



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

UTERUS SARKOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER
(1999-2008 YILLARI ARASINDA TAKİPLERİ YAPILAN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cezmi AKKUŞ

Antalya, 2009



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

UTERUS SARKOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER
(1999-2008 YILLARI ARASINDA TAKİPLERİ YAPILAN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cezmi AKKUŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta Sayın Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ömür TAŞKIN'a, Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER'e, Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK'a, Sayın Doç. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Minüre ERMAN AKAR'a ve Sayın Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tez hazırlamam sırasında değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Dr. Funda ŞATIR'a ve teknik desteğini esirgemeyen sevgili Serkan Taşkın ONUR'a, kliniğin değerli hemşireleri ve diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince bana en büyük desteği veren, bugünlere gelmemde emeği çok olan sevgili aileme de ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sınıflandırma ve Evreleme	4
2.2. Klinik Özellikler ve Tanı	7
2.3. Leiomyosarkom	9
2.4. Malign Mikst Müllerian Tümör	12
2.5. Endometrial Stromal Sarkom	14
2.6. Prognostik faktörler.....	15
2.7. Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BSO	Bilateral Salpingooforektomi
CYVADIC	Siklofosfamid, Vinkristin, Adriamisin, Dakarbazin
ERT	Eksternal Radyoterapi
ESS	Endometrial Stromal Sarkom
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
ICBRT	Intrakaviter Brakiterapi
ISGP	International Society of Gynecologic Pathologist
KT	Kemoterapi
LMS	Leiomyosarkom
LND	Lenfnodu disseksiyonu
MMMT	Malign Mikst Müllerian Tümör
MR	Magnetic Rezonans
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	Radyoterapi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAH	Total Abdominal Histerektomi
TM	Tümör boyutu
VAC	Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid
WHO	World Health Organization

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Uterus sarkomlarının Ober sınıflandırılması	4
2.2. Uterus mezenkimal tümörlerinin sınıflandırılması (WHO)	5
2.3. Uterus sarkomlarının GOG tarafından önerilen sınıflandırılması	6
2.4. Uterus sarkomlarında evreleme	7
2.5. Leiomyomlarla leiomyosarkomların ayırımı	10
4.1. Hastaların temel özelliklerine göre dağılım	24
4.2. Patoloji tipine göre yaş değerlendirilmesi	25
4.3. Evrelere göre yaş değerlendirilmesi	26
4.4. Patolojik tanıların evrelere göre dağılımı	26
4.5. Tedavi tiplerine göre dağılım	27
4.6. Olguların nüks ve sağkalım durumu	28
4.7. Evrelere göre nükslerin dağılımı	28
4.8. Hastalıksız sağkalım ile ilgili değerler	29
4.9. Genel sağkalım ile ilgili değerler	33

1. GİRİŞ

Uterus sarkomları, malign mezodermal elemanlar içeren bir grup heterojen tümördür. Bu tümörler, tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelerinin de %3-5'ini oluştururlar (1-5). İki farklı dokudan kaynaklanır: myometrial kastan, leiomyosarkom; endometrial epitelyumdan, mesodermal (müllerian) ve stromal sarkom. Genellikle prognozları kötüdür ve çok hızlı bir seyir gösterirler. Hastalık bazen tanı konduğunda metastaz yapmış durumdadır. Bununla birlikte hastaların da genellikle geç başvurdıkları görülür.

Uterus sarkomları ortalama 50-60 yaşları arasında görülür, ancak leiomyosarkomların daha genç yaşlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Nadir rastlanmasına rağmen uterus malignitelerinde olan ölümler içinde payı büyük olup %15 kadardır. Etyolojik faktör olarak rapor edilen tek faktör %5-10 oranında daha önce pelvik bölgesine radyoterapi almış olmaktır (1, 6). Hastalar kliniğe genellikle düzensiz vajinal kanama ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvururlar.

Sınıflandırma histopatolojik olarak tümöral dokunun içerdiği elemanlar dikkate alınarak yapılır. Değişik kaynaklarda birçok sınıflama önerilmiştir. Gynecologic Oncology Group (GOG)'un yapmış olduğu basit ve pratik sınıflamaya göre uterus sarkomlarını kısaca; malign mikst müllerian tümör (MMMT), leiomyosarkom (LMS), endometrial stromal sarkom (ESS) ve diğer uterin sarkomlar olarak gruplandırabiliriz.

Hastalığın tanı anındaki yaygınlığı genellikle prognozu doğrudan etkiler. Malign mikst müllerian tümörün (MMMT) başlangıç cerrahisi için isthmik veya servikal yerleşim, lenfo-vasküler invazyon, seröz veya berrak hücreli histoloji ve grade 2-3 karsinoma olmak belirleyicidir (7). Adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı, tümör büyüklüğü, peritoneal sitolojik bulgular ve myometrial invazyon derinliği hastalıksız sağkalım ile bağlantılıdır (7). Stromal heterolog elementlerin varlığı veya yokluğu, bu elementlerin tipi, stromal komponentlerin gradı ve mitotik aktivitesi cerrahi sırasında görülen metastazın varlığı veya yokluğu ile ilişkili değildir. Nüks oranları heterolog tümörler için %60, homolog tümörler için %40'dir. Heterolog sarkomanın tipi hastalıksız sağkalımda etkili değildir.

LMS’da tümör boyutunun önemli prognostik faktör olduğu ve boyut olarak daha büyük tümörü olan hastaların prognozunun kötü olduğu gözlenmiştir (8). Bununla beraber, GOG (Gynecologic Oncology Group)’un bir çalışmasında mitotik indeksin hastalıksız sağkalım için tek faktör olduğu bildirilmiştir (7). Beş yıllık sağkalım Evre I’de yaklaşık %50, diğer evrelerde %0-20 arasında değişmektedir.

Nadir görülen ve histopatolojik olarak heterojen bir grup olan uterus sarkomlarında randomize çalışmalar sonucu oluşmuş veya yaygın kabul görmüş bir tedavi modeli henüz mevcut değildir. Cerrahi tek başına erken evre, uterusu sınırlı maligniteler için tedavi edici olabilir. Pelvik radyoterapinin değeri tam netleştirilmiş değildir. İleri evre hastalıkta faz II kemoterapi çalışmaları devam etmektedir. Adjuvan kemoterapinin tam rezeksiyon sonrası evre I ve II’deki etkinliği henüz randomize bir çalışmayla gösterilememiştir (9). Bununla birlikte randomize olmayan bazı çalışmalarda radyoterapi ile birlikte veya yalnız yapılan adjuvan kemoterapinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (10-12).

Uterin sarkomların düşük görülme sıklığı nedeniyle prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesi sınırlıdır. Geniş hasta grupları oluşturulamadığı için her klinik çalışma grubunun kendi deneyimlerinin analizini yapması, hem çeşitli prognostik faktörlerin ortaya çıkarılması, hem de tedavi sonuçlarının diğer serilerle karşılaştırılarak değerlendirilebilmesi bakımından oldukça önemlidir. Biz de bu amaçla, kliniğimize 1999-2008 yılları arasında başvurmuş ve uterus sarkomu tanısıyla takibi yapılan 41 hastanın; genel özelliklerini, prognostik faktörlerini, uygulanan tedavi ve sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Genel olarak sarkomlar embriyonik mezodermal hücrelerden orijin alan malign tümörleridir. Uterus sarkomları; myometrial düz kas, endometrial stroma yada daha nadir olarak herhangi bir konnektif doku elemanından oluşur ve oldukça nadir görülürler. Tüm jinekolojik maligniteler içinde yaklaşık %1 oranda ve uterus maligniteleri içinde %3-5 oranında saptanmaktadır (1-5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %7.8 olarak tespit edilmiştir (13). İnsidansı yılda 1.2-3.3/100.000 olarak bildirilmiştir (3, 14, 15).

Eski literatürlerde LMS'lar en sık rastlanan tümörler olarak geçse de (2, 14), 'Gynecologic Oncology Group' tarafından yapılan bir çalışmada sarkomların 2/3'ünün mikst mezodermal tümör olduğu gösterilmiştir (7). Bu durumda uterus sarkomlarının en sık saptanan tipleri görülme sıklığına göre malign mikst mülerian tümör (MMMT), leiomyosarkom (LMS) ve endometriyal stromal sarkom'lar (ESS) olarak üç ana grupta toplanabilir. Bu tümörler temel olarak iki hücre tipinden kaynaklanırlar. Endometriyal sarkomlar endometriyal gland ve stromadan, LMS'lar ise uterus kasından orijin alırlar. Diğer nadir görülen fibrosarkom ve anjiosarkomlar ise bağ doku elemanlarından köken alırlar ve de çok daha nadir görülürler.

Uterus sarkomu her yaşta görülebilmekle beraber, 50-60 yaşlarında pik yapar. 40 yaşından önce nadirdirler. Hastaların % 60-70'i postmenopoze ve %90'ı 45 yaşın üzerindedir (3, 13, 16). Karsinosarkomlar daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen LMS'lar orta yaş grubunda plato yapmaktadırlar. Ayrıca zencilerde beyazlara oranla daha fazla saptanmaktadırlar (1).

