

Göğüs Duvarı Hastalıkları Patoloji

Doç. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM. Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Göğüs duvarında yer kaplayıcı lezyonlarda patolojik değerlendirme hastalığın tanımlanmasında temel faktördür. Neoplastik ve neoplazi dışı lezyonların patoloji tanısında klinik ve radyolojik bulgular önemlidir. Yumuşak doku ve kemik kaynaklı lezyonların önemli kısmı yumuşak doku kökenli sarkomatoid tümörlerdir. Mesenkimal doku kökeni düz kas, çizgili kas, vasküler, nöral, kartilaj ve kemik diferansiyasyona göre gruplanır. İnce iğne aspirasyonu, tru-cut, eksizyonel ve insizyonel biyopsi, frozen, anatomik rezeksiyon lezyonların tanısında kullanılan çeşitli girişim yöntemleridir. Tümör tanısı, diferansiyasyonu, tipi, malign, benign ayırımında immünohistokimya ve moleküler patoloji testleri kullanılır.

Anahtar Kelimeler: histopatolojik patern, sarkom, tanısal girişim, immünohistokimya, moleküler test

ABSTRACT:

Pathological evaluation of the lesions in the chest wall is the main factor in the identification of the disease. Clinical and radiologic findings are important in the diagnosis of pathology of neoplastic and non-neoplasia lesions. The most important part of soft tissue and bone-induced lesions are sarcomatoid tumors of soft tissue origin. The origin of mesenchymal tissue is grouped by smooth muscle, striped muscle, vascular, neural, cartilage and bone differentiation. Fine needle aspiration, tru-cut, excisional and incision biopsy, frozen and anatomical resection use in diagnosis of Interference methods. Immunohistochemistry and molecular pathology tests are used tumor diagnosis, differentiation, type and benign/malignant separation.

Key words: Histopathologic pattern, sarcoma, diagnostic intervention, immunohistochemistry, molecular test

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI PATOLOJİ

Histopatolojik tanım ve sınıflama

Göğüs duvarında yer kaplayıcı lezyonlarda patolojik değerlendirme hastalığın tanımlanmasında temel faktördür. Mezenkimal farklılaşma gösteren yumuşak doku ve kemik kaynaklı lezyonlar bu kapsamda yer alır. Klinik radyolojik bulgular, hastanın öykü ve şikayetleri histopatolojik değerlendirmede tanıyı yönlendiren önemli unsurlardır.

Hastanın yaşı lezyonun doğası hakkında fikir verir. Çocukluk çağı göğüs duvarı tümörleri genellikle benignidir. Erişkin ve çocukluk çağında farklı malign tümör tipi bulunur. Primitif nöroektodermal tümör (PNET), nöroblastom çocukluk çağı malign sarkomları arasında yer alır.

Lezyonun radyolojik incelemede düz grafi, manyetik rezonans ve tomografi bulguları patolojiye lezyonun niteliği, yaygınlığı, sınırları ve çevreleyen normal dokuyla etkileşimi hakkında fikir verir.

Göğüs duvarı malign tümörlerin bir kısmı radyoterapi ertesi sekonder gelişir. Bu nedenle lezyonun benign/malign ve sarkom/kötü diferansiye karsinom ayırımında önemli bir ayrıntıdır. Meme karsinomu tedavisinde radyoterapi sonrası anjiosarkom gelişimi sık rastlanan bir komplikasyondur.

Başta akciğer, böbrek hücreli karsinom ve malign melanom öyküsü göğüs duvarı kemik ve yumuşak doku lezyonların metastatik tümör ayırımında değerlidir.

Nörofibromatozis tip 1, 2, Li-Fraumeni, Becwith-Widedeman sendromu sıklıkla tümör gelişimine yol açması nedeniyle dikkate alınmalıdır.

Yumuşak doku ve kemik yapılarında enfeksiyon ve otoimmün hastalık kökenli inflamuar süreç gelişebilir. Göğüs duvarı tutulumu sistemik hastalığın bir komponenti olabilir. Romatoid artrit, lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklar kemik, eklem ve cilt, cilt altı lezyonlar gelişebilir. Nekrotik veya nekrobiyotik granülomaların ayırıcı tanısında öncelikle tüberküloz yer almalıdır. Tanı patolojik örneklemeye birlikte mikrobiyolojik testlerle doğrulanır.

