



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİPOSARKOMLARDA WHO SINIFLANDIRMASI İLE
p53 VE MDM2 EKSPRESYONLARININ
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Akgül ARICI

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİPOSARKOMLARDA WHO SINIFLANDIRMASI İLE
p53 VE MDM2 EKSPRESYONLARININ
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Akgül ARICI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ülviye YALÇINKAYA

BURSA 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	27
Kaynaklar.....	34
Teşekkür.....	38
Özgeçmiş.....	39

ÖZET

Çalışmanın amacı; liposarkom tanısı almış olguların WHO klasifikasyonuna göre histopatolojik tiplendirmesinin yapılması, p53 ve MDM2 ekspresyonlarının liposarkom tip, derece ve lokalizasyonlarına göre farklarının incelenerek nüks ve tümör çapıyla olan ilişkilerinin belirlenmesidir.

Çalışmaya alınan 48 olgunun Hematoksilen-Eozin boyalı kesitleri WHO liposarkom klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Olguların parafin bloklarından yapılan kesitlere immünohistokimyasal yöntemle p53 ve MDM2 boyaması uygulandı. Tümör hücrelerinde %10'un üzerinde nükleer boyanma yeterli kabul edildi. İstatistiksel olarak Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

Olguların 20'si İDL, 16'sı ML, 7'si PL, 5'i DL olup histopatolojik tiplendirme WHO verilerine uygun olarak bulundu. p53 ve MDM2 immünreaktivitesi açısından tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 48 olgunun 22'sinde p53, 22'sinde MDM2 pozitifliği saptanırken 16 olguda p53 ve MDM2'nin birlikte pozitifliği saptandı. Tüm olgularda p53 ve MDM2 pozitivitesi açısından anlamlı ilişki bulundu. Artan tümör derecesi ile birlikte p53 ve MDM2 pozitivitesinin doğru orantılı olarak arttığı görüldü.

Sonuçta; p53 ve MDM2 immünreaktivitesinin liposarkomlarda tanısal açıdan yararlı olabileceğini saptadık. Yüksek dereceli liposarkomlarda p53 ve MDM2 pozitivitesinin arttığını gözlemledik. p53 ve MDM2 ekspresyonunun liposarkom patogenezinde yer aldığı görüşünü destekleyen bulgular elde etmekle birlikte, çalışmamızda olgu sayısının azlığı nedeniyle kesin çıkarımlarda bulunmanın çok sağlıklı olmayacağı kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Liposarkom, WHO klasifikasyonu, p53, MDM2.

SUMMARY

WHO Classification of Liposarcomas with Determination of p53 and MDM2 Expressions Immunohistochemically

The aim of this study was to make the histopathologic typing of cases diagnosed as liposarcoma according to WHO classification, to examine different expression of p53 and MDM2 according to type, grade and localisations of liposarcomas and to determine their relation with recurrences and diameters of tumors.

Hematoxylin-Eosin stained sections of 48 cases taken into study were evaluated according to WHO liposarcoma classification. Histologic sections of paraffin blocks were immunostained with p53 and MDM2 antibody. Individual tumor cells were considered positive if more than 10% of the cells displayed nuclear immunostaining. Pearson Chi-Square test was used in statistical evaluation.

20 cases were IDL, 16 cases were ML, 7 cases were PL and 5 cases were DL. The histopathologic typing was concomitant with WHO datas. When all the cases were evaluated according to p53 and MDM2 immunostaining. 22 cases were positive with p53, 22 cases were positive with MDM2 and 16 cases were positive with p53 and MDM2. There was meaningful relation with p53 and MDM2 in all cases. With increasing tumor grade positivity p53 and MDM2 were increased in direct proportion.

In conclusion; we determined that immunoreactivity of p53 and MDM2 can be useful in diagnosing liposarcomas. We observed the increasing positivity of p53 and MDM2 in high grade liposarcomas. We obtained findings which support the role of p53 and MDM2 expression in liposarcoma pathogenesis but because of minority of cases we decided that it was not true to make find conclusions.

Key words: Liposarcoma, WHO classification, p53, MDM2.

GİRİŞ

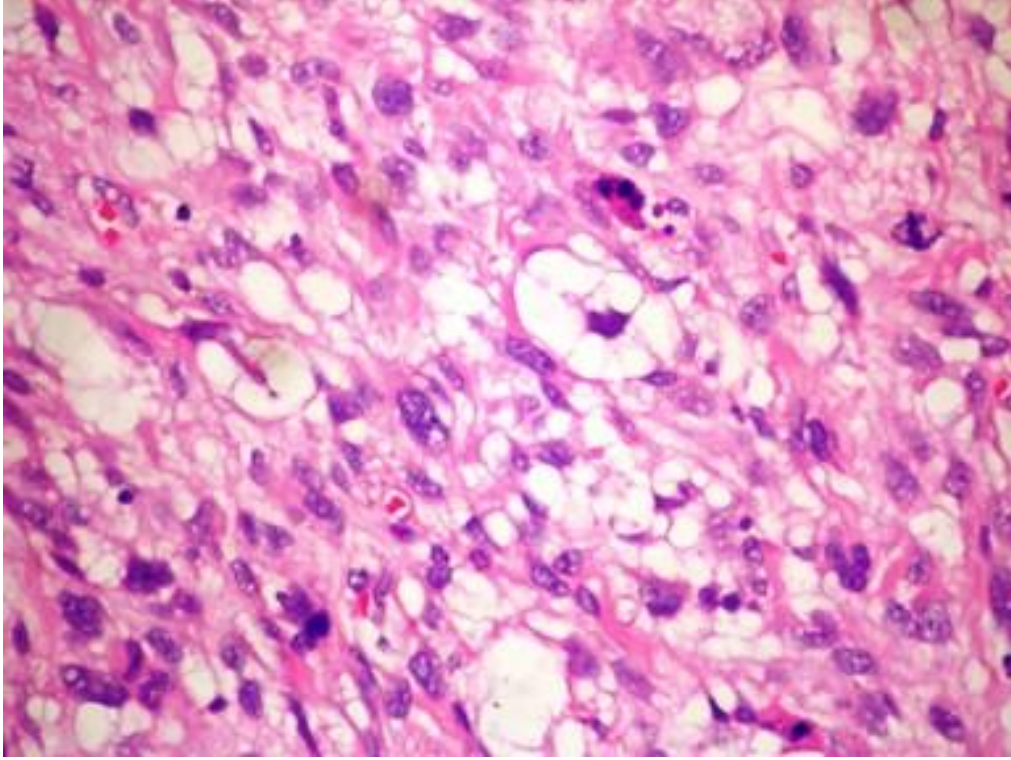
Liposarkomlar erişkin dönemde en sık görülen yumuşak doku sarkomlarından birisidir. Yumuşak doku sarkomlarının %10-16'sını oluşturur. Liposarkomlar, lipoblast adı verilen immatür yağ dokusu hücrelerinden veya daha sık olarak pirimitif mezenkimal hücrelerden gelişirler. En sık 5.-7. dekatta görülür (1, 2, 3, 7). Uyluğun derin dokuları ve retroperiton başta olmak üzere sıklıkla derin dokularda yerleşmelerine rağmen baş-boyun bölgesi dahil vücudun birçok bölgesinde izlenebilirler (2, 3, 4, 8).

Makroskobik olarak liposarkomlar genellikle büyük boyutlarda, multilobule yapıda, düzgün sınırlı kitleler oluşturur. Kesit yüzeyleri gri-sarı-beyaz renklerde olup, iyi diferansiye alanlarda lipom benzeri, kötü diferansiye alanlarda ise solid yapıdadır (Şekil-1) (1, 5, 9).



Şekil-1: Uyluk yerleşimli iyi diferansiye liposarkomun makroskobik görünümü.

Liposarkomların mikroskopik incelemesinde boyut ve şekil farklılığı gösteren lipositler yanı sıra pleomorfik hiperkromatik nükleuslu atipik stromal hücrelerin varlığı dikkat çekicidir. İyi diferansiye liposarkomda bu görünüm kolaylıkla seçilebilirken, diğer varyantlarda tümör hücrelerinin yağ dokusu görünümü olmayabilir. Liposarkom tanısı koyduran en önemli özellik lipoblastdır. Lipoblast, mononükleer veya multinükleer bir veya daha fazla sitoplazmik vakuol içeren hücrelerdir (Şekil-2). Bu sitoplazmik vakuoller yağ içerir (1, 5).



Şekil-2: Nükleer çentiklenmenin izlendiği multivakuole lipoblast (HE X 200).

Histolojik, biyolojik ve sitogenetik olarak liposarkomların çok çeşitli alt grupları vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yumuşak doku tümörlerinin yeni sınıflandırmasını 2002 yılında yayınlamıştır. Bu klasifikasyona göre liposarkomların sınıflandırmasını Tablo-1’de görebiliriz (5).

Tablo-1: Liposarkomlar.

Intermediate (Lokal agresif)
Atipik lipomatöz tümör / iyi diferansiye liposarkom
Malign
Dediferansiye liposarkom
Miksoid liposarkom / Yuvarlak hücreli liposarkom
Pleomorfik liposarkom
Miks tip liposarkom
Spesifiye edilemeyen liposarkom

Yumuşak doku sarkomlarında çok çeşitli faktörlerin prognostik öneminin araştırıldığı ancak en önemli iki parametrenin bulunduğu görülmektedir. Bunlar evrelendirme ile histolojik tip ve derecelendirme. Mitotik indeks ve tümör nekroz miktarı derecelendirmede kullanılan en önemli iki parametredir. Derecelendirme özellikle uzak metastaz olasılığını ve sağkalımı gösterir. Ancak cerrahi sınır kalitesiyle ilişkili olan lokal rekürrensi önceden haber vermede yetersizdir.

United States National Cancer Institute (NCI) ve French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) sistemleri en fazla kabul görmüş histolojik derecelendirme sistemleridir. Liposarkomların derecelendirilmesinde sıklıkla FNCLCC kriterlerinden yararlanılır. FNCLCC sistemi 1984 yılında Trojoni tarafından önerilmiş, 1997 yılında Guillou tarafından modifiye edilmiştir (5).

Derecelendirme Yöntemi

Tümör diferansiyasyon değeri

- 1: Normal erişkin dokuya yakın benzerlik gösterenler
- 2: Histolojik tipi kolayca tanınabilenler
- 3: Tipi kuşkulu olanlar

Mitoz sayısı

- 1: 0-9 mitoz / 10 BBA

2: 10-19 mitoz / 10BBA

3: 20'nin üzerinde mitoz / 10 BBA

Tümör nekrozu

0: Nekroz yok

1: Tümör nekrozu %50'den az

2: Tümör nekrozu %50'den çok

Derecelendirme: Toplam değer 2-3: Derece 1

4-5: Derece 2

6-8: Derece 3

Buna göre iyi diferansiye liposarkom derece 1; miksoid liposarkom yuvarlak hücreli liposarkom alanları %10'un altında ise derece 1, yuvarlak hücreli liposarkom alanları %10-25 ise derece 2, yuvarlak hücreli liposarkom alanları %25'in üzerinde ise derece 3; pleomorfik liposarkom derece 3 ve dediferansiye liposarkom derece 3'tür (1, 5, 9).

Atipik Lipomatöz Tümör / İyi Diferansiye Liposarkom

Tüm liposarkomlar içinde %40-45 ile en sık gözlenen alt gruptur. Lokal agresif bir tümördür. 6. dekatta pik yapar. Çocukluk döneminde nadirdir. Kadın / erkek oranı eşittir. İyi diferansiye liposarkomların %75'i uyluk başta olmak üzere ekstremite kas içi, %20'si retroperiton yerleşimlidir. Paratestiküler alan ve mediastende de görülebilir (1, 2, 5, 6, 10, 11).