Hastaların yaklaşık %60'a yakını evre I hastalıkla başvurur (3, 4, 16). Erken evrelerde teşhis edilen hasta oranı yüksek olmasına rağmen kötü prognozlu bir hastalıktır. Erken evrelerde bile oldukça hızlı bir seyir gösterir. Hematojen, lenfatik ve implantasyon yoluyla yayılır. Uzak metastazlar, pelvik ve retroperitoneal lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak gerçekleşirler (2, 17, 18).

Genel olarak tüm sarkomların çok nadir saptanmaları sistematik tedavilerin prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Ayrıca alt tiplerin de çokluğu bu zorluğu bir kat daha arttırmaktadır.

2.1. SINIFLANDIRMA VE EVRELEME

Uterus sarkomlarının klasik bir sınıflaması yoktur. Bugün kullanılmakta olan sistemlerden ilki 1959 yılında Ober tarafından tanımlanmış olup hücre tipine ve bu hücrelerin kökenine dayanır (Tablo 2.1) (19). Eğer bir hücre tipinde sarkomatöz element mevcut ise bunlar ‘saf’ olarak adlandırılmakta; birden fazla sarkomatöz hücre tipinin olduğu durumlar ise ‘mikst’ olarak isimlendirilmektedir. Tamamiyle uterusu ait dokulardan gelişenler ‘homolog’, uterusu bulunmayan hücreler içerenler ise ‘heterolog’ olarak tanımlanmaktadır. Saf veya mikst sarkomlar beraberinde epitelyal maligniteler de (adenosarkom, nadiren skuamöz kanser) içerebilirler. Tümör epitelyal hücre içermesi durumunda, malign mikst müllerian sarkom adını alır (20).

Tablo 2.1. Uterus sarkomlarının Ober sınıflandırılması (19)

	Homolog	Heterolog
Saf	Leiomyosarkom Ajiosarkom Fibrosarkom Stromal sarkom Endolenfatik stromal miyosis Endometrial stromal sarkom	Rabdomyosarkom Kondrosarkom Osteosarkom Liposarkom
Mikst	Karsinosarkom (Mikst mezodermal tümör)	Mikst müllerian tümörler

Çeşitli nedenlerle bu sınıflandırmaya çok sayıda modifikasyon yapılmıştır. Daha kapsamlı bir histolojik klasifikasyon olan, The World Health

Organization and The Internatiol Soceity of Gynecologic Pathologist tarafından onaylanmış bir sınıflandırma, bu sınıflandırmanın yerini almıştır (Tablo 2.2) (21). Şu anda en yaygın olarak kullanılan bu sınıflamada, daha az görülen tüm diğer uterus sarkomları dördüncü bir grupta diğer tümörler adıyla toplanmıştır.

Tablo 2.2. Uterus mezenkimal tümörlerin sınıflandırılması (WHO) (21)

I –NON EPİTELYAL TÜMÖRLER

A- ENDOMETRIAL STROMAL TÜMÖRLER

- 1- Stromal Nodül
- 2- Stromal Sarkom
 - a) düşük dereceli (endolenfatik stromal myosis)
 - b) yüksek dereceli

B- DÜZ KAS TÜMÖRLERİ

- 1- Leiomyom varyantları
 - a) selüler
 - b) epitelyumoid
 - c) simplastik
 - d) lipoleiomyom
- 2- Şüpheli malign potansiyelli düz kas tümörleri
- 3- leiomyosarkom
 - a) epiteloid
 - b) miksoid
- 4- Diğer düz kas tümörleri
 - a) intravenöz leiomyomatozis
 - b) diffüz leiomyomatozis
 - c) disemine peritoneal leiomyomatozis
 - d) benign metastaz yapan leiomyom

C- MİKST ENDOMETRIAL STROMAL VE DÜZ KAS TÜMÖRLERİ

D- ADENOMATOİD TÜMÖRLER

E- DİĞER YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ

II- MİKST EPİTELYAL/ NONEPİTELYAL TÜMÖRLER

A- BENİGN

- 1- Adenofibrom
- 2- Atipik polipoid leiomyom

B- MALİGN

Tablo 2.2 (Devam) Uterus mezenkimal tümörlerin sınıflandırılması (WHO) (21)

1- Malign Müllerian Mikst tümör (malign mezodermal mikst tümör, karsinosarkom) a) homolog b) heterolog
2- Adenosarkom a) homolog b) heterolog
3- Karsinofibrom
III- ÇEŞİTLİ DİĞER TÜMÖRLER
A- SEKS KORD BENZERİ TÜMÖRLER
B- GERM HÜCRE TİPİ TÜMÖRLER
C- GLİOMALAR
D- LENFOMA VE LÖSEMİ
E- DİĞERLERİ

Ayrıca Jinekolojik Onkoloji Grubu, hastaların çoğunluğunu oluşturan dört ana grubu belirleyen ve tedavi çalışmalarına daha fazla sınıflama kolaylığı getiren bir model tanımlanmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Uterus sarkomlarının GOG tarafından önerilen sınıflandırılması

- Leiomyosarkom - Endometrial stromal sarkom - Mikst homolog müllerian sarkomlar (karsinosarkomlar) - Mikst heterolog müllerian sarkomlar (mikst mesodermal tümör) - Diğer uterus sarkomları
--

Uterus sarkomlarının evrelemesinde; International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'ın tanımladığı ve endometriyum adenokarsinomu için kullanılan sistem kullanılmaktadır (Tablo 2.4) (22, 23)

Tablo 2.4. Uterus sarkomlarında evreleme (FIGO evreleme sistemi) (23)

Evre I	Tümör uterus korpusuna sınırlı
IA	Tümör endometriumda sınırlı; myometrial invazyon yok
IB	<1/2 myometrial invazyon
IC	>1/2 myometrial invazyon
Evre II	Serviks tutulumu mevcut
IIA	Endoservikal glandüler tutulum
IIB	Servikal stromal invazyon
Evre III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım
IIIA	Uterin seroza ve/veya adneks tutulumu ve/veya pozitif peritoneal sitoloji
IIIB	Vajinal tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu
Evre IV	Diğer organ tutulumu
IVA	Mesane ve/veya bağırsak tutulumu
IVB	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu dahil uzak metastaz

2.2. KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

Genel olarak hastaların %80'i LMS ve MMMT'dir. ESS'lar %15, diğer tipler ise %5 oranında görülmektedir. Son çalışmalarda MMMT'nin daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Amerikan istatistiklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 1989-1999 yılları arasında 100.000 kadının 0.64'ünde LMS, 0.82'sinde karsinosarkom ve 0.19'unda ESS saptanmıştır (24). LMS'ların ortalama görülme yaşı diğer iki tipten 10 yıl öncedir.

En sık görülen semptom vajinal kanamadır ve olguların %80'inde görülmektedir. Daha az sıklıkla hastalar abdominal kitle veya ağrı ile

başvurmaktadırlar. Bir çok hasta hızlı büyüyen bir kitleden şikayetçidir. Özellikle postmenopozal dönemde hızlı büyüyen kitle varlığında sarkomdan şüphelenilmelidir. Hastaların üçte birinde obesite ve hipertansiyon tabloya eşlik edebilmektedir.

Pelvik bölgenin iyonize edici radyasyona maruz kalmasının insidansı artırdığı belirlenmiştir (1, 25-27). Hastaların % 5-10'unda pelvik radyoterapi öyküsü vardır. Pelvik radyoterapi sonrası 10-20 yıl içerisinde sarkom gelişme olasılığı 5.38 kat artmaktadır (1, 6). Risk faktörleri endometrial kanserle benzerlik gösterir ve obesite, yaş ve nulliparite gibi durumlarda görülme sıklığında artış izlenir. Uzun süreli tamoksifen kullanımında da artış tespit edilmiştir. Bir çalışmada her 100.000 tamoksifen kullanan kadında sarkom tanısı alma oranının 0.5'ten 17'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir (28).

Tanı bazen serviksten uzanım gösteren kitlenin patolojik incelemesi veya endometriyal biyopsi yolu ile konulmaktadır. ESS ve MMMT tanısı endometriyal biyopsi ile preoperatif olarak konulabilmesine rağmen LMS tanıları genellikle postoperatif dönemde myoma uteri için çıkartılan kitlenin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu konulmaktadır. Endometriyal biyopsi ile LMS' ların % 40-80'i, ESS'ların ise % 20'si tespit edilememektedir (29). Ayrıca nadiren tanıda histeroskopi de kullanılmaktadır. Bir kez tanı konulduğunda metastatik yayılım yönünden pelvisin, abdomenin ve toraksın tomografisi çekilmelidir. Son yıllarda teknolojik gelişmeyi takiben kitlenin anatomik yerleşiminin yanında metabolik özellikleri de tespit edilebilmekte, bu da preoperatif dönemde benign myoma uteri tanısının yanında sarkom öntanısının da dikkate alınmasını sağlamaktadır. Umesaki ve arkadaşları 5 sarkom olgusunda pozitron emisyon tomografisi (PET), magnetik rezonans (MR) ve dopler çalışması yaparak bu tekniklerin prediktif değerlerini karşılaştırmışlardır (30). PET hastaların %100'ünde, MR % 80'inde ve dopler %40'ında tanıya yardımcı olmuştur. Preoperatif dönemde myoma uteri olarak tanımlanan hasalarda transservikal iğne biyopsisi yöntemi ile Kawamura ve ark. 435 hastada % 100 negatif prediktif değerle sarkom tanısını koymuşlardır (31). Histopatolojik tanıda özellikle ESS tanısında bazı zorluklar olmakla birlikte immünohistokimyasal çalışmalar ile bu zorluk giderilmeye çalışılmaktadır.

