

## YAŞAM VERİLERİNİN META-ANALİZİ

**Durdu KARASOY, Nihal ATA**

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 06800, Beytepe-ANKARA  
e-mail: durdu@hacettepe.edu.tr

*Alınış: 03 Temmuz 2008, Kabul: 30 Ekim 2008*

**Özet:** Bir olay zamanı ile ilgilenen ve durdurulmuş veri içeren çalışmaları birleştirmek için özel yöntemlere ihtiyaç vardır. Çalışmada yaşam verilerinden elde edilen sonuçları birleştiren farklı yaklaşımlar incelenmiş ve retroperitoneal sarkomlarla ilgili yapılan makalelerden elde edilen verilere meta-analizi uygulanmıştır. Uygulama sonucunda, tümörün rezeksiyon tipi, tümör grade'i, tümör boyutu, başvuruda tümörün konumu ve cerrahi sınırların konumu değişkenlerinin retroperitoneal sarkomlar için önemli değişkenler olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Meta-analizi, yaşam analizi, retroperitoneal sarkomlar

## META-ANALYSIS OF SURVIVAL DATA

**Abstract:** Special methods are needed if one wishes to combine studies whose outcome of interest is time to an event, and data is censored. In this study, several different approaches to combining survival data are investigated. Meta-analysis is applied to data from the papers about retroperitoneal sarcomas. The application results show that the resection type, grade, size and presentation status of the tumor and surgical margin variables are important for retroperitoneal sarcomas.

**Key words:** Meta-analysis, survival analysis, retroperitoneal sarcomas

### 1. GİRİŞ

Meta-analizi, aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (NORMAND 1999).

Meta-analizinde ilgili bütün makaleleri belirlemek oldukça önemlidir. Meta-analizi, çalışmaların çalışması olarak da ifade edilmektedir. Meta-analizi, her çalışma için bir etki büyüklüğüne karar verme ve bu etki büyüklüklerini birleştirme prensibine dayanmaktadır. Bu analizde orjinal ham veriler kullanılabilirdiği gibi özet ölçütler de kullanılabilir.

Bireysel çalışmaların sonuçlarını birleştirmek için birçok istatistiksel teknik kullanılmaktadır. Bunların en basiti sabit etki modeline (fixed effects model) dayanmaktadır. Bu modeldeki temel varsayım, her bir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. İstatistiksel tekniklerin dayandırıldığı diğer bir model ise rasgele etki modelidir (random effects model). Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem

çalışmalar arası değişim hem de çalışmaların kendi içindeki değişim analize dahil edilmektedir (BROCKWELL & GORDON 2001).

Meta-analizinde istatistiksel olarak birleştirilenler etki büyüklükleri olmaktadır. Sonuçları birleştirmenin değişik yöntemleri vardır, ancak bu yöntemlerin tümü her çalışma için etki büyüklüklerini belirleyip birleştirmeye dayanmaktadır (DAWSON vd. 1990).

Meta-analizinde sonuçları birleştirmede kullanılan farklı istatistiksel yöntemler vardır. p değerlerinin birleştirilmesi için Fisher (log'ların toplamı), minimum p, z'lerin toplamı ve lojit yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Test istatistiklerinin birleştirilmesi için t ve z istatistiklerinin birleştirilmesi yöntemi kullanılmaktadır. İkili değişkenlerin sonuçlarının birleştirilmesinde Mantel-Haenszel ve Peto yöntemleri, korelasyon katsayılarının birleştirilmesinde ise Fisher, Hedges & Olkin, Hunter & Schmidt yöntemleri kullanılmaktadır (SUTTON vd. 2000, TEMEL & KARAAĞAOĞLU 2001).

## 2. MATERYAL VE METOT

Yaşam analizi, bir olay zamanı ile ilgilendiğinden ve durdurulmuş veriler içerdiğinden çalışmaları birleştirmek için özel yöntemlere ihtiyaç vardır. Eğer durdurma göz ardı edilirse, genel tahminler yanlı olabilmektedir. Yaşam verilerinin meta-analizinde, zamanın belirli nokta ya da noktalarındaki yaşam hızı farklarını ağırlıklandırmayı ve birleştirmeyi, yaşam eğrilerini tanımlayan özet parametreleri birleştirmeyi içeren yöntemler bulunmaktadır (SUTTON vd. 2000).