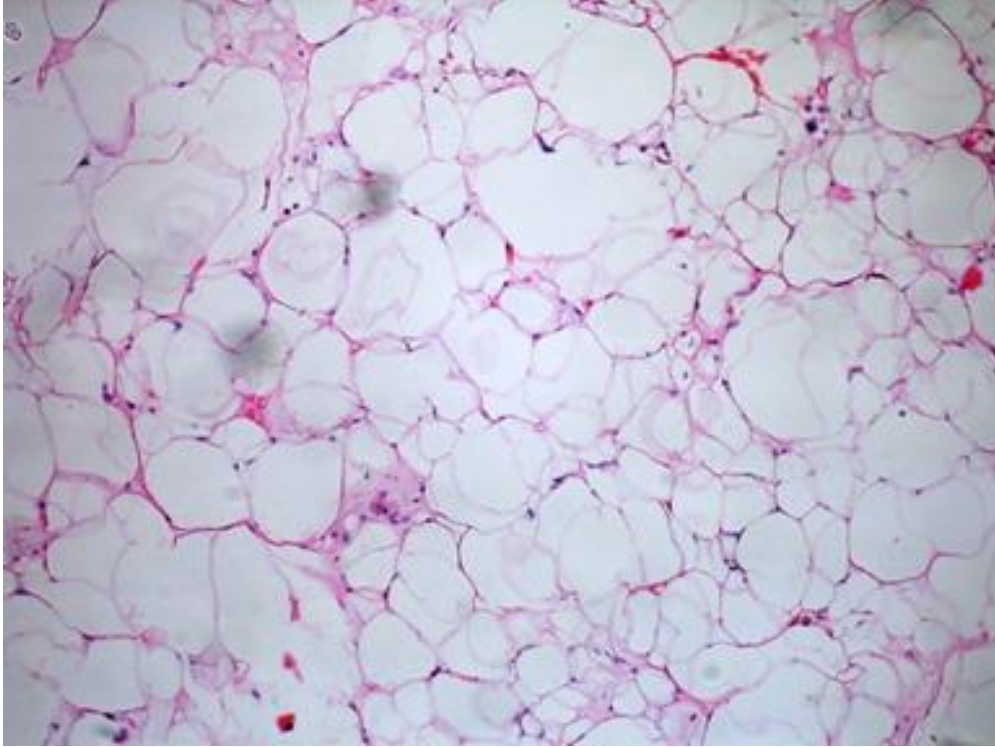
Atipik lipom, adipositik liposarkom, lipoma benzer liposarkom, sklerozan liposarkom, iğsi hücreli liposarkom ve inflamatuvar liposarkom atipik lipomatöz tümör / iyi diferansiye liposarkom (ALT / İDL) ile eş anlamda kullanılır (5).

Derin yerleşimli ağrısız kitle oluşturur. Retroperitoneal lezyonlar tümör çapı 20cm'ye ulaşıncaya kadar asemptomatik seyreder.

Makroskobik olarak büyük boyutlu, iyi sınırlı, multilobule kitledir. Kesit yüzü lipom benzeri sarı-beyaz veya yoğun fibrotik gri-beyaz renkli olabilir.

Lipom benzeri kesit yüzüne sahip olgularda özellikle fibröz bantların yoğun olduğu alanlardan ve miksoid alanlardan örnekleme yapmak önemlidir (5, 9).

Mikroskopik incelemede boyut farkı gösteren lipositlerin yanı sıra özellikle kalınlaşmış fibröz septalar boyunca dağılmış hiperkromatik iri nukleuslu stromal hücrelerin görülmesi tanı için yeterlidir (Şekil-3). Ancak dikkatle arandığı zaman nukleusta çentiklenme oluşturan sitoplazmik vakuoller ve hiperkromatik nukleusa sahip lipoblastlar görülür (5, 9).



Şekil-3: İyi diferansiye liposarkom. Lipositlerde belirgin şekil ve boyut farklılığı (HE X 200).

ALT / İDL morfolojik olarak 4 alt tipe ayrılır. Bu alt tiplerin prognostik önemi yoktur (3, 5, 9). Özellikle retroperitoneal tümörlerde aynı lezyonda birden fazla morfolojik paternin görülmesi yaygındır (1, 2, 5, 12).

- 1- Lipom benzeri liposarkom
- 2- Sklerozan liposarkom
- 3- İnflamatuar liposarkom
- 4- İğsi hücreli liposarkom

Lipom benzeri liposarkom; en sık görülen alt tipdir. Lipositlerde belirgin boyut ve şekil farklılığı, nükleer atipi, hiperkromazi gösteren stromal hücreler ve değişen sayıda lipoblastlar izlenir.

Sklerozan liposarkom; 2. sıklıkta görülür. Bu patern en sık retroperitoneal ya da paratestiküler lezyonlarda dikkati çeker. Mikroskopik olarak geniş fibriler kollojenöz stroma içinde dağınık hiperkromatik bizaar stromal hücreler ve nadir lipoblastlar izlenir. Bazen fibröz komponent neoplazmın ana parçası olabilir ve lipojenik alanlar gözden kaçabilir.

İnflamatuvar liposarkom; nadir bir varyanttır. Sıklıkla retroperitoneal lezyonlarda görülür. Kronik inflamatuvar infiltrat, adipositik natürdeki neoplazmı örter. Adipositik komponentte nadir bizaar multinuklee stromal hücrelerin bulunması tanı koymada yardımcıdır. İnflamatuvar infiltrat genellikle lenfoplazmositer agregatlardan oluşur. Ayırıcı tanıda inflamatuvar myofibroblastik tümör, Castleman hastalığı, Hodgkin ve Nonhodgkin lenfoma yer alır.

İğsi hücreli liposarkom; fibröz ve / veya miksoid zeminde nöral hücre benzeri iğsi hücre proliferasyonu ve lipoblast içeren lipomatöz komponentten oluşur (1, 5, 9).

ALT / İDL'da nadir olarak heterolog diferansiasyon izlenir. Metaplastik kemik formasyonu, iyi diferansiye düz ya da çizgili kas komponenti görülebilir (5).

ALT / İDL ayırıcı tanısında immünohistokimyasal boyaların rolü azdır. Adipositik hücreler genellikle S-100 ile pozitif boyanır ve lipoblastların gösterilmesinde yardımcıdır. Liposarkomu taklit edebilen anjiomyolipoma ile ayırıcı tanısında histopatolojik bulguların yanısıra HMB-45 negatifliğinden yararlanılır (5).

Genetik olarak ALT / İDL ring ve dev kromozoma sahiptir. Bunlar MDM2 genini de içeren, 12q14-15 bölgesinin amplifikasyonunu gösterir. Bu kromozomlar diğer kromozomal bölgelerin koamplifikasyonu ile bağlantılıdır. Bunların çoğunda da alfa-satellit sentromerik sekansları yoktur (1, 2, 5, 14).

ALT / İDL'da en önemli prognostik faktör anatomik lokalizasyondur. Geniş eksize edilmez ise nüks olasılığı yüksektir, ancak dediferansiye

olmadığı sürece metastaz yapmaz (5, 9, 10). Ekstremitelerde yerleşimli olgularda %43, retroperiton yerleşimli olgularda %91 oranında nüks görülebilir (1, 11). Ekstremitelerde yerleşimli olgularda hayatı tehdit etmeyebilir. Retroperiton, mediasten yerleşimli olgularda ise geç dönemde de olsa nüksler sonucu lokal etki ile veya dediferansiyasyon olup sistemik metastazlar ile hastanın ölümüne yol açabilir (1, 9, 11). Dediferansiyasyon değişikliklerinin ortaya çıkışında en önemli faktörler lezyonun yeri ve süresidir. Retroperitonda yerleşen tümörlerde %20'den fazla, ekstremitelerde yerleşen tümörlerde %2'den az oranda dediferansiyasyona gidiş izlenebilir. 10-20 yıllık takiplerde mortalite oranı ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde %0, retroperiton yerleşimli tümörlerde %80'dir. Ortalama 6-11 yılda ölüm görülür (5).

WHO, derin yumuşak doku yerleşimli tümörler için ALT / İDL, retroperiton yerleşimli tümörler için İDL terimini önermiştir (5, 9).

Dediferansiyasyon Liposarkom

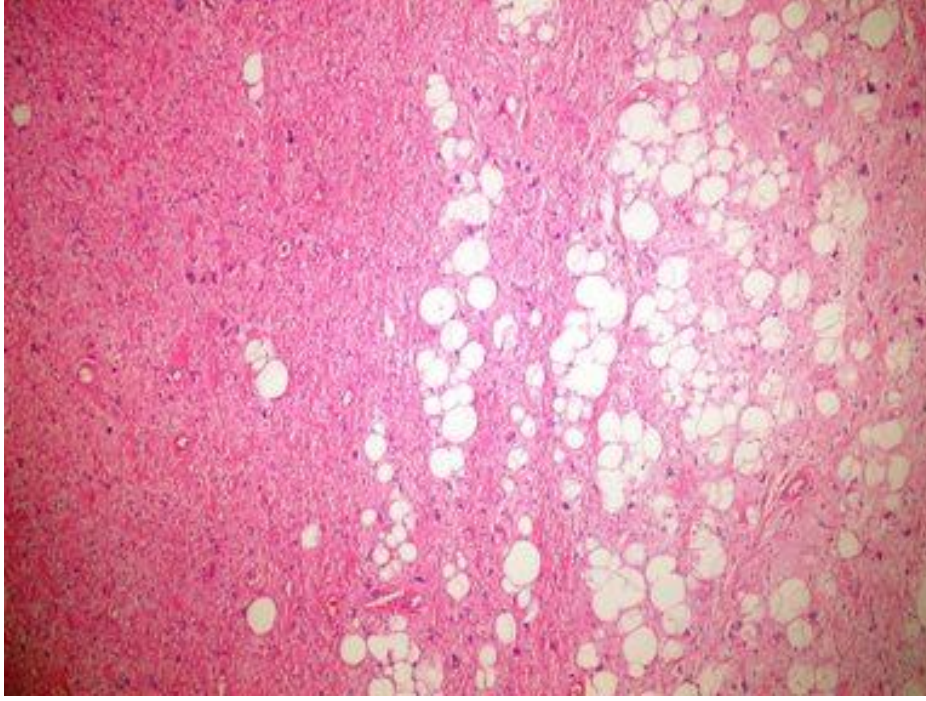
İDL alanları yanı sıra fibrosarkom veya malign fibröz histiositom benzeri yüksek dereceli sarkom alanları ile karakterizedir. Bu durum metastaz riski olmayan iyi diferansiyasyon liposarkomun metastaz potansiyeli kazandığı anlamına gelir. Özellikle retroperiton yerleşimli tümörlerde görülür. Nadiren spermatik kord ve baş-boyun bölgesinde de izlenir. Kadın / erkek oranı eşittir (1, 2, 5, 13).

Dediferansiyasyon liposarkom (DL) retroperitonda büyük ağrısız bir kitle olarak genellikle şans eseri ortaya çıkar. Ekstremitelerde uzun süredir bulunan bir kitlenin boyutunun son zamanlarda büyümesi dediferansiyasyonu gösterir (5).

Makroskobik olarak büyük multinoduler sarı renkte lipomatöz alanlar yanı sıra solid yapıda gri-sarı-kahverengi renkte balık eti kıvamında nonlipomatöz (dediferansiyasyon) alanlardan oluşur. Dediferansiyasyon alanlar sıklıkla nekrotiktir.