Uterus sarkomlu hastalarda %34-64 arası nüks bildirilmiştir (3, 32-34). Nükslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içinde görülür (32, 33, 35). Pelvik nüksler %14-43, uzak metastazlar %25-52 olarak bildirilmiştir. En sık görülen akciğer ve abdominal (periton, seroza) metastazlardır ve ikisinin toplamı uzak metastazların % 80'ini oluşturmaktadır. Daha az görülen diğer uzak metastaz bölgeleri sırasıyla karaciğer, kemik, cilt ve beyindir (16, 36, 37).

2.3. LEİOMYOSARKOM

LMS'lar MMT'lerden sonra ikinci sıklıkta görülürler. Uterus kanserlerinin % 1.3'ü LMS'dur. Ortalama görülme yaşı 43-53'tür. Premenopozal hastalarda prognoz daha iyidir. Parite ile ilişkisi yoktur ve ek hastalıklar MMT'lere oranla daha az görülür. Hastaların % 4'ünde öyküde pelvik radyoterapi alımı mevcuttur. Aslında benign myomlarla sarkomların birbirlerinden bağımsız geliştiği düşünülmekle beraber uterin leiomyomların %0.13-0.83'ünde sarkomatöz değişim olduğu belirtilmektedir (38, 39).

İlk semptom ve fizik muayene bulgusu kitledir. Vajinal kanama veya ağrı da tespit edilebilmektedir. Postmenopozal hızla büyüyen kitlelerde şüphelenilmelidir. Endometriyal biyopsi ile tanı olguların ancak üçte birinde konulabilmektedir ve bunlar genellikle submüköz yerleşimli olanlardır. Hastaların % 50- 75'inde tek bir lezyon vardır ve % 70'inde intramural, %20'sinde submukozal ve % 10'unda subserozal yerleşim saptanmaktadır. Servikal tutulum leiomyomlara göre daha sıktır. Leiomyomlarla LMS'lar arasındaki farklar Tablo 2.5'te gösterilmiştir (40).

LMS'ların histolojik tanıları oldukça tartışmalıdır. Özellikle 'cellular myoma' olarak tabir edilen benign leiomyomların alt tiplerinden ayrımı oldukça zor olmaktadır. Çoğunlukla mitoz sayısına bağlı olarak bu ayrım yapılabilmektedir. Genellikle her 10 büyük büyütme alanında 5'den az mitoz varlığı benign olarak kabul edilmektedir. 5-10 arasında mitoz varlığında ise sitolojik atipi ve tümör hücre nekroz oranına bakılmaktadır. Mitoz sayısı 10'dan fazla ise leiomyosarkom olarak kabul edilmektedir. Taylor ve Norris mitoz sayısı 5-9 olan 73 hastayı takip ettikleri çalışmalarında bunların çoğunluğunun sadece

myomektomi ile tedavi olduklarını ve metastatik potansiyelleri çok az olduğundan sarkom olarak kabul etmenin yanlış olacağını belirtmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak 1-4 arası mitoz varsa atipi bile olsa tanının benign olması gerektiğini ve 10'dan fazla olduğunda ise sarkom tanısı verilmesini önermişlerdir (41). 5-9 arası grupta ise atipi azsa (grade 1) benign, fakat fazla (grade 2-3) ise sarkom olarak nitelendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Kempson ve Bari ise kendi hastaları arasında atipiden bağımsız olarak 5'ten fazla mitoz varlığında metastatik yayılımın olduğu ve bu nedenle bu hastaların da sarkom olarak tanı alması gerektiğini savunmuşlardır (42). Ayrıca mitozdan bağımsız olarak koagülatif nekroz ve yaygın atipi varlığının sarkom tanısı koymak için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Silverberg ise tek anlamlı faktörün menopoza durumunun olduğunu belirtmiş ve premenopozal hastalarda prognozun çok daha iyi olduğunu saptamıştır (43).

Tablo 2.5. Leiomyomlarla leiomyosarkomların ayırımı (40).

Özellik	Leiomyom	Leiomyosarkom
Sayı	Genellikle >1	1 (%50-75)
Büyüklik	Çoğunlukla <10 cm	Çoğunlukla >10 cm
Dış yüzeyi	Regüler ve düzgün	İrregüler, ayırımı zor
Kesit yüzeyi	Sert	Yumuşak
Renk	Beyaz	Sarı-açık kahverengi
Kanama	Nadir	Sık
Nekroz	Nadir	Sık

Yayılım lokal olarak myometriuma ve pelvik organlara olmaktadır. Uzak yayılım ise kan yoluyla olmakta ve de en sık akciğer tutulumu görülmektedir. Bir çalışmada LMS nedeniyle ölen hastaların otopsi raporları incelenmiş ve %100'ünde intraabdominal yayılım, %80'inde akciğer ve plevra metastazı, %40'ında paraaortik nod tutulumu, %33'ünde böbrek tutulumu ve %20'sinde karaciğer tutulumu saptanmıştır (44).

Prognostik faktörler incelendiğinde Dinh ve Woodruff premenapozun, tümörün miyom içerisinde lokalize kalmasını, düşük mitoz sayısını, nekroz yokluğunu ve komşu dokuda hyalinizasyonu iyi prognostik faktörler olarak tespit

etmişlerdir (45). Histopatolojik özelliklerden bağımsız olarak eğer tümör myometrium içerisinde gelişmiş ise prognoz myom içerisinde saptananlara oranla daha kötüdür. Toplam 208 LMS'lu hastanın değerlendirildiği Mayo klinik serisinde univaryan analizde evre, grade, yaş ve tümör büyüklüğü anlamlı bulunmuş, ancak multivaryan analizde bunlardan evre ve grade anlamlılığını korumuştur (46).

Lenfatik yayılımın değerlendirildiği bir çalışmada 53 hastanın sadece 2'sinde metastaz saptanmıştır. Bir çok çalışmada ploidi ve proliferasyon oranları yaşamla ilişkili bulunmamıştır (7).

Uterus düz kasından köken alan beş tümör daha tanımlanmıştır: İntravenöz leiomyomatozis, benign metastaz yapan leiomyoma, leiomyomatozis peritonealis disseminata, leiomyoblastom ve miksoid LMS.

2.3.1. İntravenöz Leiomyomatozis

Histolojik olarak benign düz kas hücreleri broad ligament, uterin ve iliak venlerin içine doğru yayılım gösterir. Bazen parametrium ve pelvik yan duvara uzanan tümöral oluşumlar görülür ve bunlar düşük grade'li stromal sarkomlarla karıştırılabilir. Hastalar genellikle 5.dekadın sonunda veya 6.dekadın başındadır ve prognoz çok iyidir. Nadiren geç lokal nüksler görülebilmektedir. Literatürde inferior vena cava ve kalbe yayılım sonucu ölümler rapor edilmiştir. Östrojenler tümörün büyümesini uyarmaktadır. Tedavisi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO) ve tümörün mümkün oranda eksizyonudur (47, 48).

2.3.2. Benign Metastaz Yapan Leiomyom

Aslında benign karakterde hücreler olmasına rağmen akciğerde, lenf nodlarında veya nadiren diğer bölgelerde metastazlar saptanmaktadır (49). Bu hastalarda intravenöz leiomyomatozis gösterilememektedir. Östrojenlerle ilişkisi gösterilmiş olduğundan tedavisinde östrojen üretimini azaltacak önlemler veya progestin, tamoksifen, gonadotropin agonistlerinin etkili olduğu saptanmıştır (50). Cerrahi tedavide TAH+BSO ve mümkünse pulmoner metastazların çıkarılması gerekmektedir.

2.3.3. Leiomyomatozis Peritonealis Disseminata

Peritoneal kavitede yaygın benign düz kas nodülleri görülür (51). Subperitoneal mezenşim hücrelerinin metaplazisi sonucu olduğu düşünülmektedir. 30-40 yaşlarında olmakta, yakın dönemde doğum yapmış veya öykülerinde uzun süreli oral kontraseptif kullanımı saptanmaktadır. Tedavide tüm lezyonlar çıkarılmalı, östrojenler azaltılarak progesteron veya anti-östrojen tedavi verilmelidir. Hormonal tedavi ile çıkartılamayan lezyonların da gerilediği gösterilmiştir (51).

2.3.4. Leiomyoblastom

Bu gruba epiteloid leiomyomlar, şeffaf hücreli leiomyomlar ve pleksiform tümörler dahil edilmektedir. Mitoz sayısı 5'ten azdır ve prognoz çok iyidir. Tedavi histerektomidir (52).

2.3.5. Miksoid Leiomyosarkom

Makroskopik olarak jelatinöz görünümündedir, sınırları düzgündür; mikroskopik olarak ise miksomatöz bir stroma mevcuttur ve komşu dokulara ve damarlara invazyon saptanmaktadır. Mitoz sayısı çok düşüktür ancak prognoz kötüdür (53).