Radyolojik ve klinik olarak benign malign ayırımı yapılamayan soliter plazmasitoma bir plazma hücreli neoplazidir. Soliter kemik ve ekstraosseös plazmasitoma en sık torasik vertebra ve kostalardan kaynaklanır. Tanıda histopatolojik değerlendirme belirleyicidir. Plazmasitomun lokal radyoterapiyle kontrolü soliter veya multipl olmasının yanı sıra kemik iliği tutulumu, multipl myeloma progresyonu olasıdır.

Göğüs duvarı tümörleri yumuşak doku ve kemik yapılarından kaynaklanır. Neoplastik ve neoplastik olmayan proliferasyonlar çeşitli tanısal yöntemlerle elde edilen dokuların histopatolojik değerlendirmesiyle tanımlanır. Tümör tanı ve sınıflamasında histolojik patern analizi yapılır. Histomorfolojik ve sitomorfolojik görünümde izlenen düz-çizgili kas, vasküler, nöral, kartilaj ve kemik diferansiyasyonu mezenkimal doku kökenine göre gruplanır. Bu ayırmada yer alan belirli tümörler bulunmaktadır (tablo 1). İmmünohisto-

kimyasal uygulama, Floresan in situ hibridizasyon, gen mutasyon analizi histopatolojik ayırımı güç olan tümörde ileri tanısal veya tanıyı destekleyen yöntemlerdir.

Tablo 1. Göğüs duvarı tümörlerinde histopatolojik patern analizi

Histopatolojik patern	Diferansiasyon
Adipositik	Lipoma, hibernoma, iğsi hücreli lipoma, atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom, pleomorfik liposarkom
İğsi hücreli	Desmoid tümör (fibromatozis), fibroma, nodüler fasiitis, düşük grade fibromiksoid sarkom, soliter fibröz tümör, fibrosarkom, leiomyoma, leiomyosarkom, periferik sinir kılıfı tümörü (schwannoma), nörofibroma, sinovyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü iğsi hücreli lipoma, mesotelyoma
Miksoid stroma	Miksoma, yüzeysel ve derin angiomiksoma, miksoid liposarkom, düşük grade fibromiksoid sarkom, miksofibrosarkom, myoepitelyoma/myoepitelyal karsinom, ekstraskletal kondrosarkom
Yuvarlak hücreli	Ewing sarkom, embriyonel-alveolar rabdomyosarkom, miksoid-yuvarlak hücreli liposarkom, ekstraskletal miksoid kondrosarkom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
Epiteloid	Epiteloid hemangioendotelyoma, epiteloid angiosarkoma, mesotelyoma, epiteloid sarkom, alveolar soft part sarkom, epiteloid leiomyosarkom
Pleomorfik	Pleomorfik sarkom, pleomorfik liposarkom, pleomorfik rabdomyosarkom, miksofibrosarkom, ekstraskletal osteosarkom
Kondroid	Ostokondrom, kondrom, kondrosarkom
Osteoid	Osteosarkom, kondrosarkom, diğer sarkomlarda metaplastik eleman

Histopatolojik tanısal girişim yöntemleri

İnce iğne aspirasyonu

Hücresel düzeyde örnek elde edilen komplikasyonu en düşük, ucuz, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. İnce iğne aspirasyonu (İİA) yüzeysel palpe edilen lezyonlarda direkt, ultrasonografi veya tomografi gibi radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılabilir. Ayrıca hasta başı hızlı sitolojik değerlendirme uzun süren tekrar girişimleri azaltmak ve hızlı sonuç elde etmek için kullanılır. İİA ile elde edilen materyal hücresel düzeydedir. Lezyonun doğası, sitomorfolojik özellikleri, bileşenleri hakkında önemli bulgular elde edilir. Aspirasyonu takiben yapılan cerrahi operasyona yol gösterdiği gibi preoperatif radyokemoterapi kararına destek verir. İİA örneğinde hücre zenginleştirme yöntemleriyle hücre bloğu yapılabilir ki böylece immünohistokimyasal ve moleküler analiz yapma imkanı doğar.