Mikroskobik incelemede İDL alanları ile yüksek dereceli sarkom alanları vardır. Bu alanlar genellikle keskin geçiş gösterirler ancak bazen iç

içe geçmiş görüntü de olabilir (şekil-4). Bazen dediferansiye alanlar yüksek dereceli sarkom yerine düşük dereceli fibrosarkom görüntüsünde olabilir (2, 5, 9).



şekil-4: Dediferansiye liposarkom. İyi diferansiye liposarkom alanından keskin sınırla ayrılmış yüksek dereceli sarkom alanı (HE X 100).

DL'da %5-10 oranında heterolog diferansiasyon görülür. En sık myojenik, daha az oranda osteo / kondrosarkomatz veya anjiosarkomatz yapılar izlenebilir. Son zamanlarda nöral ya da meningoepilyal yapıyı anımsatan paternler bildirilmiştir (3, 5, 9, 14).

Dediferansiye alandaki tümörün derecesinin prognoz üzerinde farklı bir etkisi olmadığı ve dediferansiye liposarkomların yüksek dereceli sarkom olarak ele alınması gerektiği belirtilmektedir (9, 13). DL diğer yüksek dereceli sarkomlarla karşılaştırıldığı zaman daha az agresif gidiş gösterir (5, 14). İyi diferansiye komponenti gözden kaçırmamak için özellikle retroperitoneal lezyonlarda fazla örnekleme yapmak gerekir.

DL genetik olarak ALT / İDL'a benzer. En sık ring yada dev kromozom görülür (5, 9, 12, 14).

DL %40 oranında lokal nükse eğilimlidir. 10-20 yıllık takiplerde hemen tüm retroperitoneal örneklerde lokal nüks izlenir. Olguların %15-20'sinde uzak metastaz görülür. En sık akciğere daha az oranda karaciğer ve kemiğe metastaz yapar. 5 yıllık takiplerde mortalite oranı %28-30'dur (1, 2, 5, 12).

DL'da en önemli prognostik faktör anatomik lokalizasyondur. Retroperitoneal lezyonlar en kötü klinik gidişi sergiler (5).

Miksoid Liposarkom / Yuvarlak Hücreli Liposarkom

Önceleri ayrı gruplar olarak ele alınan miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomun, son yıllarda ortak sitogenetik bulgularının (t(12:16) (q13:p11) translokasyonu) tanımlanmasıyla aynı tümörün iki farklı morfolojik spektrumu olduğu görülmüştür. Yuvarlak Hücreli Liposarkom (YHL) yerine Sellüler Miksoid Liposarkom terimini kullanan yazarlar vardır. Miksoid liposarkom (ML) 2. en sık görülen liposarkom alt tipidir. Tüm liposarkomların 1/3'ten fazlasıdır. Tüm erişkin yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10'unu oluşturur (2, 3, 5, 12, 14-16, 18, 19).

ML ve YHL'un klinik bulguları benzer olup olguların %75'i alt ekstremitelerde (en sık uyluk ve popliteal bölge) yerleşimlidir. Daha az oranda retroperitonda görülür. 4.-5. dekatta pik yapar. Diğer liposarkom alt tiplerinden daha erken yaşlarda görülür. Nadir olmakla birlikte 20 yaştan daha genç hasta en sık bu tipte izlenir. Kadın / erkek oranı eşittir (1, 2, 5, 9, 19).

Makroskobik olarak iyi sınırlı, multinoduler, kas içi yerleşimli tümörlerdir. Kesit yüzeyi miksoid-jelatinöz sarımsı kahverengidir. Yuvarlak hücreli (sellüler) alanlar solid, balık eti kıvamında beyaz renktedir. Nekroz sık görülmez.

Mikroskobik incelemede değişen oranlarda sellülarite, miksoid zemin ve pleksiform damar çatısı görülür. Miksoid stroma içerisinde dallanmalar gösteren, ince kümes telini anımsatan kapiller damarlar tipiktir. Tipik ML alanlarında hücreler dar stoplazmalı, düzgün yuvarlak nükleuslu olup ince kromatin yapısına sahiptir. Değişen oranlarda taşlı yüzük benzeri lipoblastlar

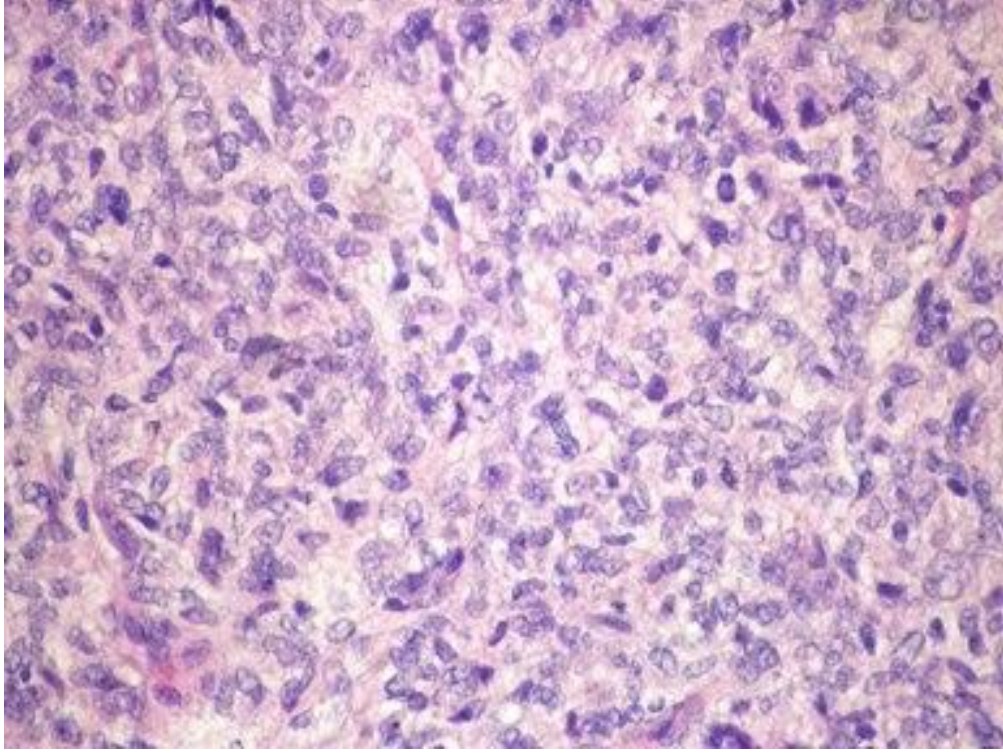
bulunur. Tümör multinoduler gelişim gösterir. Nodullerin periferinde hücrelilik daha belirgindir. Sellülaritenin arttığı alanlarda hücreler daha iri ve hiperkromatiktir (Şekil-5). Tipik yuvarlak hücreli liposarkom (YHL) alanlarında ise eozinofilik sitoplazmalı, iri yuvarlak nukleuslu hücreler solid alanlar oluşturur. Sıklıkla ekstrasellüler müsin gölcükleri, pulmoner ödem görüntüsü yapar (Şekil-6) (1, 3, 5, 9).

Genellikle tümör sellülaritenin az olduğu tipik ML yanısıra tipik ML ve tipik YHL alanlarında sellüler ML geçiş alanları görünümündedir. Nadir de olsa tümörün tamamen YHL görünümünde olduğu olgularda kötü diferansiye sinovial sarkom, rabdomyosarkom veya PNET / Ewing grubu ile ayırıcı tanı sorunu yaşanabilir. Bazı olgularda tipik YHL alanları yoktur, ancak sellüler ML alanları tümörün derece 3 olarak ele alınmasını gerektirecek yoğunluktadır. Bu olgularda miksofibrosarkom (miksoid tip malign fibröz histiositom) ile ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir (9).

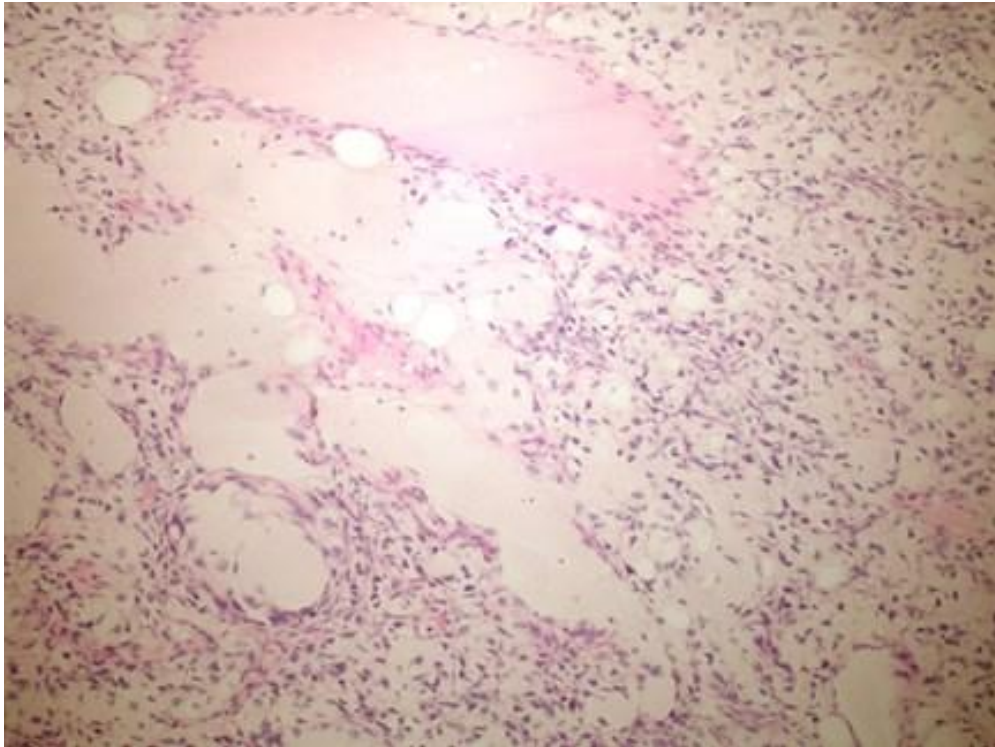
ML'da lokal nüks ve 1/3 olguda uzak metastaz gelişir. Öncelikle akciğere, daha az oranda kemik ve diğer yumuşak dokulara yayılabilir (1, 19).

ML'ların derecelendirilmesi YHL alanlarının oranı ile ilişkilidir. YHL alanları %10'un altında ise derece 1, %10-25 arasında ise derece 2, %25'in üstünde ise derece 3 olarak değerlendirilir (1,9).

Literatürde YHL oranı ve prognoz ile ilişkili bir yayında YHL alanları %10'un altındaki olgularda metastaz oranı %26 iken, YHL oranı %25'ten yüksek olgularda metastaz oranı %58 olarak verilmiştir. Nekroz varlığı ve p-53 overekspresyonunun prognozu etkileyen diğer faktörlerden olduğu bildirilmiştir (1, 17).



Şekil-5: Miksoid liposarkom. Sellüler varyant (HE X 200).



Şekil-6: Miksoid liposarkom. Tipik pulmoner ödem görünümü (HE X 100).

Pleomorfik Liposarkom

En nadir görülen liposarkom alt tipidir. Tüm liposarkomların %5-15'ni ve pleomorfik sarkomların %20'sini oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda (50 yaş üstü) görülür. Kadın / erkek oranı eşittir (1, 2, 12, 20).