2.4. MALİGN MİKST MÜLLERİAN TÜMÖRLER

Bu tümörlerde sarkomatöz ve karsinomatöz hücreler beraber görülmektedir. Karsinomatöz komponenti genellikle glandüler olup uterus orijinlidir ancak sarkomatöz hücreler normal endometriyal stroma olabileceği gibi (homolog), uterusda bulunmayan kıkırdak, kemik, çizgili kas hücrelerinden de orijin alabilmektedir (heterolog). Genellikle postmenopozal dönemde görülürler ve beraberinde obesite, diyabet ve hipertansiyon sıktır. Hastaların %7-37'sinin öyküsünde başka bir nedenle pelvik radyoterapi aldığı tespit edilmektedir.

Olguların %80-90'ı postmenopozal kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Bununla birlikte vajinal akıntı, ağrı, kilo kaybı tümöral dokunun vajene dökülmesi de görülebilmektedir. Uterus büyümesi %50-95 hastada ve serviksten protrüde olan kitle %50 hastada saptanmaktadır. Tanı genellikle bu kitlenin biyopsisi ile

veya endometriyal biyopsi ile konulabilmektedir. Tümör uterusu büyütüyor ve genellikle nekrotiktir. Myometriyal tutulum hastaların hemen tamamında görülmektedir. Yayılım pelvise, lenf nodlarına, peritoneal kaviteye, karaciğer ve akciğere olmaktadır. Yayılım paternine bakıldığında endometriyum kanserine benzemekle beraber daha agresiftirler. Cerrahi ve patolojik evreleme ile klinik evre I olguların çoğunluğunun daha ileri evrelerde olduğu saptanmaktadır (54,55).

Son yıllarda detaylı çalışmalar sonucunda bu tümörlerin monoklonal orijinli olduğu ve uterin sarkomdan çok endometriyal kanserin metaplastik bir formu olduğu belirtilmektedir (56). Klinik özellikleri, yayılım paterni ve diğer özellikleri yüksek grade'li endometroid tip endometriyal kanserle veya uterin karsinomların agresif histolojik tipleri ile benzerlik göstermektedir. Sarkomatöz değişimin ise karsinomatöz komponentin uyarısı ile olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle şimdiye kadar daha çok sarkom tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin yerine endometriyal kanserde etkin olan ajanların kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu konuda çalışmalar sürmekte olup ileriki yıllarda bu tedavilerin etkinliği de ortaya konulabilecektir.

En önemli prognostik faktör tanıda tümör yaygınlığıdır. Korpusta lokalize olgularda 2-yıllık yaşam %53 olmasına rağmen serviks, vajen veya parametrium tutulumu olduğunda bu oran %8.5'e düşmektedir. Pelvis dışına yayılım varsa yaşamdan söz edilememektedir. Tanıda hastaların % 60'ında korpus dışında tümör tespit edilmektedir. Bir GOG çalışmasında 165 homolog MMMT, 134 heterolog MMMT, 57 LMS ve 91 diğer histolojik tiplerden oluşan 447 sarkomlu hasta değerlendirilmiştir (7). Homolog tümörlerde %16, heterolog olanlarda %20 ve LMS'larda %4 lenf nodu metastazı saptanmıştır. Nüks oranları homolog tümörlerde %41, heterolog olanlarda %58 olup homolog tümörlerde hastalıksız dönem ortalama 62,6 ay, heterolog grupta 22,7 ay ve LMS'larda 20,6 aydır. Kempson ve Bari heterolog olgularda rabdomyoblast ve osteoblast varlığının kötü prognostik olduğunu belirtmişlerdir (42). Kondrosarkomlar diğerlerine göre daha uzun yaşamışlardır. Ayrıca derin myometriyal invazyon ve lenfovasküler yatak tutulumu da kötü prognostiktir.

2.5. ENDOMETRİYAL STROMAL TÜMÖRLER

Genellikle perimenopozal dönemde ve 45-50 yaşlarında görülürler, ancak hastaların üçte biri postmenopozal dönemdedir. Parite, dahili hastalıklar veya pelvik radyoterapi öyküsü ile ilişki gösterilememiştir. En sık semptom vajinal kanamadır, daha az sıklıkta ağrı, bası bulguları ve kitle etkisi görülmektedir. Nadiren hiçbir semptom görülmez.

Genellikle preoperatif tanı leiomyom olmakla birlikte endometriyal biyopsi ile tanı konulabilmektedir. Makroskopik olarak nekrotik, hemorajik, kesit yüzü gri-beyaz sarı arası değişen renklerde tümörlerdir. Genel olarak mitotik aktivite, vasküler invazyon, ve prognoza göre üç gruba ayrılırlar: endometriyal stromal nodül, düşük grade'li stromal sarkom ve yüksek grade'li veya indifferansiye ESS.

2.5.1. Endometriyal Stromal Nodül

Soliter, çevre dokuya infiltrasyon göstermeyen, lenfatik veya vasküler invazyon saptanmayan ve de genellikle 10 büyütme alanında 3'ten az mitoz saptanan tümörlerdir. Nüks veya tümör nedeniyle ölüm görülmediğinden benign olarak kabul edilirler (57).

2.5.2. Düşük Grade'li ESS

Endometriyal stromal myosis olarak da adlandırılırlar. Mitoz oranı 10'un altındadır ve klinik davranış yüksek grade'li ESS'lara göre daha iyidir. Histolojik olarak agresif olmasına rağmen DNA'sı incelendiğinde aneuploidi saptanmaz ve profilerasyonu incelendiğinde de düşük S faz fraksiyon oranı saptanır. Bu bulgular yüksek grade'li ESS'lardan ayırt etmede de yararlıdır. Hastaların %40'ında tanıda uterus dışında tümör tespit edilmekle beraber bunların üçte ikisi pelviste lokalizedir. Üst abdomen, akciğer veya lenf nodu tutulumu nadirdir. Olguların yarısında nüks görülmekle beraber nüks tedavisi ile de başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Tedavide başlangıçta tüm tümöral yapılar çıkarılmalıdır. Uygun vakalarda TAH+BSO yapılmalıdır. Adneksiyal yapılar da çıkarılmalıdır, çünkü östrojen tümör gelişimini uyarmaktadır ve ayrıca pelvik yapılara tümör yayılımı görülebilmektedir. Radyoterapi faydalıdır ve özellikle eksik cerrahi yapılan

olgularda ve nükslerde verilmelidir. Hormonlara yanıt verdiğiinden progesteron tedavisi faydalı olabilmektedir (58, 59). İki ayrı olgu sunumunda rekürren vakalarda bir aromataz inhibitörü olan letrozolün tedavide etkili olduğu belirtilmiştir (60, 61).

2.5.3. Yüksek Grade'li ESS

Oldukça agresif ve kötü prognozlu bir tümördür. Mitoz sayısı 10'dan fazladır ve stromal diferansiyasyon hiç görülmez (58). Beş yıllık hastalıksız sağkalım %25'tir. TAH+BSO yapılmalıdır. Adjuvan olarak radyoterapi, kemoterapi veya kombine tedaviler verilmiş olmasına rağmen tatminkar bir sonuç elde edilememiştir. Progesteron tedavisine de düşük grade'li olanların aksine cevap vermemektedirler.

2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş: Uterin sarkomlarda hastaların yaş ortalaması 50-60'dır. Yaşın prognoz üzerinde anlamlı etkisi olduğu belirtilmiş, bu durumda genç hastalarda prognozun ileri yaştaki hastalardan daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Mitoz Sayısı: Birçok çalışmada mitotik aktivitenin uterus sarkomlarında prognozla yakın ilişkili olduğu gösterilmiş, düşük mitoz sayısının iyi prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Kempson ve Bari'nin, yine Dinh ve Woodruff'un çalışmalarında 5'ten fazla mitoz varlığında metastatik yayılım olduğu, prognozun kötü etkilendiği belirtilmiştir (42, 45).

Menopoz Durumu: Menopoz durumunun prognoza anlamlı etkisi olduğu ve premenopozlu hastalarda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır. Silverberg'in yapmış olduğu çalışmada özellikle LMS için tek anlamlı prognostik faktörün menopoz durumu olduğu ve premenopozal hastalarda prognozun çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (43).

Evre: Tümörün tedavi öncesi dönemdeki evresinin prognozu etkilediği bilinmektedir. Genellikle evre I olgularda 5 yıllık yaşam %50 civarında olmakta ve evre II-IV olgularında bu oran %10'lara kadar gerilemektedir. Ayrıca cerrahi ve patolojik evreleme ile klinik evre I olguların çoğunluğunun daha ileri evrelerde olduğu saptanmaktadır (54, 55).

Histolojik Grade: Tümörün histolojik olarak farklılaşma derecesinin en önemli prognostik parametrelerden olduğu iddia edilmektedir. Grade arttıkça invazyon oranı ve lenfatik tutulum oranı da artmaktadır.

Histolojik Tip: Literatürdeki çalışmaların çoğunda histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte (34), Olah'ın 423 hastalık retrospektif çalışma serisinde evre, yaş ve grade göre düzeltme yapıldıktan sonra LMS'larda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (14). Salazar ise MMMT'larda sağkalımı daha düşük bulmuştur (37). Yine farklı olarak bazı çalışmalarda ESS'da sağkalım diğer histopatolojik tiplere göre yüksek bulunmuştur.