Ancak İİA yöntemin bazı sınırlamaları bulunduğu gerçeği unutulmamalıdır. Elde edilen örnek lezyonu çok sınırlı düzeyde temsil eder. Özellikle sarkomlarda miksoid, metaplastik, fibröz veya inflamatuvar değişiklikler sıklıkla mevcuttur. Farklı paternlerin tamamı örnekte bulunmama nedeniyle tanı güçlüğüne neden olur. Ayrıca mitotik aktivitenin doğ-

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ru tespit edilememesi, nekrozun varlığı ya da genel çatsal yapı hakkında bilgiye İİA ile ulaşmak olası değildir.

Biyopsi

Göğüs duvarında lezyonun yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre tru-cut, eksizyonel veya insizyonel biyopsi seçimi yapılır. Büyük lezyonlarda altın standart insizyonel biyopsi iken çapı 5 cm'den küçük küçükler tamamen eksize edilir. Eksizyonel biyopsi normal doku sınırlarını içermelidir. Günümüzde tanı amaçlı ilk girişim aracı olarak kor biyopsi sık kullanılmaktadır.

Frozen

Frozen, tüm cerrahi girişimlerdeki gibi göğüs duvarı lezyonlarında da intraoperatif yapılan patoloji konsültasyonudur. İşlem sırasında cerrah ve patolog için bazı güçlükler bulunur. Cerrah kısa bir zamanda aldığı sonuca göre operasyonu yönlendirirken bu süre patoloğun cevaplama gereken zorlu sorular vardır.

- Doku varolan lezyonu temsil ediyor mu?
- Tanı ve patoloji yardımcı testler için yeterli mi?
- Histopatolojik tablo klinik ve radyolojik bulgularla uyumlu mu ?
- Lezyon inflamatuvar mı yoksa neoplastik mi?
- Eğer neoplastikse benign mi malign mi?
- Lezyon primer sarkom mu, metastatik tümör mü?
- Kompleks histopatolojik tümör heterojenitesi tanı yanılığı oluşturabilir mi?
- Eğer primer sarkom ise alt tip yapılabilir mi?
- Grade yapılabilir mi?

Bu sorular nedeniyle preoperatif hasta hakkında bilgi paylaşımı ve cerrahla birlikte ortak karar gereklidir.

Anatomik rezeksiyon

Göğüs duvarı lezyonu komşu çevre dokular ile birlikte komplet şekilde rezeksiyon yapılabilir. Anatomik piyes üzerinde özellik içeren yapıların oryantasyon işaretlerini patoloğa bildirmek gereklidir. Rezeksiyon alındığı andan itibaren laboratuvara girişine kadar mutlaka uygun fiksatif içinde veya şartlarda korunmalıdır. Yapılan operasyonun niteliği, hangi doku ve organların rezeke edildiği, işaretli noktaların neyi temsil ettiği kadar öncede yapılmış girişim, patoloji sonucu, preoperatif tedavi varlığı da önemlidir. Çünkü cerrah piyesin patoloji kliniğine teslimine kadar sorumlusudur.

Tanıda immünohistokimya ve moleküler patolojinin yeri

İmmünohistokimya

Son yıllarda birçok immünohistokimyasal belirteç yumuşak doku ve kemik patolojisinde kullanılmaktadır. Tümör ve dokularda diferansiyasyon ve mitotik aktiviteyi belirlemesi yöntemi önemli bir tanı aracı yapar. İmmünohistokimyasal uygulama patolojik

örnekleme yapılmış her türlü parafin blok ve sitolojik örnekte kolay ve hızlıdır. Anti-jen-antikor tabanlı reaktifler hücre membranı, sitoplazma, nükleusda hedef proteini ışık mikroskopda görünür hale getirir.

Rutin patoloji uygulamasında geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Yumuşak doku ve kemik tümörlerinde özelleşmiş antikorlar vardır. İntermedier filamentler, epitelyal membran antijen, kas, sinir kılıfı, endotelyal, nöroektodermal, melanositik diferansiasyon belirteçleri torasik tümörlerde en sık kullanılanlar arasında yer alır (Tablo 2). Histo-patolojik değerlendirmede tanı için yardımcı immünohistokimyanın analizinin gerekliliği değerlendirilmez. Ardından tanıyı destekleyecek spesifik antikor (ların) tercihi yapılır. Her bir antikorun özgüllük ve hassasiyetin değişken olduğu dikkate alınarak farklı paneller doğru bir tanı için önemli bir adımdır.

