestinal (GI) leiomyosarcoma (LMS) case series and review on diagnosis, management, and prognosis. *Med Oncol*. 2016;33(2):20.
20. Massi D, Beltrami G, Mela MM, et al. Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: A retrospective analysis of 42 cases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(5):565-72.
21. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, et al. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*. 2009;115(18):4218-26.
22. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, et al. Risk of soft-tissue sarcoma among 69 460 five-year survivors of childhood cancer in Europe. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(6):649-60.
23. George S, Serrano C, Hensley ML, et al. Soft tissue and uterine leiomyosarcoma. *JCO*. 2018;36(2):144-50.
24. Chudasama P, Mughal SS, Sanders MA, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma. *Nat Commun*. 2018;9(1):144.
25. Mandahl N, Fletcher CDM, Dal Cin P, et al. Comparative cytogenetic study of spindle cell and pleomorphic leiomyosarcomas of soft tissues. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2000;116(1):66-73.
26. Knutsen T, Gobu V, Knaus R, et al. The interactive online SKY/M-FISH & CGH Database and the Entrez Cancer Chromosomes search database: Linkage of chromosomal aberrations with the genome sequence. *Genes Chromosom Cancer*. 2005;44(1):52-64.

27. Yang J, Du X, Chen K, et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Letters*. 2009;275(1):1-8.
28. Gibault L, Pérot G, Chibon F, et al. New insights in sarcoma oncogenesis: A comprehensive analysis of a large series of 160 soft tissue sarcomas with complex genomics: Genome and transcriptome analysis of human soft tissue sarcomas. *J Pathol*. 2011;223(1):64-71.
29. Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell*. 2017;171(4):950-965.e28.
30. Villacis RAR, Silveira SM, Barros-Filho MC, et al. Gene expression profiling in leiomyosarcomas and undifferentiated pleomorphic sarcomas: SRC as a new diagnostic marker. 2014;9(7):e102281.
31. Pérot G, Derré J, Coindre JM, et al. Strong smooth muscle differentiation is dependent on myocardin gene amplification in most human retroperitoneal leiomyosarcomas. *Cancer Research*. 2009;69(6):2269-78.
32. Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, et al. Mechanisms of inactivation of the p16INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue: Decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis. *J Pathol*. 2003;201(3):487-95.
33. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;161(1):1-19.
34. Pérot G, Chibon F, Montero A, et al. Constant p53 pathway inactivation in a large series of soft tissue sarcomas with complex genetics. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(4):2080-90.
35. Ito M, Barys L, O'Reilly T, et al. Comprehensive mapping of p53 pathway alterations reveals an apparent role for both SNP309 and *MDM2* amplification in sarcomagenesis. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(3):416-26.
36. Agaram NP, Zhang L, LeLoarer F, et al. Targeted exome sequencing profiles genetic alterations in leiomyosarcoma: Targeted exome sequencing in leiomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(2):124-30.
37. Yang CY, Liao JY, Huang WJ, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes identified frequent TP53 and ATRX mutations in leiomyosarcoma. 2015; 7(10): 2072–2081.
38. Lee PJ, Yoo NS, Hagemann IS, et al. Spectrum of mutations in leiomyosarcomas identified by clinical targeted next-generation sequencing. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017;102(1):156-61.
39. Liao JY, Tsai JH, Jeng YM, et al. Leiomyosarcoma with alternative lengthening of telomeres is associated with aggressive histologic features, loss

of ATRX expression and poor clinical outcome. *American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(2):236-44.

40. Davis LE, Nusser KD, Przybyl J, et al. Discovery and characterization of recurrent, targetable ALK fusions in leiomyosarcoma. *Molecular Cancer Research*. 2019;17(3):676-85.

41. Hernando E, Charytonowicz E, Dudas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med*. 2007;13(6):748-53.

42. Babichev Y, Kabaroff L, Datti A, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibition in combination with doxorubicin is an effective therapy for leiomyosarcoma. *J Transl Med*. 2016;14(1):67.