Myometrial İnvazyon: Tümörün myometriuma penetrasyon derecesi tümörün virülansının bir ölçüsüdür. Myometrial invazyon arttıkça pelvik ve paraaortik nod tutulumu ve ekstrauterin tutulum artmaktadır.

Tümör Büyüklüğü: Tümörün büyüklüğü arttıkça lenf nodu tutulumu ve myometrial invazyonun arttığı, böylelikle tümör büyüklüğünün uterin sarkomlarda prognoza olumsuz etki ettiği belirtilmiştir.

2.6. TEDAVİ

Sarkomlarda ilk ve en önemli tedavi şekli cerrahidir. Erken evre uterus sarkomlarında (Evre I-II) ilk basamak tedavi eksploratif laparatomidir. Ekstirpatif cerrahi tedavinin en önemli kısmıdır ve hastalığın yayılım derecesini gösterir. Orta hat insizyonla batına girilerek peritoneal sitoloji alınmalı ve detaylı bir eksplorasyon yapılmalıdır. Sağ ve sol parakolik alanlar, diyafram yüzeyi, karaciğer, dalak, pelvik yapılar, pelvik-paraaortik lenfatikler değerlendirilmelidir. Genel olarak endometriyum kanseri gibi evreleme cerrahisi yapılması tavsiye olunur. Bu nedenle lokal yayılımın sıklığını gerekçe göstererek, özellikle erken evre tümörlerde bilateral pelvik lenfadenektomi öneren çalışmacılar olmasına karşın, lenf nodu örneklemesi prognoz bilgisi verir ancak sağkalım oranlarını arttırmamaktadır (20, 62). Genellikle evre I olgularda 5-yıllık yaşam %50 civarında olmakta ve evre II-IV olgularda bu oran %10'lara kadar gerilemektedir.

Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooforektomi (TAH+BSO) standart tedavi olarak kabul edilir.

Son zamanlarda LMS olgularında fertilite koruyucu cerrahi tarşılmaktadır. Yapılan bir derlemede 6815 myomektomi olgusunun %0.29'unda LMS saptanmış olup tekrar eksplorasyon yapılan 43 hastanın 3'ünde rezidüel hastalık tespit edilmiştir (63). Hornbak ve ark. Konservatif tedavi uyguladıkları 8 hastanın sadece 1'inde rekürrens saptamışlardır (64). Tamamlayıcı cerrahi fertilite isteği nedeniyle daha sonraya ertelenecek olgularda abdominopelvik tomografi veya MRI, akciğer grafisi ve histeroskopi ile evreleme yapılmalı ve metastatik yayılım olmadığından emin olunmalıdır. Mayo klinik servisinde overleri korunmuş olan 25 hasta evre, grade ve yaş olarak aynı özellikleri taşıyan 25 hasta ile karşılaştırılmış ve rekürrens riski ve hastalıksız sağkalım yönünden iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (46). Fertilite koruyucu yaklaşımlar düşük grade'li ESS'larda da yapılmış olmakla birlikte tüm hastalarda nüks oluştuğundan tavsiye edilmemektedir. Ayrıca servikal tutulum da görülebildiğinden subtotal histerektomi yapılmamalıdır.

Lenfadenektomi özellikle erken evre olgularda yapılmalıdır. Ortalama %10-20 pozitif geldiğinden tedaviye katkısı olmaktadır. Ancak bazı tiplerde lenf nodu tutulumu daha azdır. Bir çalışmada lenfadenektomi yapılan 36 LMS'lu hastanın %11'inde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır (46). Aynı çalışmada evre I olup lenfadenektomi yapılan ve lenf nodu diseksiyonu yapılmadan evre I tanısı konulan hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında arada bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı yazarlar nükslerin genellikle uzak komponenti olduğunu ve bu nedenle izole lenfatik nüks pek görülmediğinden yaşam oranlarına fazla bir katkısının olmayacağını ileri sürmektedirler. Bu nedenle özellikle LMS olgularında lenfadenektominin şüpheli vakalarla ileri evre olgulara sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedirler. İleri evre hastalıkta ise sitoreduksiyon amacıyla lenf nodlarının çıkarılması uygun olacaktır.

2.6.1. Adjuvan Tedavi

Postoperatif radyoterapi (RT) lokal hastalıkta kontrolü arttırmakta, nüks için geçen süreyi uzatmakta ancak genel sağkalımı değıştirmemektedir (55, 56, 65, 66). Bazı çalışmalarda ise erken evre MMT ve ESS'lu hastalarda RT'nin

sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (16,33,35). Çalışma serilerinin küçük gruplardan oluşması ve nonrandomize olmaları nedeniyle tedavinin etkinliği hakkında kesin sonuçlar çıkartmak mümkün değildir.

Radyoterapide önerilen dozlar 4000-6000 cGy arasında değişmektedir (3, 36, 67). Perez ve ark. 5000 cGy ve üzerindeki dozlarda diğer dozlara oranla daha az pelvik nüks olduğunu göstermişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda 5000-6000 cGy dozunda verilmelidir (67).

Salazar ve ark. 900'ün üzerinde olguyu inceleyerek yaptıkları derlemede evre I hastalıkta hiçbir sarkom tipinde radyoterapinin sağkalım oranlarını anlamlı olarak artırmadığını göstermişlerdir (37). Tedavinin etkinliğini değerlendirirken nükslerin yeri de önemlidir. İzole pelvik nüksler az olduğundan radyoterapi genel sağkalım oranlarını artıramamaktadır. Mayo klinik serisinde adjuvan RT alan 31 LMS hastası, almayan ve benzer özelliklere sahip 31 hasta ile karşılaştırılmış ve lokal rekürrens oranlarında azalma olmakla beraber sağkalım oranları arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (46). Livi ve ark. 141 uterin sarkom olgusunu değerlendirmişler ve lokal rekürrensleri azltmada 5000 cGy'in üzerindeki dozların etkin olduğunu ancak sağkalımı arttırmadığını belirtmişlerdir (68). Bu çalışmada tüm sarkomlar dahil edilmiş olup hastaların 72'sinde LMS, 42'sinde MMMT, 22'sinde ESS ve kalan 5'inde diğer histolojik tipler mevcuttur. Yalman ve ark.'larının 2008 yılında yapmış oldukları bir çalışmada tüm hastalara postop 5040-6400 cGy dozunda RT uygulanmış; postoperatif radyoterapinin uterin sarkomlarda yüksek lokal kontrol oranları sağladığı bildirilmiştir (69). Reed ve ark.'larının öncülüğünde, Avrupa Jinekolojik Kanser Çalışma - Araştırma Grubu'nun yapmış olduğu 224 vakalı çalışmada postoperatif RT'nin rolü değerlendirildi. Gözlem ve RT alanlar olarak randomize edilen hastalarda analizler sonucunda karsinosarkomlu olan hastaların lokal kontrolünde artış sağlanırken, LMS olan vakalar için bir fayda sağlamadığı gözlemlendi. Bu çalışmada RT'nin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine olumlu etkisi gösterilemedi (70). Wright ve ark.'larının yapmış oldukları ve 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada, radyoterapinin erken evre (evre I/II) karsinosarkom ve LMS'daki etkisi araştırılmıştır. Adjuvan RT'nin erken evre karsinosarkomda

sağkalıma olumlu etkileri olduğu fakat erken evre LMS’de survey üzerine etkisinin kısıtlı olduğu bildirilmiştir (71).

Nemani ve Mitra’nın 1988-2003 yıllarını kapsayan çalışmasında, 1855 adet evre I-III uterin karsinosarkom tanısı alan hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Lenfadenektominin belirgin olarak sağkalım üzerine etkisi olduğu ancak LND yapılmış olsun veya olmasın ek olarak uygulanan radyoterapinin sağkalım üzerine bir faydası olmadığı tespit edilmiştir (72).

Standart tedaviler ile sonuçların kötü olması ve nükslerin yaygın olması nedeniyle adjuvan kemoterapi kullanımı oldukça yaygın olarak sarkom tedavisinde yer almaktadır. Birçok değişik kemoterapötik ajanın tek başına kullanıldığında etkin olduğu görülmüştür. Bunlar doksorubisin, daktinomisin, dakarbazin (DTIC), vinkristin, siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin (CDDP) ve metotreksattır. Evre I-II hastalarda postoperatif adriamisin, VAC (vinkristin, actinomisin-D ve siklofosfamid), CYVADIC (siklofosfamid, vinkristin, adriamisin ve dakarbazin) ve ifosfamid ile çalışmalar yapılmış, ancak kemoterapi (KT) ile sağkalımda artış gösterilememiştir (9, 66, 73). Aynı zamanda randomize olmayan birkaç farklı çalışmada, radyoterapi ile birlikte veya tek başına yapılan adjuvan kemoterapinin sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir (10-12).