Diğer taraftan farklı tip tümörlerde aynı immünreaksiyon sonucun tanı yanlışlığına yol açabileceği unutulmaması gerekir. Bu alanda hızlı gelişmeler pratikte uygulanan panellerde güncelleme ve yenilemeyi gerektirmektedir.

Moleküler patoloji

Yumuşak doku ve kemik tümörlerinde genetik anomaliler patoloji pratiğinde saptanabilir. Rutin histolojik preparat parafin blok işlem için yeterlidir. Genetik tanıda floresan in situ (FISH) tabanlı platform anomalinin tipine göre tercih edilir. Tümörlerde gelişen farklı genetik anomaliler aşağıdaki açıklandığı şekilde tespit edilir.

1. Kromozomal translokasyon: İki kimerik gen arasındaki karşılıklı değişimdir. Yumuşak doku sarkomların %25'de kromozal translokasyon bulunur. Translokasyon çift renk ayrı sinyal veya çift renk birleşik sinyal problemleriyle saptanır. Ayrı sinyal problemlerinde genin kırıldığı nokta yan yana olması gerekirken translokasyonda birbirinde uzaktır. Birleşik sinyal problemlerinde ise tam tersi gerçekleşir. Kimi zaman birbirinden çok farklı tümörler aynı translokasyon paterni gösterebilir. Bu nedenle tümör ışık mikroskopik bulgu ve paterni, immünohistokimyasal ve moleküler profili bir bütün olarak değerlendirmelidir.
2. Gen amplifikasyonu: Çeşitli tümörlerde tanı değeri taşır. Belirlenmiş eşik değerin üzerinde sinyal artışı amplifikasyon olarak tanımlanır.
3. Gen kayıpları: Periferin sinir kılıfı tümöründe NF1 gibi kimi tümörlerde spesifik lokus kaybı tanı için önemlidir. Kullanılan prob normalde bulunan gen için kontrol ve kayıp gen hedefini içerir. Çift renk arasındaki sayı farkı gen kaybını gösterir.
4. Polipoidi ve anöploid: Yumuşak doku tümörlerinde nadir izlenmekle birlikte radyomyosarkomda karakteristik olarak polipoidi bulunur.

Çeşitli yumuşak doku tümörlerinde tanısal amaçlı kullanılan translokasyonlar tablo 3'de özetlendi.

Tablo 2. Göğüs duvarı tümörlerinde sık kullanılan immünohistokimyasal antikorlar.

Antikor	İmmünreaktif tümörler
Keratin	Epitelyal sarkom, sinovyal sarkom, kordoma, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör
EMA (epitelyal membran antijen)	Epitelyal sarkom, sinovyal sarkom, perinörinom, kordoma
Desmin	Çizgili kas, düz kas ve myoblastik hücreli tümörler, PEComalar, dediferansiyel liposarkom
Düz kas aktin	Düz kas tümörleri, PEComalar, myofibroblastik tümörler
Kas spesifik aktin	Çizgili kas tümörleri
h-Caldesmon	Düz kas tümörleri
myogenin	Çizgili kas tümörleri, dediferansiyel liposarkom
S-100	Melanositik tümörler, periferik sinir kılıfı tümörü, myoepitelyal tümör, karti
HMB-45, MART-1	Melanom, PEComa
CD34	Endotelial tümörler, soliter fibröz tümör, dermatofibrosarkom protuberans, yağsı hücreli lipom, epitelyal sarkom,
CD31	Endotelial tümörler
B-katenin 1	Desmoid fibromatosis
ALK	İnflamatuvar myofibroblastik tümör
CD99	Ewing sarkomu/PNET
TFE3	Epiteloid hemangioendoteloma, alveolar soft part sarkom
STAT6	Soliter fibröz tümör, dediferansiyel liposarkom
TLE-1	Sinovyal sarkom, soliter fibröz tümör, malign periferik sinir kılıfı tümörü
Kalretinin	Mesoteloma, adrenal kortikal karsinom, kardiak miksoma, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör, liposarkom, sinovyal sarkom
Sitokeratin 5/6	Mesoteloma, skuamöz hücreli karsinom
D2-40 (podoplanin)	Mesoteloma, lenfatik ve vasküler tümör
Wilmstümör faktör-1 (WT-1)	Mesoteloma, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör, over karsinomlar
MUC4	Sinovyal sarkom, ossifiye fibromiksoid tümör, epiteloid gastrointestinal tümör