43. Beck AH, Lee CH, Witten DM, et al. Discovery of molecular subtypes in leiomyosarcoma through integrative molecular profiling. *Oncogene*. 2010;29(6):845-54.

44. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med*. 2010;16(7):781-7.

45. Guo X, Jo VY, Mills AM, et al. Clinically relevant molecular subtypes in leiomyosarcoma. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(15):3501-11.

46. Guo X, Forgó E, van de Rijn M. Molecular subtyping of leiomyosarcoma with 3' end RNA sequencing. *Genomics Data*. 2015;5:366-7.

47. Lee YF, Roe T, Mangham DC, et al. Gene expression profiling identifies distinct molecular subgroups of leiomyosarcoma with clinical relevance. *Br J Cancer*. 2016;115(8):1000-7.

48. Lee YF, John M, Edwards S, et al. Molecular classification of synovial sarcomas, leiomyosarcomas and malignant fibrous histiocytomas by gene expression profiling. *Br J Cancer*. 2003;88(4):510-5.

49. Segal NH, Pavlidis P, Antonescu CR, et al. Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. *The American Journal of Pathology*. 2003;163(2):691-700.

50. Larramendy ML, Gentile M, Soloneski S, et al. Does comparative genomic hybridization reveal distinct differences in DNA copy number sequence patterns between leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma? *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2008;187(1):1-11.

51. Mills AM, Beck AH, Montgomery KD, et al. Expression of subtype-specific group 1 leiomyosarcoma markers in a wide variety of sarcomas by gene expression analysis and immunohistochemistry. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35(4):583-9.

52. Lee CH, Espinosa I, Vrijaldenhoven S, et al. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(5):1423-30.
53. Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: A clinicopathologic analysis of 44 cases. *J Surg Oncol*. 1985;28(3):177-86.
54. Shmookler BM, Lauer DH. Retroperitoneal leiomyosarcoma. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(3):269-80.
55. Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM. Leiomyosarcoma of soft tissue: A clinicopathologic study. *Cancer*. 1981;48(4):1022-32.
56. Eppsteiner RW. Leiomyosarcoma of the head and neck: A population-based analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(9):921.
57. Karroum JE, Zappi EG, Cockerell CJ. Sclerotic primary cutaneous leiomyosarcoma. *The American Journal of Dermatopathology*. 1995;17(3):292-6.
58. Rubin BP, Fletcher CDM. Myxoid leiomyosarcoma of soft tissue, an underrecognized variant. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(7):927-36.
59. Mentzel T, Calonje E, Fletcher CD. Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells. Analysis of eight cases closely mimicking the so-called giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(3):258-65.
60. Matthews TJ, Fisher C. Leiomyosarcoma of soft tissue and pulmonary metastasis, both with osteoclast-like giant cells. *Journal of Clinical Pathology*. 1994;47(4):370-1.
61. Chen E, O'Connell F, Fletcher CDM. Dedifferentiated leiomyosarcoma: Clinicopathological analysis of 18 cases. *Histopathology*. 2011;59(6):1135-43.
62. Nicolas MM, Tamboli P, Gomez JA, et al. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases. *Human Pathology*. 2010;41(5):663-71.
63. Oda Y, Miyajima K, Kawaguchi K, et al. Pleomorphic leiomyosarcoma: Clinicopathologic and immunohistochemical study with special emphasis on its distinction from ordinary leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(8):1030-8.
64. Folpe AL, Weiss SW. Lipoleiomyosarcoma (Well-differentiated liposarcoma with leiomyosarcomatous differentiation): A clinicopathologic study of nine cases including one with dedifferentiation. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2002;26(6):742-9.