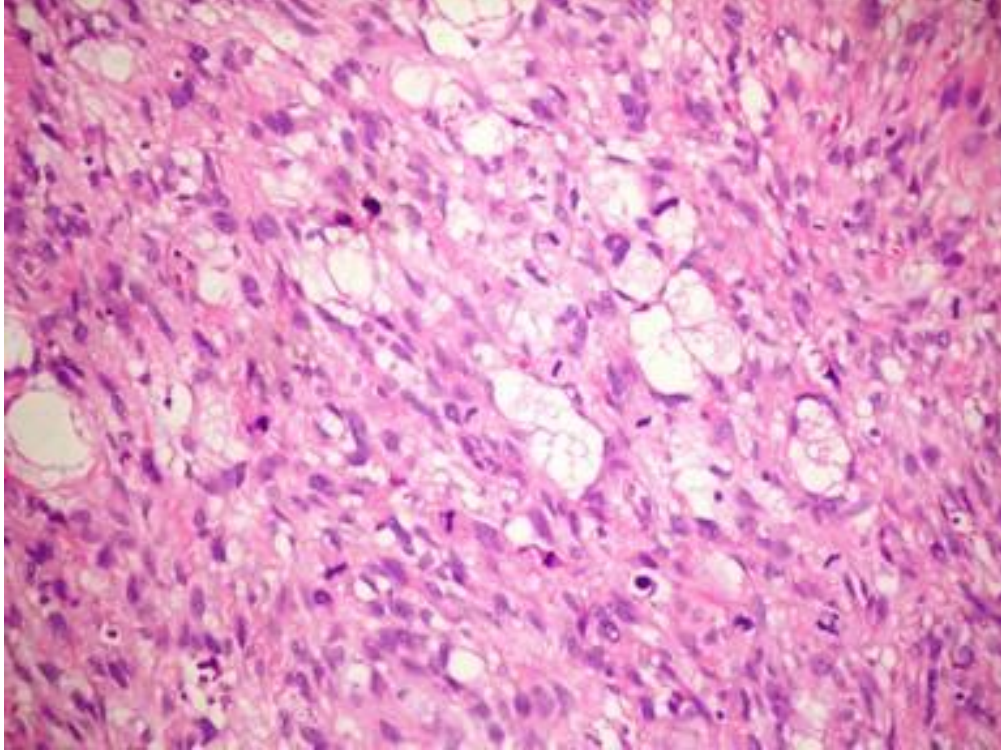
En sık ekstremitelerde özellikle alt ekstremitelerde görülür. Daha az oranda üst ekstremitelerde, gövde ve retroperitonda yerleşir. Daha nadir görüldüğü yerler mediasten, paratestiküler alan, skalp, abdominopelvik kavite ve orbitadır. Olguların çoğu derin yumuşak dokuda gelişmesine rağmen, subkutan ya da dermal yerleşimli örnekler de vardır (5, 9, 20).

Makroskopik olarak genellikle büyük boyutlu (10cm'den büyük), sert, multinoduler tümörlerdir. Kesit yüzü gri-beyaz renklidir ve çoğunlukla miksoid ve nekrotik alanlar bulunur.

Mikroskopik olarak iğsi-pleomorfik hücrelerin oluşturduğu malign fibröz histiositom benzeri zeminde dağılmış lipoblastlar şeklinde olabilir veya çok sayıda pleomorfik lipoblastın sellüler görüntüsü ile karakterlidir (Şekil-7). İkinci tipin tanısı kolaydır. Ancak ilk tipinde malign fibröz histiositom veya pleomorfik sarkom ile ayırıcı tanısı problem olabilir. İmmünohistokimyasal olarak hücrelerin lipoblastik natürünü belirlemede S-100 yardımcı olur (1, 2, 9).

Son zamanlarda pleomorfik liposarkomun (PL) epitelooid varyantı tanımlanmıştır. Tümör hücreleri eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollu, koheziv epitelooid yapıdadır. Dar fibröz septalar ve ince duvarlı kapiller damarlar içerir. Fokal alanlarda pleomorfik lipoblastlar içeren lipojenik diferansiyasyon dikkati çeker. PL epitelooid varyantı olgularının bazılarında epitelyal markırlar fokal ekspresyon gösterir (1, 5, 12).

PL'un prognozu kötüdür. Olguların yaklaşık yarısı tanıdan kısa bir süre sonra kaybedilir (21). %30-50 oranında metastaz görülür ve en sık akciğeri tercih eder. Prognoz belirlemede tek morfolojik faktör güvenilir değildir. Tümör boyutu, 10 büyük büyütme alanında 20'nin üzerinde mitoz varlığı ve tümör nekrozu kötü klinik gidişi gösterir (5).



Şekil-7: Pleomorfik liposarkom (HE X 200).

Miks Tip Liposarkom

M / YHL alanları ve ALT / İDL / DL veya M / YHL ve PL alanları olan olgular için kullanılır. Gerçek miks tip liposarkom çok nadirdir ve yaşlı kişilerde görülür. Olguların çoğu retroperitoneal ya da intraabdominal yerleşimlidir (1, 5, 9).

Bazı olgularda da liposarkomun alt tipini belirlemek mümkün olmayabilir. Bu olgular liposarkom NOS olarak adlandırılabilir. Böyle olgularda tümörün sellüaritesi, mitotik aktivite ve nekroz oranı göz önüne alınarak tümörün derecelendirmesini yapmak gerekir.

p53

p53 geni, insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan tümör baskılayıcı gendir ve kanser gelişiminin önlenmesinde temel rol oynamaktadır. Kromozom 17p13.1'de lokalizedir (22-24, 26-28).

p53 mutasyonları kolon, meme, akciğer gibi organların kanserlerinde %50 ve daha yüksek oranda görülür, ayrıca sarkomlarda, lösemi, lenfomalarda, sinir sistemi tümörlerinde de sık olarak görülmektedir (23). p53 mutasyonlarının insan tümörlerinin pek çoğunda (~%50) bulunması, bu genin ürünü olan proteinin (Tp53) kanser oluşumunda önemli bir koruyucu görev yaptığını göstermektedir (23, 25, 28). p53'ün genetik olarak hasar görmüş hücrelerin yayılmasını önleyen bir "moleküler polis" gibi davrandığı aşikardır (22). p53 proteini hücre nükleusunda lokalize DNA bağlayıcı bir proteindir. Fonksiyonunu diğer genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek gösterir (22, 23, 28). p53 proteininin majör fonksiyonel etkinliği DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurması ve apoptozu başlatmasıdır. Radyasyon, UV ışığı veya mutajen kimyasallar tarafından DNA hasara uğratıldığında ve ayrıca DNA'da doğrudan hasar oluşturmayan hücresel redoks potansiyellerindeki değişikliklere, hipoksiye, yaşlanmaya ve diğer stres oluşturan durumlara yanıt olarak DNA hasarı oluştuğunda görev başına geçer (22, 23, 26, 28). Böyle bir hasarda p53 proteini hücrede birikir ve ilgili hücreyi hücre siklusunun G1 fazında durdurur. DNA hasarı onarılan kadar etkin kalır. Onarılamayacak kadar hasara uğramış DNA ise p53 tarafından apoptoza yönlendirilir. Bu aktiviteleri göz önüne alındığında p53 genom bütünlüğü ve sağlamlığının sigortasıdır ve "genomun gardiyanı" olarak adlandırılır. p53'de homozigot kayıp olursa DNA hasarı onarılamaz, bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona gider (22, 23).

p53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozu kontrol etme yeteneği, önemli pratik ve terapötik anlamlar taşır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan iki yöntem olan radyasyon ve kemoterapi etkilerini DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozu uyararak yapar. Geninde mutant alleller taşıyan tümörlere göre, normal p53'ünü koruyan tümörlerin bu tedavilere yanıt vermesi daha olasıdır (22).

MDM2

MDM2 geni kromozom 12q 13-14'de lokalizedir. Sarkomların %30'unda MDM2 amplifikasyonu izlenmiştir. MDM2, p53'ün aminoterminal transkripsiyon bölgesine bağlanır ve transkripsiyonu inhibe eder. Aynı zamanda MDM2, p53 yıkımına yol açar (28-30).

MDM2'nin p53'e bağlanamadığı MDM2'de mutasyon ve delesyon izlenen hücrelerde p53 daha stabildir. Bu durumda MDM2, p53'ü yıkamaz.

Hasarsız hücrelerde p53 oldukça değişken ve düşük konsantrasyondadır. Çünkü MDM2 ile etkileşim halindedir. DNA hasarı p53'ün MDM2'ye bağlanmasını engeller ve p53 yıkımını azaltır. MDM2'ye bağlanmada azalma, p53'ün gen transkripsiyonunu artırır (32).

MDM2 overekspresyonunun rat embriyo fibroblastlarında immortalizasyona yol açtığı ve neonatal rat astrositlerinde tümörojenik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vivo olarak transjenik farelerde MDM2 overekspresyonunun meme epitelinde tümör gelişmesine neden olması da MDM2'nin hücre transformasyonunda bir onkogen gibi fonksiyon gösterdiğini desteklemektedir (28, 31).

Bu çalışmada liposarkom tanısı almış olguların 2002 WHO klasifikasyonuna göre histopatolojik tiplendirmesinin yapılması, p53 ve MDM2 ekspresyonlarının liposarkom tip, derece ve lokalizasyonlarına göre farkları incelenerek nüks ve tümör çapıyla olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Bu çalışma için 2002-2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş liposarkom olgularından eksizyonel biyopsi materyali bulunan 48 olgu seçildi (Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 8 Nisan 2009 tarih ve 2009-6 / 12 nolu kararı ile onay alındı). İnsizyonel biyopsi ve iğne biyopsi materyallerinden tanı almış eksizyonel biyopsisi bulunmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların materyallerine ait Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyalı kesitleri anabilim dalımıza ait arşivden çıkarılarak, WHO liposarkom klasifikasyonuna göre histopatolojik tiplendirme için yeniden değerlendirildi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör çapı ve tümör lokalizasyonlarına ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. 48 olgudan 29'una ulaşılarak sağkalım durumları tespit edildi.

H.E. ile boyalı kesitlerin incelenmesinde tümörü en iyi temsil eden preparat seçildi. Bu preparatın patoloji arşivindeki parafin bloğundan yapılan kesitlere p53 (Monoclonal Mouse Anti-Human p53 protein, Clone: DO-7) ve MDM2 (Leica / Novocastra NCL-MDM2, Mouse Monoclonal, Lot:114318) immünohistokimyasal (İHK) boyaması uygulandı.

İmmünohistokimyasal Boyama

İHK'sal boyama yöntemi olarak Streptoavidin-Biotin boyama tekniği kullanıldı. %10'luk tamponlu formalin ile tespit edilen dokuların, her tümör için seçilen bir parafin bloktan 2 adet 4 mikron kalınlığında poli-L-lizini lamlara kesitler alındı. Alınan kesitler 50–55 C° sıcaklıktaki etüvde bir gece bekletildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 25 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden çıkan preparatlar absolu alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika

bekletildikten sonra 5 dakika akan suda yıkandı ve 10 dakika distile suda bırakıldı.