LMS tedavisinde tek başına en etkin ajan doksorubisin olup %25 cevap oranı elde edilmiştir (74). ifosfamid de daha az olmakla beraber etkindir (75). sisplatin ve ifosfamid MMMT tedavisinde etkindir ve %18-42 arasında değişen cevap oranları bildirilmiştir. Doksorubisin MMMT tedavisinde etkin değildir. Erken evre sarkomlarda kemoterapi etkinliğinin araştırıldığı bir GOG çalışmasında 156 evre I- II hasta randomize edilerek bir kısmına doksorubisin verilmiştir. Ancak verilen grupta verilmeyen arasında istatistiki anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. İlaç alan grupta %41 oranında diğer grupta ise %53 oranında nüks görülmüştür (9). Mayo klinik serisinde ise toplam 208 hastanın 34’ünde kemoterapi verilmiş ve multivaryan analizde kemoterapi almış olmak rekürrens ve sağkalım açısından anlamlı bulunmamıştır (46). Tüm yumuşak doku sarkomlarında doksorubisinin etkinliğinin değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde hastalıksız sağkalımın uzadığı ancak genel sağkalım oranlarında istatistiki anlamlı bir artışın olmadığı saptanmıştır (76).

2.6.2. İleri Evre Nüks Hastalığın Tedavisi

Genel olarak evre I olguların %50'sinde ve evre II-IV olanların %90'ında nüks görülmekte ve bunlar daha çok uzak metastazlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Birçok tek ajan veya kombine rejimler çalışılmış olmasına rağmen henüz iyi sonuçlara ulaşılamamıştır. İleri evre hastalar ve nüksler genellikle beraber aynı çalışma dizaynı içerisinde tedavi edildiğinden bu iki grubun tedavisini birlikte incelemek literatür verilerine daha uygun yaklaşmamızı sağlayacaktır.

İleri evre ve metastatik hastalarda da sisplatin, ifosfamid, doksorubisin, siklofosfamid, dakarbazin ile tekli ve kombinasyonlu rejimler kullanılmış olup; doksorubisin kombinasyonlu rejimlerin tek başına doksorubisine üstünlüğü gösterilememiştir (74, 77). En geniş hasta grubu içeren prospektif randomize çalışmalar GOG tarafından yapılmış olup birçok değişik tek ajan ve kombine rejimlerin etkinliği araştırılmıştır.

LMS tedavisinde tek ajan doksorubisinle %25, ifosfamid ile %17 cevap oranı elde edilmiştir. Doksorubisin ve dakarbazin birlikte kullanıldığında %30 cevap elde edilmiş ancak toksisitenin de arttığı gösterilmiştir. Bir başka GOG çalışmasında 104 hastada doksorubisin ve doksorubisin + siklofosfamid karşılaştırılmıştır. Cevap oranı her iki grupta da %19 olarak tespit edilmiştir. Tek ajan oral etoposet ve sisplatin'in etkinliğinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (78). Doksorubisin ve ifosfamid beraberliğinde %30.3 cevap oranı elde edilmiştir. Tek ajan olarak trimetrekstat, topotekan ve gemesitabin incelenmiş ancak cevap oranları çok düşük olmuştur. Paklitaksale yanıt oranı ise ancak %8.4 olmuştur (78-83).

Birçok kombine protokoller çalışılmış ancak iyi sonuçlar elde edilememiştir. Hannigan ve ark. 74 hastaya vinkristin, aktinomisin-D ve siklofosfamid'den oluşan bir kombinasyon vermişler ve cevap oranını %28.9 olarak bulmuşlardır (84). Pautier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada doksorubisin, dakarbazin, vindesin, sisplatin ve ifosfamid veya siklofosfamid birlikte kullanılmış ve %54'lük bir cevap oranı elde edilmiş ancak toksosite oranlarının yüksek olması nedeniyle seçilmiş hastalarda kullanılması önerilmiştir (85). İfosfamidin tek başına ve sisplatin ile beraber kullanımı karşılaştırıldığında, kombinasyon kolunda daha yüksek cevap ve hastalıksız sağkalım oranları olmasına karşın genel sağkalımda farklılık gözlemlenmemiştir ve yüksek oranda toksisite görülmüştür (86, 87).

İfosfamidle cevap oranları malign mikst müllerian tümörde %32.2, endometrial stromal sarkomda %33, leiomyosarkomda ise %17.2'dir (65,75,88). Bir derlemede 28 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve sisplatin ve ifosfamid birlikte kullanıldığında MMTT'lerde %60-70'lere kadar yükselen oranlarda cevap alınabildiği saptanmış ve bu grubun tedavisinde en etkin seçenek olarak ortaya çıkmıştır (89). Resnik ve ark.'nın 42 MMTT'li hastada yaptığı bir çalışmada etoposid, sisplatin ve doksorubisin birlikte verildiğinde evre I-II olgularda 2 yıllık yaşam %92; ileri evrelerde ise %33 olarak tespit edilmiştir (90).

Bir literatür incelemesinde ileri evre sarkomların ilk ve ikincil tedavisi incelenmiştir (91). Bu çalışmada 3 randomize ve 24 prospektif faz II çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. LMS'larda birincil tedavide tek ajan kemoterapilere %0-17; kombine rejimlere ise %18-30 oranında cevap alınabildiği belirtilmiştir. İkincil tedavilerde ise en yüksek cevap oranlarının doksurubisin+dakarbazin ile %30 ve gemsitabin+dosetaksel ile %53 olduğu belirtilmiştir. Diğer birçok kombine tedavilerde ise cevap oranlarının %21'in altında olduğu belirtilmiştir. MMTT'lerde ikincil tedavide en yüksek cevap oranı paklitaksel ile elde edilmiştir (%18). Pectasides ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada; ileri evre veya rekküren uterin karsinosarkomlarda karboplatin, paklitaksel ve lipozomal doksorubisin kombinasyonuna %28-34 arasında değişen cevaplar alınmış ve bu vakalarda kabul edilebilir toksisite düzeyinde kullanılabileceği belirtilmiştir (92).

Hormon tedavisinin (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, tamoksifen, GnRH analogları) nüks etmiş veya inoperabl endometrial stromal sarkomda yararlı olabileceği bildirilmiştir (93).

Adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin yararı henüz prospektif çalışmayla kanıtlanmamıştır (9). Bununla beraber lokalize hastalıkta dahi nüks riskinin yüksek olması nedeniyle birçok hekim adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulamaktadır (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'ne 1999-2008 yılları arasında şikayetleri nedeniyle başvurmuş ve yapılan tetkikler sonrası histopatolojik olarak uterus sarkomu tanısı alan 41 hasta retrospektif olarak incelenerek, genel özellikler, prognostik faktörler ve sağkalım bakımından değerlendirildi. Klinik arşivindeki hasta dosyalarında bulunan hasta kayıtları, muayene notları, yapılan tetkikler, cerrahi epikriz, patoloji raporları ve kontrol notları incelendi. Hastalar, yaş, hastalık başlangıcındaki semptomları, yapılan operasyon ve tarihi, histopatolojik tanı, menopoz durumu, mitoz sayısı, myometrial invazyon, evre, tümör boyutu, cerrahiye ek olarak uygulanan tedaviler, nüksler, son kontrol tarihi ve son durumu yönünden değerlendirildi.

Hastalık semptomları değerlendirilirken hastaya ilk tanı konduğu sıradaki ve cerrahiden önceki semptomlar hasta anemnezine göre sınıflandırıldı.

Hastalar, yaşın prognoza etkisini değerlendirmek amacıyla iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 50 yaş altı hastalar, ikinci grupta 50 yaş ve üzeri olan hastalar yer aldı.

Histolojik sınıflamada Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) uterusun mezenkimal tümörleri için olan sınıflamasından yararlanıldı (Tablo 2.2). Histolojik tanılarına göre hastalar 3 ana grupta toplandı: 1) Leiomyosarkom (LMS), 2) Malign müllerian mikst tümörler (MMMT) (adenosarkomlar da bu gruba dahil edildi), 3) Endometrial stromal sarkom (ESS).

Hasta dosyalarındaki patoloji raporları incelenip yeterli veri olan hastalarda tümör boyutu açısından iki gruba ayrıldı. İlk grupta tümör boyutu 10 cm'den küçük olanlar, ikinci grupta ise 10 cm ve üstündekiler kaydedildi. Miyometrial invazyon durumu belirtilen hastalarda invazyonu %50'nin altında olanlar ve %50'den fazla olanlar olarak iki grupta toplandı. Ayrıca patoloji raporlarında mitoz sayısı bildirilmiş olan hastalar da 3 grupta değerlendirildi; ilk

grupta MS<5 / 10 HPF olanlar, ikinci grupta MS 5-10 / 10 HPF olanlar ve üçüncü grupta ise MS>10 /10 HPF olan hastalar yereldi.

Hastaların evrelendirilmesinde FIGO'nun endometrium adenokarsinomu evreleme sistemi kullanıldı (Tablo 2.4).

Hastalar cerrahi sonrası başka tedavi almayanlar ve cerrahi sonrası uygulanan tedavi modalitesine göre; yalnız KT, KT+RT ve yalnız RT olmak üzere 4 tedavi grubuna ayrıldı. Nüksler lokal, uzak ve lokal+uzak şeklinde değerlendirildi. Nüks tarihleri ve uzak nükslerin görüldüğü organ veya dokular kaydedildi. Hastaların son kontrol tarihindeki durumları exitus, hastalıksız hayatta veya hastalıklı hayatta olarak değerlendirildi.