65. Suster S, Wong TY, Moran CA. Sarcomas with combined features of liposarcoma and leiomyosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(9):905-11.
66. Tallini G, Erlandson RA, Brennan MF, et al. Divergent myosarcomatous differentiation in retroperitoneal liposarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(6):546-56.
67. Dry, Jorgensen, M Fletcher. Leiomyosarcomas of the oral cavity: An unusual topographic subset easily mistaken for nonmesenchymal tumours: Leiomyosarcomas of the oral cavity. *Histopathology*. 2000;36(3):210-20.
68. Hisaoka M, Wei-Qi S, Jian W, et al. Specific but variable expression of h-caldesmon in leiomyosarcomas: An immunohistochemical reassessment of a novel myogenic marker. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2001;9(4):302-8.
69. Watanabe K, Tajino T, Sekiguchi M, et al. H-caldesmon as a specific marker for smooth muscle tumors. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000;113(5):663-8.
70. Rush DS, Tan J, Baergen RN, et al. H-caldesmon, a novel smooth muscle-specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(2):253-8.
71. Wang NP, Wan BC, Skelly M, et al. Antibodies to novel myoepithelium-associated proteins distinguish benign lesions and carcinoma in situ from invasive carcinoma of the breast. *Applied Immunohistochemistry*. 1997;5(3):141-51.
72. Iwata J, Fletcher CDM. Immunohistochemical detection of cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma: A systematic study of 100 cases. *Pathology International*. 2000;50(1):7-14.
73. Miettinen M. Immunoreactivity for cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(6):637-40.
74. Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. Vascular leiomyosarcoma: Clinicopathology and immunohistochemistry with special reference to a unique smooth muscle phenotype. *Pathology International*. 2010;60(3):212-6.
75. Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, et al. Uterine epithelioid leiomyosarcomas with clear cells: Reactivity with HMB-45 and the concept of PEComa. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28(2):244-9.
76. Silva EG, Bodurka DC, Scouros MA, et al. A uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2005;9(1):43-5.
77. Lee CH, Turbin DA, Sung YCV, et al. A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors. *Modern Pathology*. 2009;22(12):1519-31.

78. Billings SD, Folpe AL, Weiss SW. Do leiomyomas of deep soft tissue exist?: An analysis of highly differentiated smooth muscle tumors of deep soft tissue supporting two distinct subtypes. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(9):1134-42.
79. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;91(10):1914-26.
80. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group: Postrelapse Outcomes in RPS. *Cancer*. 2017;123(11):1971-8.
81. Raut CP, Callegaro D, Miceli R, et al. Predicting survival in patients undergoing resection for locally recurrent retroperitoneal sarcoma: A study and novel nomogram from TARPSWG. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(8):2664-71.
82. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, et al. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer*. 1986;57(10):2077-88.
83. Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, et al. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: A multivariate analysis: Prognostic factors in leiomyosarcoma. *Histopathology*. 2002;40(4):353-9.
84. Wang WL, Bones-Valentin RA, Prieto VG, et al. Sarcoma metastases to the skin: A clinicopathologic study of 65 patients. *Cancer*. 2012;118(11):2900-4.
85. Espinosa I, Beck AH, Lee CH, et al. Coordinate expression of Colony-Stimulating Factor-1 and Colony-Stimulating Factor-1-related proteins is associated with poor prognosis in gynecological and nongynecological leiomyosarcoma. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(6):2347-56.
86. Collins IM, Thomas DM. Novel approaches to treatment of leiomyosarcomas. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(4):316-22.
87. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein–Barr virus epidemiology, serology and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: An update. *Front Oncol*. 2018;8:211.
88. Mahjoub F, Shahsiah R, Ardalan F, et al. Detection of Epstein-Barr virus by Chromogenic In Situ Hybridization in cases of extra-hepatic biliary atresia. *Diagn Pathol*. 2008;3(1):19.
89. Cohen JI. Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481-92.
90. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2001;3(1):1-10.

91. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1132-9.
92. El-Sharkawy A, Al Zaidan L, Malki A. Epstein–Barr virus-associated malignancies: Roles of viral oncoproteins in carcinogenesis. *Front Oncol.* 2018;8:265.
93. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Seminars in Oncology.* 2015;42(2):291-303.
94. Shen SC, Yunis EJ. Leiomyosarcoma developing in a child during remission of leukemia. *The Journal of Pediatrics.* 1976;89(5):780-2.
95. Walker D. Leiomyosarcoma in a renal allograft recipient treated with immunosuppressive drugs. *JAMA.* 1971;215(13):2084.
96. Bluhm JM, Yi ES, Diaz G, et al. Multicentric endobronchial smooth muscle tumors associated with the Epstein-Barr virus in an adult patient with the acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *Cancer.* 1997;80(10):1910-3.
97. Boman F, Gultekin H, Dickman PS. Latent Epstein-Barr virus infection demonstrated in low-grade leiomyosarcomas of adults with acquired immunodeficiency syndrome, but not in adjacent Kaposi's lesion or smooth muscle tumors in immunocompetent patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(8):834-8.
98. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein–Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med.* 1995;332(1):12-8.
99. Kingma DW, Shad A, Tsokos M, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-associated smooth-muscle tumor arising in a post-transplant patient treated successfully for two PT-EBV-associated large-cell lymphomas: Case report. *The American Journal of Surgical Pathology.* 1996;20(12):1511-9.
100. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al. The association of Epstein–Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med.* 1995;332(1):19-25.
101. Jonigk D, Laenger F, Maegel L, et al. Molecular and clinicopathological analysis of Epstein-Barr virus–associated posttransplant smooth muscle tumors. *American Journal of Transplantation.* 2012;12(7):1908-17.
102. Magg T, Schober T, Walz C, et al. Epstein–Barr virus + Smooth muscle tumors as manifestation of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol.* 2018;9:368.
103. Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, et al. Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):41-7.

104. Moore Dalal K, Antonescu CR, DeMatteo RP, et al. EBV-associated smooth muscle neoplasms: Solid tumors arising in the presence of immunosuppression and autoimmune diseases. *Sarcoma*. 2008;2008:1-6.
105. Ong KW, Teo M, Lee V, et al. Expression of EBV latent antigens, mammalian target of rapamycin and tumor suppression genes in EBV-positive smooth muscle tumors: Clinical and therapeutic implications. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(17):5350-8.
106. Tan CS, Loh HL, Foo MWY, et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors after kidney transplantation: Treatment and outcomes in a single center. *Clin Transplant*. 2013;27(4):E462-8.
107. Teiken K, Kuehnel M, Rehkaemper J, et al. Non-canonical WNT6/WNT10A signal factor expression in EBV + Post-transplant smooth muscle tumors. *Clin Sarcoma Res*. 2018;8(1):10.
108. Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events: A clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006;30(1):75-82.
109. Hussein K, Rath B, Ludewig B, et al. Clinico-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *European Journal of Cancer*. 2014;50(14):2417-24.
110. Dekate J, Chetty R. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140.
111. Parta M, Cuellar-Rodriguez J, Freeman AF, et al. Resolution of multifocal Epstein-Barr virus-related smooth muscle tumor in a patient with GATA2 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):61-6.
112. Merchant W, Calonje E, Fletcher CDM. Inflammatory leiomyosarcoma: A morphological subgroup within the heterogeneous family of so-called inflammatory malignant fibrous histiocytoma. *Histopathology*. 1995;27(6):525-32.
113. Arbajian E, Köster J, Vult Von Steyern F, et al. Inflammatory leiomyosarcoma is a distinct tumor characterized by near-haploidization, few somatic mutations and a primitive myogenic gene expression signature. *Modern Pathology*. 2018;31(1):93-100.
114. Chang A, Schuetze SM, Conrad EU, et al. So-called "inflammatory leiomyosarcoma": A series of 3 cases providing additional insights into a rare entity. *Int J Surg Pathol*. 2005;13(2):185-95.
115. Nord KH, Paulsson K, Veerla S, et al. Retained heterodisomy is associated with high gene expression in hyperhaploid inflammatory leiomyosarcoma. *Neoplasia*. 2012;14(9):807-IN5.