%10'luk sitrat buffer (pH=6,0) içine alınan kesitler, mikrodalga fırında 800 W'da 5 dakika, 400 W'da 15 dakika kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kesitlerin etrafı pappen kalem ile çizildikten sonra %3'lük H₂O₂ içinde bırakıldı. Distile su ile yıkandıktan sonra, Fosfat Buffer Salin (PBS) içine alındı. Preparatlar mapeye dizildi, kesitler kurutulmadan üzerlerine protein blokaj damlatıldı ve 5-10 dakika bekletildi. Lamlar silkelenip her lama ait primer antikolar (p53 Dilüsyon oranı: 1 / 50 ve MDM2 Dilüsyon Oranı: 1 / 50) damlatıldı ve 60 dakika bekletildi. Bu süre bitiminde lamlar önce distile suda, sonra akan suda yıkandı ve PBS içinde 10 dakika bekletildi. Mape üzerine tekrar alınan preparatlardaki kesitlere biotin damlatıldı, 15 dakika bekletildi. Lamlar şalelere alınıp akan suda yıkandı. 10 dakika PBS içinde bekletildi. Tekrar mapeye dizilen lamların üzerine streptoavidin damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Daha sonra lamlar tekrar şaleye alınıp önce akan suda, sonra distile suda yıkandı ve PBS'de 10 dakika bekletildi. Kesitler üzerine 1-2 damla Diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatıldı. Kahverengi renk değişimi saptanıncaya kadar 5-10 dakika bekletildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandı ve Hematoksilen boyamaya geçildi. Haris Hematoksilende 1 dakika bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Amonyaklı suda 10 saniye bekletildikten sonra çeşme suyu ile yıkandı. Sırasıyla %96'lık ve absolu alkolden geçirildi ve lamlar kurutuldu. Kurumuş lamlar ksilene daldırılıp çıkarıldıktan sonra, Kanada balsamı ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak p53 için kolon karsinomu, MDM2 için meme karsinomuna ait dokular kullanıldı. Bu pozitif kontrollere ait kesitler de çalışma olgularına ait preparatlarla eş zamanlı olarak boyandı.

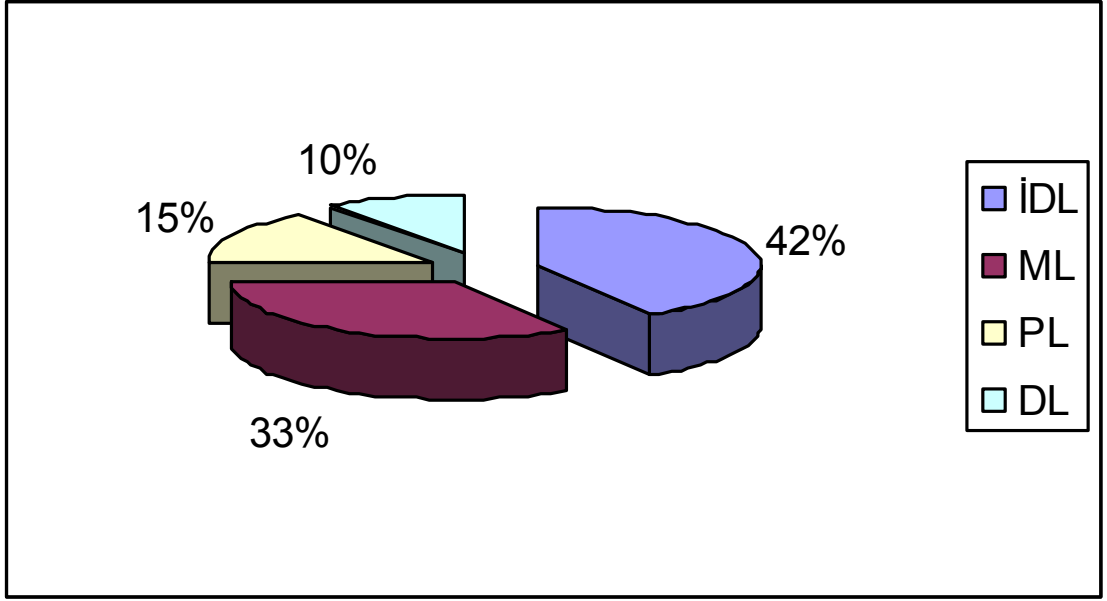
İHK'sal değerlendirme iki patolog tarafından birlikte yapıldı. p53 ve MDM2 pozitifliği için tümör hücrelerinde %10'un üzerinde nükleer boyanma yeterli kabul edildi (27).

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanılarak geręekleřtirildi. Kategorik veriler, sıklık ve yüzde olarak sunuldu. Diğer veriler ise median ve minimum-maksimum olarak belirtildi. İstatistiksel karşılaştırmada Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 olgunun WHO liposarkom klasifikasyonuna göre 20'si İDL (%41,7), 16'sı ML (%33,3), 7'si PL (%14,6) ve 5'i DL (%10,4) olarak saptandı. Bu dağılım Şekil-8'de görülmektedir.



Şekil-8: Olguların histopatolojik tiplere göre dağılımı.

Hastaların yaş ortalaması $53 \pm 2,3$ idi. İDL'lu olgularda ortalama yaş $54 \pm 3,7$, ML'da $49,5 \pm 4,4$, PL'da $51 \pm 5,4$ ve DL'da $62,8 \pm 4,4$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,458$). Bu dağılım Tablo-2'de görülmektedir.

Tablo-2: Olguların histopatolojik tiplere göre yaş dağılımı.

Tümör Tipi	Yaş		
	Ortanca	Minimum	Maksimum
İDL	51	10	86
ML	53	16	80
PL	56	20	62
DL	60	53	79
Toplam	55	10	86

48 olgunun 30'u erkek (%62,5), 18'i kadın (%37,5) idi. Kadın / Erkek dağılımı İDL olgularında 6 kadın, 14 erkek; ML'da 5 kadın, 11 erkek; PL'da 3 kadın, 4 erkek; DL'da 4 kadın, 1 erkek olarak saptandı. Bu dağılım Tablo-3'de görülmektedir.

Tablo-3: Olguların histopatolojik tiplere göre cinsiyet dağılımı.

Tümör Tipi	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
İDL	6 (%12,5)	14 (%29,2)	20 (%41,7)
ML	5 (%10,4)	11 (%22,9)	16 (% 33,3)
PL	3 (%6,3)	4 (%8,3)	7 (%14,6)
DL	4 (%8,3)	1 (%2,1)	5 (%10,4)
Toplam	18 (%37,5)	30 (%62,5)	48 (%100)

Olgulara ait ortalama tümör çapı 17 ± 1 cm olarak saptandı. İDL olgularında ortalama tümör çapı $15,5\pm 1,4$ cm, ML'da $15,7\pm 1,9$ cm, PL'da $19,2\pm 2,3$ cm, DL'da $24,4\pm 3,5$ cm idi. Dört grubun tümör çapları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,077). Histopatolojik tiplere göre tümör çapları Tablo-4'de görülmektedir.

Tablo-4: Olguların histopatolojik tiplere göre tümör çapları.

Tümör Tipi	Tümör Çapı (cm)		
	Ortanca	Minimum	Maksimum
İDL	16	4	32
ML	15	2	32
PL	18	13	30
DL	22	15	35
Toplam	15,5	2	35

Olguların derecelendirilmesi FNLCC kriterlerine göre yapıldı. Buna göre olguların 20'si (%41,7) derece 1, 8'i (%16,7) derece 2, 20'si (%41,7) derece 3 olarak saptandı. Derece 1 tümörlerin hepsi İDL, derece 2 tümörlerin hepsi ML'du. Derece 3 tümör grubunda ise 8 ML, 7 PL ve 5 DL vardı.

Olguların tümör lokalizasyonları alt ekstremitte, üst ekstremitte, baş-boyun bölgesi ve gövde olarak değerlendirildi. Retroperiton ve sırtta yerleşmiş tümörler gövde grubuna dahil edildi. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde tümör lokalizasyonları; gövde 21 (%43,8) (18 retroperiton, 3 sırt), alt ekstremitte 18 (%37,5), üst ekstremitte 5 (%10,4) ve baş-boyun bölgesi 4 (%8,3) olarak saptandı. İDL olgularında 8 alt ekstremitte, 2 üst ekstremitte, 2 baş-boyun bölgesi, 8 gövde (6 retroperiton, 2 sırt); ML'da 9 alt ekstremitte, 3 üst ekstremitte, 2 baş-boyun bölgesi, 2 gövde (2

retroperiton); PL'da 1 alt ekstremitte, 6 gövde (5 retroperiton, 1 sırt), DL'da 5 gövde (5 retroperiton) lokalizasyonu izlendi. Bu dağılım Tablo-5'de görülmektedir.

Tablo-5: Olguların histopatolojik tiplere göre tümör lokalizasyonları.

Tümör Tipi	Lokalizasyon			
	Alt ekstremitte	Üst ekstremitte	Baş-boyun	Gövde
İDL	8 (%16,7)	2 (%4,2)	2 (%4,2)	8 (%16,7)
ML	9 (%18,8)	3 (% 6,3)	2 (%4,2)	2 (%4,2)
PL	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%12,5)
DL	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%10,4)
Toplam	18 (%37,5)	5 (%10,4)	4 (%8,3)	21 (%43,8)

Çalışmaya dahil edilen 48 olgunun 5'inde (%10,4) nüks tespit edildi. Nüks tespit edilen olgulardan 2'si ML, 2'si PL, 1'i DL idi. PL tanılı bir olgunun iki kez nüksü görüldü. İDL olgularında nüks izlenmedi. Nüks en erken 16. ayda, en geç 36. ayda olmak üzere ortalama 23,8 ayda görüldü.

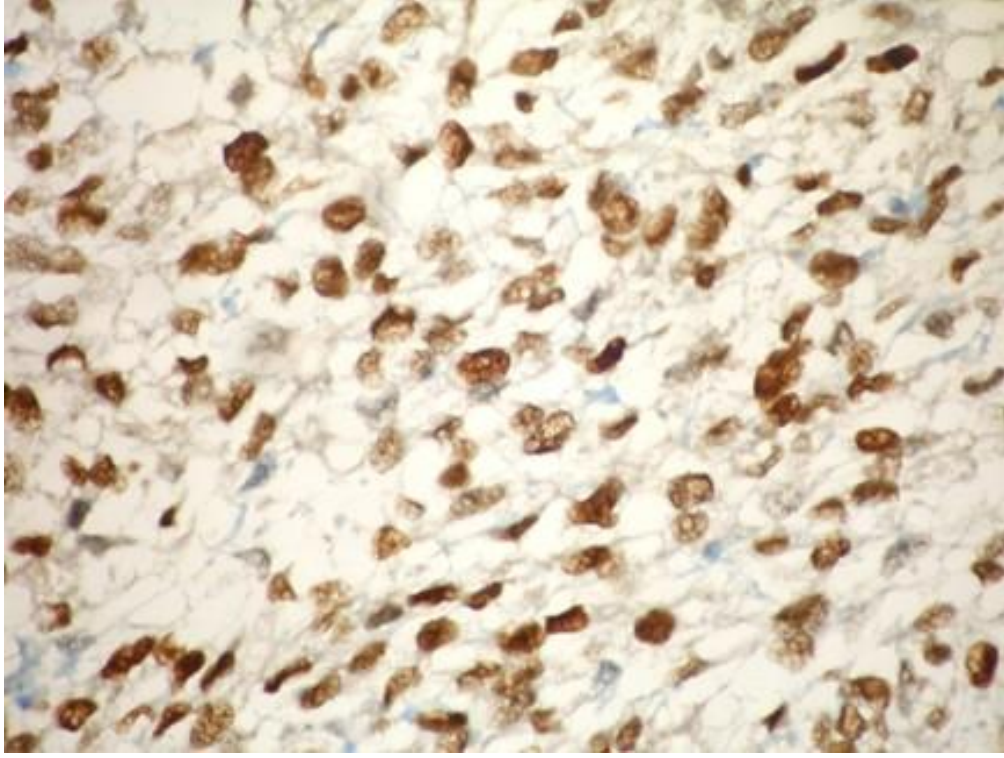
Olgulardan 2'sinde metastaz görüldü. Metastazlardan biri primeri sağ uyluk yerleşimli ML tanılı olgu olup, primer tümörle aynı anda sağ rektus abdominis kasında tespit edildi. Diğer spermatik kord yerleşimli ML tanılıydı ve primer tümörden 3 yıl sonra sağ inguinal bölgede metastaz saptandı.