Dosyasında kayıtlı son muayenesinden sonra, çağrıldığı bir sonraki kontrole gelmemiş olan tüm hastalar telefon ile tekrar kontrole çağrıldılar ve durumları hakkında bilgi soruldu. Klinik arşivindeki dosyalarında ve bilgisayar kayıtlarında yeterli veriye ulaşılabilen hastalar, telefonlara cevap vermemiş ve son durumları hakkında bilgi edinilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Genel sağkalım süresinin hesaplanmasında cerrahi operasyondan son kontrol tarihine kadar geçen süre alındı. Hastalıksız sağkalım süresinde ise cerrahi operasyondan, lokal nüks veya uzak metastaz görülme tarihine, nüks görülmeyen hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre alındı. Çalışma grubumuzdaki hastaların takip süreleri dikkate alınarak iki yıllık hastalıksız sağkalım ve üç yıllık genel sağkalım oranları tespit edilerek karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Evrelere göre olguların yaş ortalamaları arasındaki incelemede Kruskal-Wallis testi, survi analizleri için Kaplan Meier Sağkalım analizi, Life tables ve Wilcoxon (Gehan) istatistiği kullanıldı. %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 1999–2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran toplam 41 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 33 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 52.24 ± 12.30 'dür. Olguların %31.7'si LSM, %34.1'i MMT ve %34.1'i ESS'dir.

Tablo 4.1. Hastaların temel özelliklerine göre dağılımı

		n	%
Patoloji	LMS	13	31.7
	MMMT	14	34.1
	ESS	14	34.1
Evre	Evre I	20	48.8
	Evre II	5	12.2
	Evre III	12	29.3
	Evre IV	4	9.8
Mitoz	1-5	9	22
	6-10	8	19.5
	>10	19	46.3
	Bilgi yok	5	12.2
Yaş	<50	21	51.2
	≥50	20	48.8
Menopoz	Premenopoz	24	58.5
	Postmenopoz	17	41.5
Myometrial İnvazyon	<1/2	11	26.8
	>1/2	23	56.1
	Bilgi yok	7	17.1
Tm Boyutu	<10 cm	27	65.9
	≥10 cm	14	34.1
Toplam		41	100

Evre I olan %48.8 olgu, Evre II olan %12.2 olgu, Evre III olan %29.3 olgu ve evre IV olan %9.8 olgu vardır. Olguların %22'sinde 1-5, %19.5'inde 5-10, %46.3'ünde >10 mitoz sayısı tespit edilmiştir. Serimizdeki 5 hastanın (%12.2) patoloji kayıtlarında mitoz sayısı ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Olguların %26.8'inde %50'den az, %56.1'inde ise %50'den fazla myometrial invazyon vardı. 7 hastanın (%17.1) patoloji kayıtlarında myometrial invazyon ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Premenopoze olan %58.5 olgu, postmenopoze olan %41.5 olgu mevcuttur (Tablo 4.1). Cerrahi girişim olarak olguların %12.2'sine TAH+BSO, %87.8'ine TAH+BSO+LND uygulanmıştır. Elli yaş altındaki olgu %51.2, 50 yaş ve üstü hasta sayısı %48.8 olarak tespit edilmiştir.

Olguların başvuru yakınmaları olarak (bazı hastalarda birden fazla yakınma mevcuttur) %75.60'ında kanama düzensizliği ve postmenopozal kanama, %36.58'inde bel-kasık ağrısı, %9.75'inde kitle-bası hissi, %4.8'inde akıntı görülmüştür. Tek hastada eş zamanlı ikinci malignite olarak meme kanseri tespit edilmiştir.

Patoloji tiplerine göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Patoloji tipi MMMT olan olguların yaş ortalaması, patoloji tipi LMS olan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p:0.037$; $p<0.05$). Diğer patoloji tiplerine göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Patoloji tipine göre yaş değerlendirilmesi

		N	YAŞ		P değeri
			Ort.	SD	
Patoloji	LMS	13	46.92	10.73	P= 0.037
	MMMT	14	58.43	11.86	
	ESS	14	51.00	12.13	
Toplam		41	52.24	12.30	

Evrelere göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.842 p>0.05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Evrelere göre yaş değerlendirilmesi

		N	YAŞ		P değeri
			Ort.	SD	
Evre	I	20	50.80	11.42	P=0.842
	II	5	56.20	15.51	
	III	12	52.75	13.34	
	IV	4	53.00	13.24	

Patolojik tanıların evrelere göre dağılım oranlarına bakıldığında, LMS olanların çoğunlukla daha erken evrede, MMTT'lerin ise nisbeten daha ileri evrede oldukları görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Patolojik tanıların evrelere göre dağılımı

		Patoloji					
		LMS		MMMT		ESS	
		n	%	N	%	n	%
Evre	I	9	69.2	4	28.6	7	50.0
	II	2	15.4	2	14.3	1	7.1
	III	2	15.4	6	42.9	4	28.6
	IV	0	0	2	14.3	2	14.3
Toplam		13	100	14	100	14	100

Olguların %4.9'u yalnız cerrahi uygulaması olan; %34.1'i cerrahi sonrası yalnız KT uygulanan; %14.6'sı cerrahi sonrası yalnız RT uygulanan ve %46.3'ü cerrahi sonrası KT+RT uygulanan olgulardır (Tablo 4.5). Toplam RT alan 25 olgu (%60.97) vardır. RT uygulanan hastalardan 8'i (%32) eksternal pelvik RT (Ext.RT), 17'si (%68) ise intrakaviter brakiterapi (ICBRT) ve Ext.RT birlikte almışlardır. Toplam RT dozları 4000 cGy ile 7000 cGy arasında değişmekte olup, Ext.RT+İCBRT uygulanan olgulara genel olarak 5000 cGy'lik eksternal dozdan sonra, 1500 cGy intrakaviter RT uygulanmıştır.

Hastalarımıza uygulanan tedavilerin gruplandırılmasında, en büyük grubu 19 hastayla (%46.3) cerrahi+KT+RT grubu oluşturmaktadır. Tek başına veya radyoterapi ile birlikte toplam 33 hastaya (%80.4) kemoterapi uygulanmıştır. Uygulanan kemoterapi kür sayısı 3 ile 12 arasında değişmektedir. Bu hastalardan 14'ü (%34.1) yalnız kemoterapi alırken, 19 hasta (%46.3) radyoterapi ve kemoterapi almıştır. Tedavide ifosfamid, adriamisin, sisplatin, paklitaksel, karboplatin ve gemstabin'li kemoterapi kombinasyonları kullanılmıştır. Hastalara en fazla sisplatin, ifosfamid içeren kemoterapi kombinasyonu uygulanmıştır.

Tablo 4.5. Tedavi tiplerine göre dağılım

		n	%
Cerrahi	TAH+BSO	5	12.2
	TAH+BSO+LND	36	87.8
Tedavi	Cerrahi	2	4.9
	Cerrahi+KT	14	34.1
	Cerrahi+RT	6	14.6
	Cerrahi+KT+RT	19	46.3
KT	Var	33	80.4
	Yok	8	19.6
RT	Var	25	60.9
	Yok	6	39.1
KT+RT	Var	19	46.3
	Yok	22	53.7

Evrelere göre tedavi şekilleri incelendiğinde; evre I olgularda yalnız cerrahi %10 oranında, diğer tedavi grupları olan cerrahi+KT, cerrahi+RT ve cerrahi+KT+RT olanlarda %30'ar oranında uygulanmıştır. Evre II olgularda cerrahi+KT %40, cerrahi+KT+RT %60 oranında, evre III olgularda yine aynı şekilde %41.7 oranında cerrahi+KT, %58.3 oranında cerrahi+KT+RT tedavileri uygulanmıştır. Evre IV olgularda ise cerrahi+KT %25 oranında, cerrahi+KT+RT %75 oranında uygulanmıştır.

Olguların %29.27'sinde lokal nüks vardır; %39'unda uzak metastaz vardır. Lokal nüks ve uzak metastaz birliktelikleri de dikkate alınarak (bazı

olgularda lokal nüks ve uzak metastaz birliktelikleri mevcuttu) sonuç olarak olgularımızın 20'sinde (%48.8) nüks mevcuttur. Uzak metastazların %56.25'inde akciğer metastazı; %31.25'inde karaciğer metastazı; %18.75'inde kemik metastazı, %31.25'inde diğer metastazlar vardır. Olguların %39'u ölmüş; %61'i halen yaşamaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların nüks ve sağkalım durumları

			n	%
Lokal Nüks	Yok		29	70.73
	Var		12	29.27
Uzak Metastaz	Yok		25	61.0
	Var (n=16, %39)	Akciğer	9	21.95
		Karaciğer	5	12.19
		Kemik	3	7.31
		Diğerleri	5	12.19
Toplam Nüks	Yok		21	51.2
	Var		20	48.8
Son Durum	Sağ		25	61.0
	Ex		16	39.0

Tablo 4.7. Evrelere göre nükslerin dağılımı

	Lokal Nüks				Uzak Metastaz				Toplam Nüks			
	Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Evre I	19	95	1	5	18	90	2	10	18	90	2	10
Evre II	3	60	2	40	2	40	3	60	1	20	4	80
Evre III	4	33	8	67	5	42	7	58	2	17	10	83
Evre IV	2	50	2	50	0	0	4	100	0	0	4	100

4.1. SAĞKALIMLA İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

Sağkalım süreleri 2 ile 115 ay arasında değişmekte olup ortalama sağkalım süresi 28.95±24.51 aydır. Hastalıksız sağkalım süresi ise 1 ile 115 ay arasında değişmekte olup ortalama 23.39±21.90 aydır.