### 2.1. (Log) Hazard Oranlarını Tahmin Etme ve Birleştirme

Yaşam verilerine meta-analizi uygulamanın en basit yolu, her bir denemeyi bir sayı ve onun standart hatası ile özetlemek ve bu özet bilgileri meta-analizin standart yöntemlerini kullanarak birleştirmektir. Yaşam verileri için uygun özet istatistikler olarak, (log) hazard oranı (hazard ratio) ve varyansı tavsiye edilmektedir. Çünkü, (log) hazard oranı, olay zamanını ve durdurmaya dikkate alan bir özet istatistiktir ve anlık (instantaneous) ölüm riskini ölçmektedir.

Çalışmaları birleştirmek için her bir denemenin (log) hazard oranına ve onun varyansına ihtiyaç vardır. Meta-analizi için her denemeden elde edilen sonuçları birleştirmek için bu özet istatistikler kullanılabilir. Bu özet istatistikleri birleştirmek için birçok yöntem vardır.

K tane deneme olduğunda, her bir deneme için log hazard oranı tahmini  $\ln(HR_i)$  ve onun varyansı  $\text{var}(\ln(HR_i))$  ( $i=1,2,\dots,K$ ) olduğunda genel log hazard oranı  $\ln(HR)$  ve varyansı  $\text{var}(\ln(HR_i))$ ,

$$\ln(HR) = \frac{\sum_{i=1}^K \frac{\ln(HR_i)}{\text{var}[\ln(HR_i)]}}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i)]}} \quad (1)$$

$$\text{var}[\ln(HR)] = \left[ \sum_{i=1}^K \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i)]} \right]^{-1} \quad (2)$$

biçiminde verilmektedir. Birçok deneme, bu istatistikleri doğrudan vermediğinden onları tahmin etme yöntemleri kullanılmaktadır. PARMAR vd. (1998), mevcut bilgilerden yararlanarak hazard oranını ve varyansını tahmin etmenin değişik yollarını incelemiştir (PARMAR vd. 1998).

### 2.1.1. Log Hazard Oranını ve Varyansını Doğrudan Tahmin Etme

Her bir bireysel deneme için log hazard oranını  $\ln(HR_i)$  ve varyansını tahmin etmek için iki yöntem verilmektedir:

$$\ln(HR_i) = \ln\left(\frac{O_{ri}/E_{ri}}{O_{ci}/E_{ci}}\right) \quad (3a)$$

ve

$$\ln(HR_i) = \left(\frac{O_{ri} - E_{ri}}{V_{ri}}\right). \quad (3b)$$

Burada, i. deneme için, deneme grubunda gözlenen olay sayısı  $O_{ri}$ , kontrol grubunda gözlenen olay sayısı  $O_{ci}$ , deneme grubunda beklenen olay sayısı  $E_{ri}$ , kontrol grubunda beklenen olay sayısı  $E_{ci}$  ve log hazard oranının Mantel-Haenszel varyansı  $1/V_{ri}$  ile gösterilmektedir. Log hazard oranının tanımı nedeniyle Eşitlik (3a) tercih edilmektedir. Bu tahminler, sadece denemedeki toplam olay sayısı 25'den küçük olduğunda farklı olmaktadır.

Eşitlik (3a) için varyans tahmini,

$$[(1/E_{ri}) + (1/E_{ci})] \quad (4a)$$

ve Eşitlik (3b) için varyans tahmini ise

$$1/V_{ri} \quad (4b)$$

olmaktadır. Yine, sadece çalışmadaki toplam olay sayısı küçük olduğunda bu iki tahmin farklı olmaktadır (PARMAR vd. 1998).

### 2.1.2. Log Hazard Oranını ve Varyansını Dolaylı Olarak Tahmin Etme

Bazen log hazard oranı tahmini verilir ancak varyansı verilmez. Böyle durumlarda, log hazard oranının  $(1-\alpha_i) \times 100$  güven aralığı verilmişse, log hazard oranının varyansı

$$\text{var}(\ln(HR_i)) = \left[ \frac{\text{UPPCI}_i - \text{LOWCI}_i}{2\Phi^{-1}(1-\alpha_i/2)} \right]^2$$

eşitliğinden tahmin edilebilmektedir. Burada,  $\text{UPPCI}_i$  ve  $\text{LOWCI}_i$ ,  $\ln(HR_i)$  için güven aralığı üst ve alt sınır değerleri olmaktadır.