Olgular Tablo-6'da görüldüğü üzere p53 ve MDM2 immünreaktivitesine göre değerlendirildiğinde 20 İDL olgusunun 7'sinde (%35) p53, 6'sında (%30) MDM2 pozitif, 3 olguda (%15) hem p53 hem

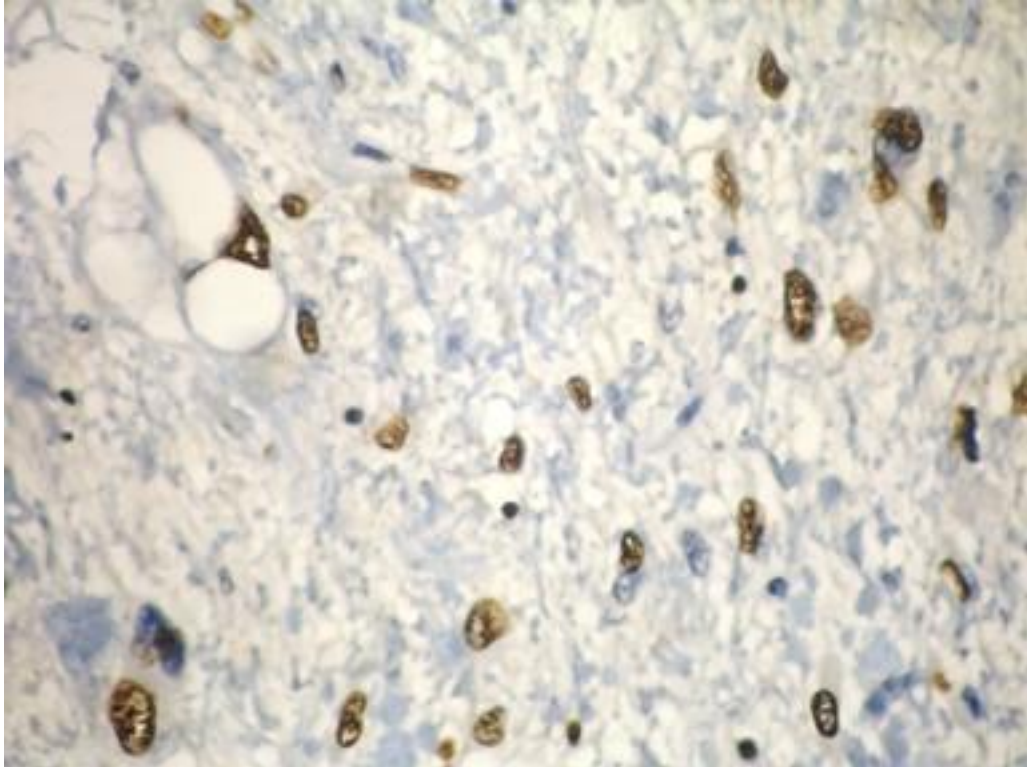
MDM2'nin birlikte pozitifliği mevcuttu. Onaltı ML olgusunun 8'inde (%50) p53, 8'inde (%50) MDM2 pozitif, 6 olguda (%37,5) hem p53 hem MDM2'nin birlikte pozitifliği bulundu. Yedi PL olgusunun 2'sinde (%28,6) p53, 3'ünde (%42,9) MDM2 pozitif, 2 olguda (%28,6) hem p53 hem MDM2'nin birlikte pozitifliği saptandı. Beş DL'un hepsinde (%100) p53 ve MDM2 pozitifliği mevcuttu. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 48 olgudan p53 pozitif olgu sayısı 22 (%45,8) (Şekil-9), MDM2 pozitif olgu sayısı 22 (%45,8) (Şekil-10) iken, hem p53 hem de MDM2 pozitif olan olgu sayısı 16 (%33,3) olarak bulundu. Tüm olgularda p53 ve MDM2 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,02). Buna göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi liposarkomlarda tanısal açıdan yararlı iki marker olarak kabul edilebilir.

Tablo-6: Olguların histopatolojik tiplere göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi

Tümör tipi	Hasta sayısı	p53 pozitif	MDM2 pozitif	p53 / MDM2 pozitif
İDL	20	7 (%35)	6 (%30)	3 (%15)
ML	16	8 (%50)	8 (%50)	6 (%37,5)
PL	7	2 (%28,6)	3 (%42,9)	2 (%28,6)
DL	5	5 (%100)	5 (%100)	5 (%100)
Toplam	48	22 (%45,8)	22 (%45,8)	16 (%33,3)



Şekil-9: p53. Nükleer boyanma (p53 X 200).



Şekil-10: MDM2. Nükleer boyanma (MDM2 X 200)

Derece 1 olan 20 adet tümörden 7'sinde (%35) p53, 6'sında (%30) MDM2 pozitifliği saptandı. p53 ve MDM2'nin birlikte pozitif olduğu olgu sayısı 3 (%15) idi. Derece 2 olan 8 adet tümörden 4'ünde (%50) p53, 5'inde (%62,5) MDM2 pozitifliği bulundu. p53 ve MDM2'nin birlikte pozitif olduğu olgu sayısı 3 (%37,5) idi. Derece 3 olan 20 adet tümörden 11'inde (%55) p53, 11'inde (%55) MDM2 pozitifliği saptandı. p53 ve MDM2'nin birlikte pozitif olduğu olgu sayısı 10 (%50) idi. Olguların tümör derecesine göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi Tablo-7'de görülmektedir. Derece 3 tümörlerde p53 ve MDM2 ile birlikte pozitif reaksiyon veren olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,01$). Buna göre artan tümör derecesi ile birlikte p53 ve MDM2 pozitifliği doğru orantılı olarak değişmektedir.

Tablo-7: Olguların tümör derecesine göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi.

Tümör derecesi	Hasta sayısı	P53 pozitif	MDM2 pozitif	P53 / MDM2 pozitif
1	20	7 (%35)	6 (%30)	3 (%15)
2	8	4 (%50)	5 (%62,5)	3 (%37,5)
3	20	11 (%55)	11 (%55)	10 (%50)

Alt ekstremitte yerleşimli 18 adet tümörden 8'inde (%44,4) p53, 7'sinde (%38,9) MDM2 pozitif ve 5'inde (%27,8) hem p53 hem MDM2'nin birlikte pozitifliği tespit edildi. Üst ekstremitte yerleşimli 5 adet tümörden hiçbirinde p53 ve MDM2 pozitifliği saptanmadı. Baş-boyun bölgesi yerleşimli 4 adet tümörden 2'sinde (%50) p53, 2'sinde (%50) MDM2, 2'sinde (%50) hem p53 hem MDM2'nin birlikte pozitifliği bulundu. Gövde yerleşimli 21 adet tümörden 12'sinde (%57,1) p53, 13'ünde (%61,9) MDM2, 9'unda (%42,9) hem p53 hem MDM2'nin birlikte pozitifliği saptandı. Olguların tümör lokalizasyonlarına göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi Tablo-8'de görülmektedir.

Tablo-8: Olguların tümör lokalizasyonlarına göre p53 ve MDM2 immünreaktivitesi.

Lokalizasyon	Hasta sayısı	p53 pozitif	MDM2 pozitif	P53 / MDM2 pozitif
Alt ekstremitte	18	8 (%44,4)	7 (%38,9)	5 (%27,8)
Üst ekstremitte	5	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Baş-boyun	4	2 (%50)	2 (%50)	2 (%50)
Gövde	21	12 (%57,1)	13 (%61,9)	9 (%42,9)

Tümör çapları dikkate alındığında liposarkomlar arasında p53 ve MDM2 pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,00$).

Nüks olan olgular arasında p53 ve MDM2 pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan 48 hastadan 29'una (%60,4) ulaşılarak sağkalım durumları tespit edildi. 19 (%39,5) hastaya ulaşılamadı ve değerlendirme dışı bırakıldı. Olguların 23'ü (%79,3) yaşıyorken, 6'sı (%20,6) hayatını kaybetmişti. 3 olgu tümöre bağlı, 3 olgu tümör dışı nedenlerle ölmüştü. Tümör nedeniyle hayatını kaybeden olgulardan biri oral kavite yerleşimli ML, diğeri retroperiton yerleşimli ML tanılı idi. Üçüncü olgu ise yine ML tanısı almakla birlikte sağ uyluk yerleşimli primer tümörü ile aynı anda sağ rektus abdominis kasında metastazı tespit edilen olguydu. En erken ölüm 2. ayda, en geç ölüm 55. ayda görüldü. 20 İDL'dan 11'ine (%55) ulaşıldı. Bu olguların tamamı yaşıyordu. 16 ML'lu olgulardan 11'ine (%68,7) ulaşıldı. Bunlardan 7'si yaşıyorken, 4'ü hayatını kaybetmişti. 7 PL'dan 5'ine (%71,4) ulaşıldı. Bu hastalardan 4'ü yaşıyorken, 1'i hayatını kaybetmişti. 5 DL'dan 2'sine (%40) ulaşıldı. Bunlardan 1'i yaşıyorken, 1'i hayatını kaybetmişti.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Liposarkomlar, yumuşak doku sarkomları arasında pleomorfik hücreli sarkomdan (malign fibröz histiositom) sonra ikinci sıklıkta görülür (1). Erişkinlerdeki malign tümörlerin %0,1-0,2'sini oluşturur (33).

Liposarkomda semptomlar daha çok kitlenin varlığına bağlıdır. Özellikle retroperiton gibi derin doku yerleşimli tümörler ağrısız, yavaş büyüyen kitleler olarak büyük çaplara ulaşır. Ağrı daha sonra belirgin hale gelir. Tümör genellikle yavaş büyür, ancak anaplastik tipi hızlı büyüme gösterebilir (7).

Liposarkomların klinik davranışı histopatolojik özelliklerle yakın ilişki göstermektedir. Düşük dereceli iyi diferansiye lezyonlarda lokal nüks daha sık gözlenmektedir. Bunlar genellikle uzak metastaz yapmama eğilimindedir. Yüksek dereceli lezyonlar ise sıklıkla kötü diferansiye olup, agresif davranış gösteren tümörlerdir. Yaygın olarak metastatik yayılım ile seyrederler (34, 35).

WHO yumuşak doku tümörleri son sınıflandırmasına göre liposarkom tipleri Tablo-1'de verilmiştir. İDL, tüm liposarkomlar içinde %40-45 ile en sık gözlenen alt gruptur. ML ise %30-35'lik oran ile ikinci sıklıkta görülür (5, 6,19). Kim ve ark.'nın (39) çalışmasında 94 liposarkomdan 50 olgu (%53,2) ile en sık görülen alt tip İDL'dur. 22 olgu (%23,4) ML, 15 olgu (%16) DL, 5 olgu (%5,3) YHL ve 2 olgu (%2,1) PL olarak saptanmıştır. Nemanqani ve ark.'nın (40) yaptığı çalışmada ise 73 liposarkom içinde 41 olgu (%56,2) ile ML en sık gözlenen histolojik tip olarak bulunmuştur. 16 olgu (%21,9) İDL, 13 olgu (%17,8) PL, 5 olgu (%6,8) DL ve 3 olgu (%4,1) YHL tespit edilmiştir. Üstündağ ve Dervişoğlu (8) 11 yıllık lipomatöz tümör serilerinin dağılımını yaptıkları çalışmalarında 44 liposarkomdan 29'unu ML, 11'ini İDL, 2'sini DL ve 2'sini PL olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda da WHO verilerine benzer şekilde 48 liposarkomun 20'si İDL (%41,7), 16'sı ML %33,3 oranında izlendi.