Tablo 3. Yumuşak doku, kemik tümörlerinde kromozomal ve genetik anomaliler.

Tümör histolojik tip	Translokasyon	Kimerik gen
Ewing sarkomu	t (11; 22) (q24; q12)	EWSR1-FLI1
Ewing benzeri sarkom	t (21; 22) (q22; q12)	EWSR1-ERG
	t (7; 22) (q22; q12)	EWSR1-ETV1
	t (17; 22) (q21; q12)	EWSR1-ETV4
	t (16; 21) (p11; q22)	FUS-ERG
	t (6; 22) (p21; q12)	EWSR1-POU5F1
CIC-reanjman sarkom	t (4; 19) (q35; q13)	CIC-DUX4
	t (X; 19) (q13; q13.3)	CIC-FOXO4
Miksoïd liposarkom	t (12; 16) (q13; p11)	FUS-DDIT3
	t (12; 22) (q13; q12)	EWSR1-DDIT3
Sinovyal sarkom	t (X; 18) (p11; q11)	SS18-SSX
Ekstraskletal kondrosarkom	t (9; 22) (q22; q12)	EWSR1-NR4A3
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör	t (11; 22) (p13; q12)	EWSR1-WT1
Soliter fibröz tümör	inv (12) (q13q13)	NAB2-STAT6
Alveolar soft part sarkom	t (X; 17) (p11; q25)	ASPL-TFE3
Düşük grade fibromiksoïd sarkom	t (7; 16) (q34; p11)	FUS-CREB3L2
	t (11; 16) (p11; p11)	FUS-CREB3L1
Epiteloid hemangioendotelyoma	t (1; 3) (p36.3; q25)	WWTR1-CAMTA1

Göğüs duvarı cerrahi-patoloji tuzaklar

Patoloji raporu ne diyor?

Patoloji raporu örneğe ait makroskopik, mikroskopik bilgilerin yazıldığı, histopatolojik tanının yer aldığı ve varsa tanıya yardımcı ek yöntemleri açıklayan bir belgedir. Klasik, sinoptik, karma rapor formları klinisyen ve patoloğun ortak tercihinin göre tercihinin göre şekillenir. Farklı formatlar olsa da içerik değişmez. Her sistemde olduğu gibi yumuşak doku tümörleri için de “American Joint Committee on Cancer” ve “International Union Against Cancer” tarafından hazırlanmış rapor protokolleri önerilir. Buna göre tümör raporunda yazılması zorunlu bilgiler şunlardır.

- Girişimsel yöntem
- Tümör anatomik lokasyonu
- Tümör çapı (en büyük çap ve diğer iki boyut)
- Makroskopik tümör yayılımı
- Histolojik tip
- Mitoz oranı

- Nekroz
- Histolojik grade
- Cerrahi sınırlar
- Lenfovasküler invazyon
- Patolojik evreleme
- Ek patoloji testler : İmmünohistokimya, moleküler analiz
- Tedavi etkisi

Tümörde histolojik tip güncel yumuşak doku dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre yapılır. Tümörler isimlendirilmiştir ve benign, intermedier (lokal agresif), intermedier (nadir metastaz yapan), malign grupta toplanmıştır.

Yumuşak doku sarkomları evrelemesi diğer organ sistemlerin tersine tümör gradelemeye bağlıdır. Ancak ne yazık ki yumuşak doku tümör evrelemesinde ortak bir karar birliği yoktur. Yeterince klinikopatolojik karşılığı olmaması nedeniyle genelde histolojik tip tedaviyi yönlendirir. Mevcut kullanılan sistem tümörleri diferansiasyon, mitoz sayısı ve tümör nekrozuna göre skorlar.