Çalışmalarda çoğunlukla logrank ya da Mantel-Haenszel testi için p değeri, tahmini ki-kare istatistiği ya da iki gruptaki gözlenen toplam olay sayısı kaydedilmektedir.

Tedavi etkisi çok büyük olmadığı ve iki gruptaki rasgelelik oranı 1:1 olduğu sürece,  $O_i$  iki gruptaki toplam ölenlerin sayısı olmak üzere logrank testinin Mantel-Haenszel versiyonu için  $V_{ri}$ 'nin uygun tahmini Eşitlik (5) ile verilmektedir;

$$V_{ri} \approx O_i / 4. \quad (5)$$

Böylece

$$\frac{O_{ri} - E_{ri}}{\sqrt{V_{ri}}} = \sqrt{\chi_{M-H}^2} = \Phi^{-1}(1 - p_i/2) \quad (6)$$

olmaktadır. Burada,  $\chi_{M-H}^2$ , logrank istatistiğinin Mantel-Haenszel versiyonu,  $p_i$ , kaydedilmiş olan iki yönlü p değeri,  $\Phi$  ise normal dağılımın birikimli dağılım fonksiyonu olmaktadır. Eşitlik (5) ve (6) birleştirildiğinde,

$$(O_{ri} - E_{ri}) = 1/2\sqrt{O_i}\Phi^{-1}(1 - p_i/2) \quad (7)$$

verilebilmektedir.

İki gruptaki rasgelelik oranı 1:1 değilse Eşitlik (5),

$$O_i R_{ri} R_{ci} / (R_{ri} + R_{ci})^2 \quad (8)$$

ile verilmektedir. Burada,  $R_{ri}$  ve  $R_{ci}$  araştırma ve kontrol grubundaki rasgeleleştirilmiş sayılar olmaktadır.

Sonuç olarak, Eşitlik (7) Eşitlik (3b) ile birlikte kullanılarak log hazard oranının tahmini verilebilmektedir. Bu tahminin varyans tahmini, Eşitlik (5) ve (8)'den  $1/V_i$  tahmini ile verilebilmektedir (PARMAR vd. 1998).

### 2.1.3. Log Hazard Oranını ve Varyansını Orantılı Hazard Model Tahminlerinin Kullanımı İle Tahmin Etme

Orantılı hazard modeli için p değerinin mevcut olduğu durumlarda, Eşitlik (7)'de, bu p değeri kullanılarak tahmin yapılabilen ve varyans tahmini için ise Eşitlik (8) kullanılabilir. Eğer makalelerde yazarlar logrank testine ilişkin p değeri vermişler ise benzer biçimde log hazard oranı ve varyansını tahmin etmede bu p değeri kullanılabilir (PARMAR vd. 1998).

### 2.2. Birleştirilmiş Yaşam Hızlarının Hesaplanması

Bu yöntem,

$$P_t = \frac{\sum_{j=1}^K (S_{tj} W_{tj})}{\sum_{j=1}^K W_{tj}} \quad (9)$$

eşitliğini kullanarak, belirlenmiş zaman noktalarında, her bir çalışmadan elde edilen bireysel yaşam hızlarını birleştirmektedir. Burada  $P_t$ , t zamanında birleştirilmiş yaşam hızını (pooled survival rate) göstermekte ve meta-analizi ile tahmin edilmektedir.  $S_{tj}$ , j. çalışmada t zamanındaki yaşam hızını ifade etmekte ve Kaplan-Meier tahmini olmaktadır.  $W_{tj}$ ,  $S_t$ 'nin varyansının tersini, K ise meta-analizindeki denemelerin sayısını

göstermektedir.  $j$  denemenin her biri için  $S_t$ 'nin varyansı, Greenwood'un formülü ile hesaplanabilmektedir:

$$\text{Var}(S_t) = \sum_{i=1}^h \frac{D_t}{N_t(N_t - D_t)}. \quad (10)$$

Eşitlik (10)'daki  $h$ , yaşam analizinde bölünmüş, 0 zamanından  $t$  zamanına izlenen zaman aralıklarının sayısını (örneğin, aralıklar her bir yıl olabilir) göstermektedir.  $D_t$ , her bir zaman aralığında ölenlerin sayısını,  $N_t$  ise aynı zaman aralığında riskte olan hastaların sayısını göstermektedir.