Liposarkomlar sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür. Ancak nadir olarak 10-15 yaş arası çocuk olgularda bildirilmiştir (1). Shmookler ve Enzinger (41) liposarkom tanılı 17 çocuk hastayı incelemişler ve bu olgulardan en genç olanı 11 yaşında erkek hasta olarak belirtmişlerdir. Olgunun tümörü sağ aksillada lokalize olup, ML tanısı almıştır. Bizim çalışmamızdaki en genç hastalar ise 10 yaşında retroperiton yerleşimli İDL ve 16 yaşında uyluk yerleşimli ML tanısı almış olgulardı.

Liposarkomun erkek ve kadınlar arasında görülme sıklığı açısından fark olmadığını belirten yayınlar olduğu gibi, erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (5, 27, 28, 36, 37, 38). Pilotti ve ark.'nın (27) çalışmasında olguların 58'i erkek ve 40'ı kadın olup, yaş ortalaması 56 (15-76) olarak saptanmıştır. Tutar ve Gedikoğlu'nun (28) yaptığı çalışmada 30 hasta erkek (%60), 20 hasta kadındır (%40). Bu çalışmada olguların yaş ortalaması 51,50 (25-78) olarak tespit edilmiştir. Kim ve ark.'nın (39) çalışmasında ise olguların 53'ü erkek (%56,4), 41'i kadındır (%43,6), hastaların ortalama yaşı 56 (20-80) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise son çalışmalara benzer şekilde, liposarkom erkeklerde daha sık oranda görüldü. Olguların 30'u erkek (%62,5), 18'i kadın (%37,5) olarak saptandı. Hastaların yaşları 10-86 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 53'tü.

Liposarkomların en sık yerleştiği bölgeler uyluk ve retroperitoneal bölgedir. DL dışında tüm liposarkom tiplerinde sıklıkla ekstremitelerde yerleşimi dikkat çekicidir. DL ise %75 oranında retroperitonda görülür. Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmada olguların %53,6'sı ekstremitelerde, %40,82'si retroperitoneal bölgede, %6,12'si baş-boyun bölgesinde yerleşmiştir (28). Bizim çalışmamızdaki olguların %47,9'unun ekstremitelerde, %43,8'inin gövdede ve %8,3'ünün baş-boyun bölgesinde lokalize olduğu ve bu sonuçlarla literatürle uyumlu olduğu görüldü. DL olgularımızın ise tümünün retroperitoneal bölgede yerleştiği tespit edildi.

Liposarkomlar retroperitoneal bölgenin en sık görülen mezankimal tümörleridir. Retroperitoneal liposarkomlar derin yerleşimli olduklarından genellikle büyük boyutlara ulaşınca kadar asemptomatik kalan tümörlerdir (34). Bu tümörler tipik olarak lokal invazyon yapmaya eğilimlidir. Lokal nüks

sıklığı özellikle tanı sonrası ilk 3 yıl içinde nispeten yüksek olmaktadır (33). Hemen tüm nüksler orijinal tümöre komşu anatomik bölge ve organlarda gözlenmektedir. Retroperitoneal liposarkomlarda uzun dönem sağkalım ve hastalığın lokal kontrolünde en etkin tedavi yaklaşımı tam cerrahi rezeksiyondur (44).

Orson ve ark. (42) kas iskelet sisteminde en büyük boyutu 15 cm'den küçük olan liposarkomların prognozunun daha iyi olduğunu saptamışlardır. Ekstremitelerin distalinde yerleşen liposarkomların proksimalde yerleşenlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir.

İDL'lerden ekstremitelerde yerleşenlerin prognozu, retroperiton ve skrotumda yerleşenlere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (10,11). Ekstremitelerde yerleşen İDL'larda rekürrens oranı %43 iken, retroperitonda yerleşenlerde bu oran %91 olarak bildirilmiştir (11).

Reitan ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada 99 liposarkom olgusunda prognozun cinsiyetten etkilenmediği, retroperiton yerleşimli olanların kötü prognozlu olduğu belirtilmiştir. Küçük olup tamamen rezekte edilebilenlerin ve radyolojik olarak düşük-orta dansitede olanların daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir.

İDL'lerin uzun dönem istenmeyen yan etkilerinden en önemlisi, tümör hücrelerinin patolojik olarak yüksek dereceli nonlipojenik bir tümöre transforme olmasıdır. Retroperitoneal İDL'larda dediferansiyasyon tümör gelişiminin ortalama 8 yılda oluştuğu bildirilmiştir (11).

Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmada 50 hastanın 11'inde (%22) nüks saptanmıştır. Bunlardan 3 tanesi birden fazla nüks göstermiştir (28). Bizim çalışmamızda ise nüks oranı %10,4 olarak bulundu. Nüks tespit edilen olguların tamamı derece 3 tümör olup, 2'si ML, 2'si PL ve 1'i DL idi. Bu olguların 3'ü retroperiton, 2'si ekstremitelerde yerleşimliydi. Nüks ortalama 23,8 ayda görüldü.

ML'larda metastaz en sık akciğerler ve kemiğe olmakla birlikte, diğer tüm liposarkomlarda metastaz diğer yumuşak doku alanlarına olmaktadır (1). Evans 16 metastatik ML'da 12 metastazın yumuşak doku alanlarına, 7'sinin akciğere, 8'inin kemiğe olduğunu saptamışlardır (45). Bizim çalışmamızda

primeri ML olan 2 olguda metastaz tespit edildi. Metastazın görüldüğü yerler rektus abdominis kası ve inguinal bölge idi.

Kim ve ark. (39) ortalama takip süresi 48 ay olan 94 liposarkom tanılı olgularının 72'sinin (%76,6) yaşadığını, 22'sinin (%23,4) hastalığa bağlı öldüğünü tespit etmişlerdir. 5 yıllık survi %78,1, 10 yıllık survi %67,5 olarak saptanmıştır. 5 yıllık survi İDL'da %93,3, ML'da %75,7, DL'da %54,5, YHL'da %40 ve PL'da %0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olguların tümüne ulaşamadığı için prognoz ve survi açısından yorum yapılamadı.

Tümörlerin patogeneğinde rol oynayan onkogenlerin bilinmesi, bu tümörlerde uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemlidir. Bu onkogenler tümörlerin biyolojik davranışlarının önceden tahmini ve hastaya uygun tedavi başlanması açısından değerlidir (28). Tümör süpresyonundan sorumlu bir tümör baskılayıcı gen olan p53 geni mutasyona uğradığında hem tümör süpresyonu yapamaz hale gelir, hem de üretimine yol açtığı mutant p53 proteini ile tümör gelişimi ve yayılmasına yol açar. Bu proteinin varlığı tümörün agresifliğinin de bir göstergesidir. MDM2, p53'ün aminoterminal transkripsiyon bölgesine bağlanarak transkripsiyonu inhibe eder. Ayrıca MDM2, p53'ün yıkımına yol açar. MDM2'nin p53'e bağlanamadığı MDM2 mutasyonu izlenen hücrelerde p53 stabildir. MDM2 hücre transformasyonunda bir onkogen gibi fonksiyon göstermektedir (22).

p53 ve MDM2 ekspresyonu lipomlarda izlenmez (28, 29, 46, 47). Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmada İDL'larda p53 pozitivitesi %60, MDM2 pozitivitesi ise %70 olarak saptanmıştır (28). Pilotti ve ark. (27) lipomlarda p53 ve MDM2 pozitivitesi izlemezken, İDL'larda p53 pozitivitesini %74, MDM2 pozitivitesini %93 olarak tespit etmişlerdir. Tuna ve ark.'nın (29) çalışmasında hem lipom hem de İDL'larda p53 ve MDM2 ekspresyonu görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise İDL'larda p53 pozitivitesi %35, MDM2 pozitivitesi %30 oranında saptanmıştır. Bu bulgular lipom benzeri liposarkomların lipomlardan ayrılmasında p53 ve MDM2'nin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Literatürde ML ve YHL'da İHK yöntemiyle p53 ve MDM2 ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Pilotti ve ark. (27) 33 ML ve YHL olgusundan 2'sinde p53

pozitivitesi saptarken, MDM2 pozitivitesi saptamamışlardır. Hisaoka ve ark. (48) 10 ML ve YHL olgusundan 5 olguda p53, 6 olguda MDM2 pozitivitesi bildirmişlerdir. Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmada ise 29 ML ve YHL olgusundan 10 olgu p53 pozitif, 11 olgu MDM2 pozitif olarak tespit edilmiştir (28). Bizim çalışmamızda 16 ML olgusundan 8 olgu p53, 8 olgu MDM2 pozitifdir. Bu bulgular Hisaoka ve ark. ile Tutar ve Gedikoğlu'nun bulguları ile paralellik göstermektedir.

Dei Tos ve ark.'nın (49) 14 DL üzerinde yaptıkları bir çalışmada iyi diferansiye alanlarda 8 olguda, kötü diferansiye alanlarda 13 olguda p53 pozitivitesi bildirilmektedir. MDM2 iyi diferansiye alanlarda 8, kötü diferansiye alanlarda 11 olguda pozitifdir. Tutar ve Gedikoğlu'nun çalışmasında 2 DL'da p53 pozitivitesi izlenmezken, 1 olguda MDM2 pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada DL sayısının 2 adet ile sınırlı olması DL patogenezinde p53'ün rolü konusunda yorum yapılmasını kısıtlamıştır (28). Pilotti ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada 14 DL'dan 12 olguda p53 pozitif, 9 olguda MDM2 pozitifliği saptanmıştır. Hasegawa ve ark. (55) p53 ve MDM2 ekspresyonunu, DL'larda tümör progresyonu ile ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 5 DL'un tamamında hem p53, hem de MDM2 ile pozitif boyanma izlendi.

Liposarkomlarda p53 ve MDM2 pozitivitesinin yüksek oranlarda tespit edilmesi, bu tümörlerin patogenezinde bu onkogenlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. MDM2 overekspresyonu ile p53'ün fonksiyonel inaktivasyonunun liposarkom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Olgularımızda bulunan %45,8'lik p53 pozitivitesi, Taubert ve ark.'nın (50) %43, Tutar ve Gedikoğlu'nun (28) %42'lik oranı ile paralellik göstermektedir.

MDM2, p53'ün yıkımına neden olur. Ancak bazı tümörlerde p53 ve MDM2'nin birlikte yüksek düzeylerde bulunduğu bilinmektedir. Bu durum MDM2 ve p53 bağlantısını düzenleyen diğer faktörlerin bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca MDM2'de oluşan mutasyon ve delesyonların, p53 yıkımını sağlayamadığı ileri sürülmektedir (27, 31).

MDM2 ekspresyonu liposarkom benzeri çeşitli yumuşak doku sarkomlarında kötü prognoz ve düşük survi tahmininde kullanılmaktadır.

Ayrıca MDM2 ekspresyonunun dediferansiasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir (29, 51).

Cordon-Cardo ve ark. (51) ile Kawai ve ark. (52) p53 immünreaktivitesini yumuşak doku sarkomlarında kötü prognoz markeri olarak bildirmişlerdir. Schneider ve ark. (38) yaptıkları çalışmada liposarkomlarda MDM2 pozitivitesini %42,2, Ladanyi ve ark. (53) %53,8 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, bu oran %45,8'dir.

Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmada p53 ve MDM2 pozitifliğinin prognozu belirlemede önemli bir parametre olan iyi ve kötü dereceli liposarkomlar arasında fark göstermediği saptanmıştır. p53 pozitifliği iyi dereceli liposarkomlarda %41,1, kötü dereceli liposarkomlarda ise %43,7 olarak tespit edilmiştir (28). Tuna ve ark.'nın (29) çalışmasında p53 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında ilişki saptanmazken, MDM2 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna göre MDM2 pozitivitesi yüksek dereceli liposarkomlarda düşük dereceli liposarkomlara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Taubert ve ark. (50) liposarkom ve malign fibröz histiositomlarda p53 pozitif tümörleri, artmış tümör derecesi ile ilişkili bulmuşlardır. Dei Tos ve ark.'nın (54) çalışmasında ML veYHL'larda MDM2 overekspresyonu ile tümör derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Schneider ve ark.'nın (38) yaptığı çalışmada derece 3 tümörlerde p53 ve MDM2 pozitifliğinin, derece 1 ve 2 tümörlerden daha yüksek oranda tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda derece 2 ve 3 tümörlerde, derece 1 tümörlere göre daha yüksek oranda p53 ve MDM2 pozitivitesi saptandı.