116. Dal Cin P, Sciot R, Fletcher CDM, et al. Inflammatory leiomyosarcoma may be characterized by specific near-haploid chromosome changes. *J Pathol.* 1998;185(1):112-5.
117. Nistal M, Paniagua R, Picazo ML, et al. Granular changes in vascular leiomyosarcoma. *Virchows Arch A Path Anat and Histol.* 1980;386(2):239-48.
118. Ferenczy A, Richart RM, Okagaki T. A comparative ultrastructural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma and leiomyoma of the uterus. *Cancer.* 1971;28(4):1004-18.
119. Hassan R, White L, Stefanoff C, et al. Epstein-Barr virus (EBV) detection and typing by PCR: A contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma. *Diagn Pathol.* 2006;1(1):17.
120. Miettinen M. Smooth muscle tumors of soft tissue and non-uterine viscera: Biology and prognosis. *Mod Pathol.* 2014;27(S1):S17-29.
121. Harati K, Daigeler A, Lange K, et al. Somatic leiomyosarcoma of the soft tissues: A single-institutional analysis of factors predictive of survival in 164 patients. *World J Surg.* 2017;41(6):1534-41.
122. Kannan S, Chong HH, Chew B, et al. Leiomyosarcoma in the extremities and trunk wall: Systematic review and meta-analysis of the oncological outcomes. *World J Surg Onc.* 2022;20(1):124.
123. Gustafson P, Rydholm A, Willén H, et al. Soft tissue leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content. *Cancer.* 1992;70(1):114-9.
124. Okamoto M, Matsuoka M, Soma T, et al. Metastases of soft tissue sarcoma to the liver: A historical cohort study from a hospital-based cancer registry. *Cancer Med.* 2020;9(17):6159-65.
125. Mestiri S, Elghali MA, Bourigua R, et al. Soft tissue leiomyosarcoma—diagnostics, management and prognosis: Data of the registry cancer of the center of Tunisia. *Rare Tumors.* 2019;11:203636131882017.
126. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, et al. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses: Outcomes analysis of 155 patients at a sarcoma referral center. *Cancer.* 2000;89(12):2677-86.
127. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: A retrospective analysis. *Int J Cancer.* 2006;119(3):706-11.
128. Garcia Del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: A study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer.* 2005;104(8):1706-12.

129. Cheuk W, Li PCK, Chan JKC. Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumour: A distinctive mesenchymal tumour of immunocompromised individuals. *Pathology*. 2002;34(3):245-9.

TEŞEKKÜR

Öncelikle kendisi ile tez yapma imkanını bana sunup bunu başarabileceğime inanan, tezimin hazırlanması aşamasında büyük katkıları olan, ihtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek eğitimimde önemli paya sahip çok sevdiğim hocam Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA'ya, her konuda desteği, öğrettikleri ve emeği için anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ' a, eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum tıbbi patoloji anabilim dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Ömer YERCİ, Prof. Dr. Şaduman BALABAN ADIM, Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU, Prof. Dr. Berna AYTAÇ VURUŐKAN, Doç. Dr. Nesrin UĐRAŐ, Doç. Dr. Fatma ÖZ ATALAY, Öğr. Gör. Dr. Mine ÖZŐEN ve Öğr. Gör. Dr. Selva KABUL'e, birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum başta Rabia DÖLEK olmak üzere tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, ayrıca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda görevli tüm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugüne gelmemde en çok emeği geçen, her koşulda yanımda olan canım annem Nevin BOZKURT ve babam Mehmet BOZKURT'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

22.07.1993 tarihinde Antakya'da doğdum. İlköğrenimimi Ankara'da Yalçın Eskiyanan İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Ankara'da Fethiye-Kemal Mumcu Anadolu Lisesi'nde birincilikle bitirdim. 2011 yılında başladığım Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2017 yılında mezun oldum. 2018 yılının temmuz ayından bu yana Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.