Verilen zaman noktasında her bir denemede yaşayanların oranı tahmin edilince standart sabit ya da rasgele etki modelleri kullanılarak çalışmalar birleştirilebilmektedir (SUTTON vd. 2000).

### 3. BULGULAR

Yumuşak doku sarkomları (YDS) için UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Evrelendirme Sistemi 1997'de değiştirilmiştir (SOBIN & WITTEKIND 1997). Genel olarak yumuşak doku sarkomları için kabul edilen UICC evrelendirme sistemi tüm YDS için uygun ve yeterli olmadığından YDS için daha etkili evrelendirme sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir (CHASE & ENZINGER 1985; SPILLANE & THOMAS 1999).

SERTKAYA & EROĞLU (2005), retroperitoneal lokalizasyonlu YDS için daha yararlı ve kullanışlı bir evrelendirme sistemine öncülük edebilmesi için klasik meta-analiz yöntemlerini kullanarak yaptıkları çalışmada retroperitoneal sarkomların yeni evrelendirme sisteminde tümörün boyutu ile tümörün grade'i dışında rezeksiyon tipi (tam rezeksiyonun yapılıp - yapılmaması) ile cerrahi sınırın konumunun da (negatif ya da pozitif olması) dikkate alınmasını önermişlerdir.

Bu çalışmada ise, retroperitoneal lokalizasyonlu YDS için daha yararlı ve kullanışlı bir evrelendirme sistemine öncülük edebilmesi için yaşam verileri için meta-analiz yöntemleri kullanılarak analiz yapılmıştır. Bu amaçla retroperitoneal sarkomlarda prognoz ile ilgili yayınlanmış 16 makale analize alınmıştır. Analize alınan makaleler ve her bir makaledeki denek sayıları Tablo 1'de verilmiştir. Sonuçlar için Excel ve Comprehensive Meta Analysis V2 programları kullanılmıştır.

**Tablo 1.** Meta-analizine alınan makaleler ve denek sayıları

Makale	No	Denek sayısı	Makale	No	Denek sayısı
Glenn vd. 1985	1	37	Singer vd. 1995	9	83
Mcgrath vd. 1984	2	47	Karakousis vd. 1995a	10	88
Karakousis vd. 1985	3	68	Karakousis vd. 1995b	11	90
Jaques vd. 1990	4	114	Lewis vd. 1998	12	278
Dalton vd. 1989	5	116	Eroğlu vd. 1999	13	33
Alvarenga vd. 1991	6	120	Malerba vd. 1999	14	24
Bevilacqua vd. 1991	7	80	Linehan vd. 2000	15	159
Catton vd. 1994	8	104	Kim vd. 2001	16	79

Bu makalelerden, tümörün rezeksiyon tipi (tam-tam olmayan), tümör grade'i (düşük grade-yüksek grade), tümör boyutu ( $T_1+T_2 (<10)$  ile  $T_3 (>=10)$ ), başvuruda tümörün konumu (primer tümör-nüks tümör) ve cerrahi sınırların konumu (negatif-pozitif) değişkenleri meta-analizi için incelenmiştir. Makalelerde, analize alınan her bir değişkenin her bir düzeyi için, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen beş yıllık yaşam olasılıkları ve log-rank test istatistiği kullanılarak, yaşam olasılıkları açısından iki grup arasındaki farkın anlamlılık sonucunu veren p değerlerinin verilip verilmediği incelenmiştir. Analize alınan beş değişkenin her biri için, p değerleri kullanılarak tüm çalışmalar için ayrı ayrı deneme grubundaki gözlenen ve beklenen olay sayılarını kullanan Eşitlik (3b) ve Eşitlik (3b) için varyans tahminini veren Eşitlik (4b) ile hazard oranı ve varyansı tahmin edilmiştir. Elde edilen bu değerler Eşitlik (1) ve (2) kullanılarak birleştirilmiş ve genel hazard oranı ile onun varyansı elde edilmiş ve sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Meta-analizi sonuçları