Retroperitoneal liposarkomların prognozunun diğer lokalizasyonlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Retroperitoneal liposarkomlarda p53 ve MDM2'nin ekstremitelerde yerleşenlere göre daha yüksek oranda ekspresyonu Pilotti'nin yaptığı çalışmada gösterilmiştir (27). Tutar ve Gedikoğlu'nun (28) çalışmasında da retroperitoneal yerleşimli liposarkomlarda p53 ve MDM2 pozitifliği, ekstremitelerde yerleşenlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur .

Retroperitoneal liposarkomlarda p53 ve MDM2 pozitivitesinin ekstremitelerde yerleşenlere oranla daha yüksek olması, MDM2'ye bağlı p53

inhibisyonunun özellikle retroperitoneal liposarkomların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda Pilotti ve ark. ile Tutar ve Gedikoğlu'nun yaptığı çalışmalara benzer şekilde, retroperiton yerleşimli tümörlerde ekstremiteler yerleşimli tümörlere göre daha yüksek oranda p53 ve MDM2 pozitivitesi saptandı.

Sonuç olarak tüm bulgular bir bütün halinde değerlendirildiğinde olgularımızın WHO liposarkom klasifikasyonuna göre gerek histopatolojik tiplendirmesi gerekse diğer patolojik özellikleri literatür ile uyumludur. Çalışmamızın sonunda p53 ve MDM2 ekspresyonunun liposarkom patogenezinde yer aldığı görüşünü destekleyen bulgular elde etmekle birlikte, çalışmamızda olgu sayısının azlığı nedeniyle kesin çıkarımlarda bulunmanın çok sağlıklı olmayacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Weiss S, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th edition. St. Louis: Mosby; 2001. 641- 93.
2. Damjanov I, Lindler J. Anderson's Pathology. 10th edition. St. Louis: Mosby; 1996. 2495-7.
3. Rosai J MD. Soft Tissues. In: Michael Houston. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition. China: Mosby; 2004. 2279-85.
4. Ruacan Ş, Önerci M, Gedikoğlu G, Dal T. Liposarcoma of the cheek; report of a case. J Oral Pathol Med 1993; 22: 46-7.
5. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In: Kleihues P, Sobin LH (eds). World Health Organization Classification of Tumors. Lyons: IARC Pres; 2002. 35-46.
6. Laurino L, Furlanetto A, Orvieto E, Dei Tos AP. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). Semin Diagn Pathol 2001; 18: 258-62.
7. Belhan O, Serbest S, Karakurt L, Özercan İH, Gökçe H, Kargın D. Kalçada liposarkom: Olgu sunumu. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2008; 22: 241-3.
8. Üstündağ N, Dervişoğlu S. Recently described lipomatous tumors and our 11 year- experience on lipomatous tumors. Cerrahpaşa J Med 2003; 34 : 119-26.
9. Engin K, Sağlık Y, Aydın U, Çetintaş SK. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. Bursa: Nobel Matbaacılık; 2005. 369-79.
10. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay KSS, Rock MG. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. Am J Clin Pathol 1994; 102: 677-83.
11. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites: a follow up study of 92 cases with analysis of the incidence of dedifferentiation. Am J Surg Pathol 1992; 16: 1051-8.
12. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of Soft Tissues. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 2001. 208-38.
13. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. Am J Surg Pathol 1997; 21: 271-81.
14. Dei Tos AP. Liposarcoma: new entities and evolving concepts. Ann Diagn Pathol 2000; 4: 252-66.
15. Fletcher CD, Akerman M, Dal Cin P, et al. Correlation between clinicopathologic features and karyotype in lipomatous tumor. Am J Pathol 1996; 148: 623-30.
16. Knight JC, Renwick PJ, Dal Cin P, et al. Translocation t (12- 16) (q13: p11) in myxoid liposarcoma: molecular and cytogenetic analysis. Cancer Res 1995; 55: 24-7.

17. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, et al. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma: a study of 95 cases. *Cancer* 1996; 77: 1450.
18. Hameed M. Pathology and genetics of adipocytic tumors. *Cytogenet Genome Res* 2007; 118: 138-47.
19. Orvioto E, Furlanetto A, Laurino L, Dei Tos AP. Myxoid and round cell liposarcoma: a spectrum of myxoid adipocytic neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 267-73.
20. Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, et al. Pleomorphic liposarcoma. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 63 cases. A study of French Sarcom Group. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 601-16.
21. Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA, Fisher C. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 179-84.
22. Kumar V, Abbas AK, Fauston, Aster JC. *Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010. 290-2.
23. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. *Temel Patoloji*. Ankara: Öncü Basımevi; 2007. 149-62.
24. Soussi T. The p53 pathway and human cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1331-2.
25. Soussi T, Asselain B, Hamroun D, et al. Meta- analysis of the p53 mutation database for mutant p53 biological activity reveals a methodologic bias in mutation detection. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 62-69.
26. Liu MC, Gelmam EP. p53 gene mutations: case study of a clinical marker for solid tumors. *Semin Oncol* 2002; 29; 246.
27. Pilotti S, Torre GD, Lavarino C, et al. Distinct MDM2 / p53 expression patterns in liposarcoma subgroups: implications for different pathogenetic mechanisms. *Journal of Pathology* 1997;181: 14-24.
28. Tutar E, Gedikoğlu G. Liposarkom patogenezinde p53 ve MDM2'nin rolü. *Patoloji Bülteni* 2002; 19: 75-8.
29. Tuna B, Lebe B, Sis B, Yorukoğlu K, Kargi A. MDM2 gene expression in adipose tissue tumors: association with tumor progression in liposarcomas. *Aegean Pathology Society* 2004;1: 11-18.
30. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53- associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 385: 80-3.
31. Lozane G, Montes de Oca Luna R. MDM2 function. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1377: M55-9.
32. Alberts B, Jhonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. *The cell cycle and programmed cell death. Molecular biology of the cell*. 4th edition. NewYork: Taylor and Francis Group; 2002. 983–1026.
33. Gross G, Demetri G. Medical management of unresectable, recurrent low grade retroperitoneal liposarcoma: integration of cytotoxic and non-cytotoxic therapies into multimodality care. *Surg Oncol* 2000; 9: 53-9.
34. Tüzel E, Güler C, Tokyol Ç, Aktepe F, Arıkan Y. Tekrarlayan retroperitoneal liposarkom. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33: 128-30.

35. Linehan DC, Lewiss JJ, Leung D, Brennan MF. Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1637-43.
36. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, et al. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 103-15.
37. Hui AC, Ngan SY, Wong K, Powell G, Choong PFM. Preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1159-64.
38. Schneider-Stock R, Walter H, Radig K, Rys J, Bosse A, Kuhren C, Hoang-Vu C, Roessner A. MDM2 amplification and loss of heterozygosity at Rb and p53 genes: no simultaneous alterations in the oncogenesis of liposarcomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 532-40.
39. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, et al. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. *BMC Cancer* 2009; 9: 205.
40. Nemanqani D, Mourad WA, Akhtar M, Moreau P, Rostom A, Ezzat A, Amin T. Liposarcoma: a clinicopathological study of 73 cases diagnosed at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *Ann Saudi Med* 1999; 19: 299-303.
41. Shmookler BM, Enzinger FM. Liposarcoma occurring in children: an analysis of 17 cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 567.
42. Orson GG, Sim FH, Reiman HM, Taylor WF. Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer* 1987; 60: 1362-70.
43. Reitan M, Kaalhus O, Brennhoud IO, Sager EM, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2482-90.
44. Osmanoğlu MA, Bozkaya H, Özeren M, et al. Primary retroperitoneal liposarcoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 31: 448-50.
45. Evans HL. Liposarcomas and atypical lipomatous tumors: a study of 66 cases followed for a minimum of 10 years. *Surg Pathol* 1988; 1: 41.
46. Nakayama T, Toguchida J, Wadayama B, Kanoe H, Kotoura Y. MDM2 gene amplification in bone and soft tissue tumors: association with tumor progression in differentiated adipose-tissue tumors. *Int J Cancer* 1995; 64: 342-6.
47. Boltze C, Schneider-Stock R, Jager V, Roessner A. Distinction between lipoma and liposarcoma by MDM2 alterations: a case report of simultaneously occurring tumors and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 563-8.
48. Hisaoka, Masanori MD, Seiji MD, Morimitsu, Yosuke, et al. Detection of TLS / FUS – CHOP fusion transcripts in myxoid and round cell liposarcomas by nested reverse transcription – polymerase chain reaction using archival paraffin – embedded tissues. *Diagnostic Molecular Pathology* 1998; 7: 96-101.
49. Dei Tos AP, Doglioni C, Piccinini, Maestro R, et al. Molecular abnormalities of the p53 pathway in the dedifferentiated liposarcoma. *Journal of Pathology* 1997;181: 8-13.
50. Taubert H, Meye A, Würfl P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4134-6.

51. Cordon – Cardo C, Latres E, Drobnjak M, Oliva MR, Pollack D, et al. Molecular abnormalities of MDM2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Research* 1994; 54: 794-9.
52. Kawai A, Noguchi M, Beppu Y, Yokoyama R, Mukai K, Hirohashi S. Nuclear immunoreactions of p53 protein in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994; 73: 2499-2505.
53. Ladanyi M, Cha C, Lewis R, Dhanwar SC, Huvos AG, Healey IH. MDM2 amplification in metastatic osteosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53: 16-8.
54. Dei Tos AP, Piccinin S, Doglioni C, Vukosavljevic T, Mentzel T, Boiocchi M, Fletcher CDM. Molecular aberrations of the G1-S checkpoint in myxoid and round cell liposarcoma. *Am J Pathol* 1997; 151: 1531-9.
55. Hasegawa T, Seki K, Hasegawa F, Matsuno Y, Shimido T, Hirose T, Sano T, Hirohashi S. Dedifferentiated liposarcoma of retroperitoneum and mezentery varied growth patterns and histological grades: a clinicopathologic study of 32 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 717-27.

TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimim boyunca bilgi, tecrube ve desteklerini esirgemeyen, mesleğimizi bize sevdiren başta anabilim dalı baŐkanımız sayın hocam Prof. Dr. Sema Baykara Özuysal ve tüm değerli hocalarıma, asistanlık dönemim boyunca ve tez çalıŐmam sırasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, tez danıŐmanım olmasından mutluluk duyduğum sayın hocam Doç. Dr. Ülviye Yalçınkaya'ya, yetiŐmemizde emekleri olan tüm uzmanlarıma, birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve Patoloji Anabilim Dalı tüm çalıŐanlarına, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, sevgili eŐime ve oğullarıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

06.09.1974 yılında Samsun'da doğdum. İlköğretimimi Samsun Kazım Orbay İlkokulu'nda, orta ve lise öğretimimi Samsun 100. Yıl Lisesi'nde tamamladım. 1993-1999 yılları arasında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 1999-2001 yılları arasında Çorum Alaca 2 Nolu Sağlık Ocağı'nda, 2001-2003 yılları arasında Ankara Mutlu Sağlık Ocağı'nda, 2003-2006 yılları arasında Bursa Geçit Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 16.01.2006 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu göreve devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk annesiyim.