Diferansiasyon

Skor 1: Sarkom erişkin tip mesenkimal dokuyu benzer nitelikte maturasyon gösterir.

Skor 2: Belirli bir tip histolojik patern bulunur.

Skor 3: Snovyal sarkom, embriyonel sarkom, ewing sarkom, pleomorfik sarkom, undiferansiyel sarkom ve benzerleri bu grupta yer alır.

Mitoz skorlamada skor 1, her 10 büyük büyütme alanında 0-9; skor 2, 10-19; skor 3 ise 20'nin üzerinde mitoz sayısıdır. Tümör nekrozu hiç yoksa skor 0, tümörün %50'sinde az skor 1, üzerinde skor 2 dir. Toplam skor sayısına göre 2-3 grade 1; 4-5 grade 2; 6-8 grade 3 dür. Sistem bazı düşük ve yüksek grade tümörlerde yetersiz kalabilir. Grade 2 tümörler içinde bazıları daha yüksek grade olması nedeniyle skorlama etkin değildir.

Tüm yumuşak doku tümörlerinde tümörün cerrahi sınır uzaklığının en az 2 cm olması önerilir. Ancak bu konuda tam bir karar birliği bulunmamaktadır. Patolojik örneklerde tümör-cerrahi sınır örneklerin perpendiküler kesitlerle yapılarak sınır ölçümü almak doğru bir yaklaşımdır. Bu ölçüm makroskobik ve mikroskobik olarak doğrulanır. Göğüs duvarı kemiklerde ise 2 cm'den az bir mesafenin olduğu durumda kemik iliğinin ayrıca örneklenip taranması önerilir.

Tümör çapının 5 cm veya daha küçük olması TNM evreleme sisteminde etkili bir faktördür. Formol fiksatifin dokuda %10 büzüşme oluşturduğu düşünülürse doğru bir çap ölçümünün fiksasyon öncesinde olması veya fiksasyon sonrası yapılmış ise patoloji raporunda yer almalıdır.

Öneriler

Göğüs duvarı patolojisinde sağlıklı sonuçların elde edilmesinin temel unsuru dokusunun fiksasyonudur. Cerrahi materyallerin bekletmeden hızlı formalin fiksasyonuna alınması sadece iyi bir histopatolojik incelemeyi standart hale getirmesi değil aynı zamanda doğru ve yeterli immünohistokimyasal ve moleküler genetik sonuçların elde edilmesine katkısı çok büyüktür. Böylece dokuda nekroz başlamadığı için dejenerasyon gelişmez. Formalin fiksasyonunda az ve aşırı bekletme de yardımcı testlerin sonuçlarını olumsuz etkilediği asla unutulmamalıdır. Ayrıca dekalsifikasyon için kullanılan asitlerin protein üzerinde parçalayıcı etkisi ek testlerde yanlış negatif sonuçlara neden olduğu da dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Feng Z, Li M, Liu F, et al. Analysis of giant thoracic neoplasms: Correlations between imaging, pathology and surgical management. *Thorac cancer*. 2017; 8 (5): 402-409. doi: 10.1111/1759-7714.12448
2. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014; 46 (2): 95-104. doi: 10.1097/PAT.0000000000000050
3. Lin G, Doyle LA. An update on the application of newly described immunohistochemical markers in soft tissue pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139 (1): 106-121. doi: 10.5858/arpa.2014-0488-RA
4. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468 (11): 3003-3011. doi: 10.1007/s11999-010-1471-9
5. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CDM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134 (4): e31-9. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.e31
6. Sugita S, Hasegawa T. Practical use and utility of fluorescence in situ hybridization in the pathological diagnosis of soft tissue and bone tumors. *J Orthop Sci*. 2017; 22 (4): 601-612. doi: 10.1016/j.jos.2017.02.004
7. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer*. 2000; 36 (6): 710-716.
8. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM. Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141 (8): 1072-1091. doi: 10.5858/arpa.2016-0417-RA
9. Wustrack R, Cooper K, Weber K. Molecular Markers in Bone and Soft-Tissue Tumors. *JBJS Rev*. 2016; 4 (8): 1. doi: 10.2106/JBJS.RVW.15.00092