Değişkenler	ln(HR <sub>i</sub> )	var(ln(HR <sub>i</sub> ))	Hazard oranı	Hazard Oranı için		p
				Alt sınırı	Üst sınırı	
Tümörün rezeksiyon tipi	0,743	0,02	2,103	1,641	2,695	0,000
Tümör grade	0,687	0,01	1,988	1,664	2,376	0,000
Tümör boyut	0,394	0,03	1,483	1,082	2,031	0,014
Tümör konum	0,447	0,03	1,564	1,114	2,197	0,010
Cerrahi sınır	0,672	0,04	1,959	1,293	2,969	0,002

Yaşam verileri için meta-analizi sonucunda, tümörün rezeksiyon tipi, tümör grade'i, tümör boyutu, başvuruda tümörün konumu ve cerrahi sınırların konumu değişkenlerinin retroperitoneal sarkomlar için önemli değişkenler olduğu sonucuna varılmıştır.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşam analizi verileri, durdurulmuş veriler içermesi nedeniyle özel istatistiksel yöntemler gerektirmesine ek olarak özel meta-analiz teknikleri de gerektirmektedir. Bazı çalışma gruplarında incelenen değişkenlerin özelliklerinin, araştırmacının olanakları ve düşünceleri doğrultusunda tam bir benzerlik göstermemeleri doğaldır. Meta-analizi ile çalışmalardaki bilgiler birleştirilebilmekte ve çelişkili veya belirsiz sonuçlara neden olabilecek farklı yargılar tek bir sonuç yorum haline dönüştürülebilmektedir.

Bu çalışmada öncelikle, yaşam verileri için meta-analizi yöntemlerinden bahsedilmiştir. Daha sonra, retroperitoneal sarkomlarda önemli faktörler olan tümörün rezeksiyon tipi (tam-tam olmayan rezeksiyon), tümör grade'i (düşük-yüksek grade), tümör boyutu ( $T_1+T_2 (<10\text{cm})-T_3 (>=10\text{cm})$ ), başvuruda tümörün konumu (primer-nüks tümör) ve cerrahi sınır (negatif-pozitif) değişkenleri yaşam verileri için meta-analizi kullanılarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda beş değişkenin de retroperitoneal sarkomlar için önemli değişkenler olduğu sonucuna varılmıştır. Evrelendirme sistemine göre, YDS'nin prognozunda tümörün grade'i ve boyutu belirleyici olarak verilmektedir. Çalışmamızın bulguları altında ise retroperitoneal sarkomların yeni evrelendirme sisteminde tümörün boyutu ile grade'i dışında rezeksiyon tipi, tümörün konumu ile cerrahi sınırın konumunun da dikkate alınmasını önerebilmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- ALVARENGA JC, BALL ABS, FISHER C, FRYATT I, JONES L, THOMAS JM, 1991. Limitations of Surgery in the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma, *British Journal of Surgery*, 78, 912-916.
- BEVILACQUA RG, ROGATKO A, HAJDU SI, BRENNAN MF, 1991. Prognostic Factors in Primary Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcomas, *Archives of Surgery*, 126, 328-334.
- BROCKWELL SE, GORDON IR, 2001. A Comparison of Statistical Methods for Meta-Analysis, *Statistics in Medicine*, 20, 825-840.
- CATTON CN, O'SULLIVAN B, KOTWALL C, CUMMINGS B, HAO Y, FORNASIER V, 1994. Outcome and Prognosis in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 29, 1005-1010.
- CHASE DR, ENZINGER FM, 1985. Epitheloid Sarcoma. Diagnosis, Prognostic Indicators and Treatment, *Amerikan Journal of Surgical Pathology*, 9, 241-263.
- DALTON RR, DONOHUE JH, MUCHA P, VAN HEERDEN JA, REIMAN HM, CHEN S, 1989. Management of Retroperitoneal Sarcomas, *Surgery*, 106, 725-733.
- DAWSON B, SAUNDERS B, TRAPP G, 1990. *Basic and Clinical Biostatistics*, Appleton & Lange.
- EROĞLU A, KOCAOĞLU H, DEMİRCİ S, AKGÜL H, 1999. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. Effect of Hyperthermic Total Abdominal Perfusion, *Tumori*, 85, 259-264.
- GLENN J, SINDELAR WF, KINSELLA T, GLATSTEIN E, TEPPER J, COSTA J, BAKER A, SUGARBAKER P, BRENNAN MF, SEIPP C, 1985. Results of Multimodality Therapy of Resectable Soft-Tissue Sarcomas of the Retroperitoneum, *Surgery*, 97, 316-324.
- JAIQUES DP, COIT DG, HAJDU SI, BRENNAN MF, 1990. Management of Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcoma of the Retroperitoneum, *Annals of Surgery*, 212, 51-59.
- KARAKOUSIS CP, VELEZ AF, EMRICH LJ, 1985. Management of Retroperitoneal Sarcomas and Patient Survival, *American Journal of Surgery*, 150, 376-380.
- KARAKOUSIS CP, KONTZOGLOU K, DRISCOLL DL 1995a. Resectability of Retroperitoneal Sarcomas: a Matter of Surgical Technique, *European Journal of Surgical Oncology*, 21, 617-662.
- KARAKOUSIS CP, GERSTENBLUTH R, KONTZOGLOU K, DRISCOLL DL 1995b. Retroperitoneal Sarcomas and Their Management, *Archives of Surgery*, 130, 1104-1109.
- KIM SH, CHO NH, TALLINI G, DUDAS M, LEWIS JJ, CORDON-CARDO C, 2001. Prognostic Role of Cyclin D1 in Retroperitoneal Sarcomas, *Cancer*, 91, 428-434.
- LEWIS JJ, LEUNG D, WOODRUFF JM, BRENNAN MF, 1998. Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma. Analysis of 500 Patients Treated and Followed at a Single Institution, *Annals of Surgery*, 228, 355-365.

- LINEHAN DC, LEWIS JJ, LEUNG D, BRENNAN MF, 2000. Influence of Biologic Factors and Anatomic Site in Completely Resected Liposarcoma, *Journal of Clinical Oncology*, 18, 1637-1643.
- MALERBA M, DOGLIETTO GB, PACELLI F, CARRIERO C, CAPRINO P, PICCIONI E, CRUCITTI P, CRUCITTI F, 1999. Primary Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas: Results of Agressive Surgical Treatment, *World Journal of Surgery*, 23, 670-675.
- MCGRATH PC, NEIFELD JP, LAWRENCE W, DE MAY RM, KAY S, HORSLEY JS, PARKER GA, 1984. Improved Survival Following Complete Excision of Retroperitoneal Sarcomas, *Annals of Surgery*, 200, 200-204.
- NORMAND SLT, 1999. Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting, *Statistics in Medicine*, 18, 321-359.
- PARMAR MKB, TORRI V, STEWART L, 1998. Extracting Summary Statistics to Perform Meta-Analyses of the Published Literature for Survival Endpoints, *Statistics in Medicine*, 17, 2815-2834.
- SERTKAYA D, EROĞLU A, 2005. Meta-Analizi ve Bir Uygulama, *DİE İstatistik Araştırma Dergisi*, 4(1), 13-26.
- SINGER S, CORSON JM, DEMETRI GD, HEALEY EA, MARCUS K, EBERLEIN TJ, 1995. Prognostic Factors Predictive of Survival for Truncal and Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma, *Annals of Surgery*, 221, 185-195.
- SOBIN LH, WITTEKIND CH (EDS), 1997. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 5 th edn, New York: John Wiley.
- SPILLANE AJ, THOMAS JM, 1999. Staging Soft-Tissue Sarcomas, *European Journal of Surgical Oncology*, 25, 559-561.
- SUTTON AJ, ABRAMS KR, JONES DR, SHELDON TA, SONG F, 2000. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*: John Wiley and Sons.
- TEMEL MA, KARAAĞAOĞLU E, 2001. Tıpta Meta-Analizi, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 32(2), 184-190.