4.1.1. HASTALIKSIZ SAĞKALIMLA İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

Hastalarımızda görülen lokal nükslerin tümü ilk iki yıl içerisinde görülmüştür. Uzak metastaz yapan nükslerin ise %90'nı ilk iki yıl içerisinde; tümü ise beş yıl içerisinde çıkmıştır. İki yıllık hastalıksız sağkalım oranı %38'dir. Hastalıksız sağkalım oranları iki yıl üzerinden karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalıksız sağkalım ile ilgili değerler

		İki yıllık hastalıksız sağkalım oranı (%)	Sağ (n=25)	Nüks (n=20)	Ortalama hastalıksız sağkalım süresi (ay)	P değeri
Yaş	<50 yaş	36	15 (%71.4)	8	36.08±4.93	0.85
	≥50 yaş	40	10 (%50)	12	42.84±13.69	
Menopoz	Premenopoz	35	18 (%75)	8	40.55±7.19	0.61
	postmenopoz	42	7 (%41.2)	12	31.77±6.24	
Patoloji	LMS	52	10 (%76.92)	5	41.18±6.33	0.34
	MMMT	14	5 (%35.71)	9	23.02±3.85	
	ESS	34	10 (%71.42)	6	42.55±11.63	
Mitoz sayısı	<5	44	9 (%100)	0	45.11±9.91	0.16
	5-10	18	4 (%50)	4	23.21±7.11	
	>10	34	8 (%42.1)	14	31.47±3.34	
Tümör boyutu	<10 cm	34	19 (%73.1)	10	39.35±6.93	0.82
	≥10 cm	53	6 (%40)	10	38.32±7.34	
Myometrial invazyon	<1/2	45	11 (%100)	0	41.45±9.32	0.60
	>1/2	24	12 (%52.2)	15	28.57±2.87	
Evre	I	31	19 (%95)	2	33.80±25.26	0.001
	II	75	1 (%20)	4	16.40±17.03	
	III	44	5 (%41.7)	10	15.67±10.34	
	IV	0	0	4	3.25±3.34	
Cerrahi	TAH+BSO	47	4 (%80)	2	44.87±11.92	0.49
	TAH+BSO+LND	36	21 (%58.3)	18	37.84±6.90	
Tedavi	Cer	50	2 (%100)	0	36.5±16.50	0.88
	Cer+KT	42	7 (%50)	8	38.20±9.28	
	Cer+RT	33	6 (%100)	0	44.83±15.58	
	Cer+KT+RT	33	10 (%52.6)	12	34.14±4.04	
Genel		38	25 (%61)	20	23.29±21.90	

4.1.1.1. Yaş Gruplarına Göre Hastaliksız Sağkalım

Yaşı <50 olan olgularda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %36 dir; bu grupta 15 hastanın (%71.4) yaşadığı, 8 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 36.08 ± 4.93 ay olduğu anlaşıldı. ≥ 50 yaş grubunda olan olgularda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 40'dır; bu grupta 10 hastanın (%50) yaşadığı, 12 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 42.84 ± 13.69 ay olduğu anlaşıldı. Yaş gruplarına göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p:0.85$, $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.2. Menopoz Gruplarına Göre Hastaliksız Sağkalım

Premenopoz olgularında 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %35; bu grupta 32 hastanın (% 65.31) yaşadığı, 8 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 40.55 ± 7.19 ay olduğu anlaşıldı. Postmenopoz olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %42; bu grupta 19 hastanın (% 44.19) yaşadığı, 12 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 31.77 ± 6.24 ay olduğu anlaşıldı. Menopoz şekillerine göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu. ($p: 0.618$; $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.3. Histoloji Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım

LMS olgularında 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %52; bu grupta 10 hastanın (%76.92) yaşadığı, 5 nüks gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 41.18 ± 6.63 ay olduğu anlaşıldı. MMT olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %14'dür; bu grupta 5 hastanın (%35.71) yaşadığı, 9 nüks gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 23.02 ± 3.85 ay olduğu anlaşıldı. ESS olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %34'dür; bu grupta 10 hastanın (%71.42) yaşadığı, 6 nüks gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 42.55 ± 11.63 ay olduğu anlaşıld. Histoloji tiplerine göre hastaliksız sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p: 0.34$, $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.4. Mitoz Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım

Mitoz 1-5 olan olgularında 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %44'dür; bu grupta 9 hastanın (%100) yaşadığı, hiç nüks gözlenmediği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 45.11 ± 9.91 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz 5-10 olanlarda ise 2

yıllık hastalıksız sağkalım oranı %18'dir; bu grupta 4 hastanın (%50,0) yaşadığı, 4 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 23.21 ± 7.11 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz >10 olanlarda ise 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %34'tür; bu grupta 8 hastanın (%42.1) yaşadığı, 14 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 31.47 ± 3.34 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz gruplarına göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p:0.16$; $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.5. Tümör Boyutuna Göre Hastalıksız Sağkalım

Tümör boyutu 10 cm'nin altında olan olguların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %34 olup, bu grupta 19 hastanın (%73.1) yaşadığı, 10 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 39.35 ± 6.93 ay olduğu anlaşıldı. Tümör boyutu 10 cm ve üstünde olanlarda ise 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %53'dür; bu grupta 6 hastanın (%40) yaşadığı, 10 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 38.32 ± 7.34 ay olduğu anlaşıldı. Tümör boyutuna göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p: 0.82$ $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.6. Myometrial İnvazyona Göre Hastalıksız Sağkalım

Myometrial invazyon durumu %50'nin altında olan olguların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %45 olup, bu grupta 11 hastanın (%100) yaşadığı, hiç nüks gözlenmediği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 41.45 ± 9.32 ay olduğu anlaşıldı. Myometrial invazyon durumu %50'den fazla olan olguların 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %24 olup; bu grupta 12 hastanın (%52.2) yaşadığı, 15 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 28.57 ± 2.87 ay olduğu anlaşıldı. Myometrial invazyona göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p: 0.606$, $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.7. Evre Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım

Evre I olgularında 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 31; bu grupta 19 hastanın (%95) yaşadığı, 2 nüks gözlemlendiği, ortalama hastalıksız sağkalım süresinin 33.80 ± 25.26 ay olduğu anlaşıldı. Evre II olanlarda ise 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %75'dir; bu grupta 1 hastanın (%20) yaşadığı, 4 nüks gözlemlendiği,

ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 16.40 ± 17.03 ay olduğu anlaşıldı. Evre III olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %44'dür; bu grupta 5 hastanın (%41.7) yaşadığı, 10 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 15.67 ± 10.34 ay olduğu anlaşıldı. Evre IV olanlarda tüm hastaların öldüğü, 4 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 3.25 ± 3.30 ay olduğu anlaşıldı. Evrelere göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardır ($p:0.001$; $p<0.01$). Evre IV olgularının hastaliksız sağkalım süresi Evre I, Evre II ve Evre III'e göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Evre III'ün hastaliksız sağkalım süresi de Evre I'e göre anlamlı düşüktür (Tablo 4.8).

4.1.1.8. Cerrahi Gruplara Göre Hastaliksız Sağkalım

Yalnız TAH+BSO olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %47'dir; bu grupta 4 hastanın (%80) yaşadığı, 2 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 44.87 ± 11.92 olduğu anlaşıldı. TAH+BSO+LND olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %36'dır; bu grupta 21 hastanın (%58.3) yaşadığı, 18 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 37.84 ± 6.90 olduğu anlaşıldı. Cerrahi gruplarına göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p:0.491$, $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.1.9. Tedavi Gruplarına Göre Hastaliksız Sağkalım

Cerrahiye ek tedavi almayan olgularda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %50'dir; bu grupta 2 hastanın (%100) yaşadığı, hiçbir hastada nüks gözlenmediği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 36.5 ± 16.50 ay olduğu anlaşıldı. KT olanlarda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %42; bu grupta 7 hastanın (%50) yaşadığı, 8 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 38.20 ± 9.28 ay olduğu anlaşıldı. RT olanlarda ise 2 yıl sağkalım oranı %33 bulunmuş olup, bu grupta 6 hastanın (%100) yaşadığı, hiç nüks gözlenmediği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 44.83 ± 15.58 ay olduğu anlaşıldı. KT+RT olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %33 bulunmuş olup, bu grupta 10 hastanın (%52.6) yaşadığı, 12 nüks gözleendiği, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin 34.14 ± 4.04 ay olduğu anlaşıldı. Tedavi şekilleriyle hastaliksız sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p: 0,88$; $p>0.05$) (Tablo 4.8).

4.1.2. GENEL SAĞKALIM İLE İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

İncelenen 41 hasta 2 ile 115 ay arası; medyan 24 ay takip edilmiştir. Hastaların 16 (%39) hastalık nedeniyle ölmüştür. Ölümünün %56.2'si ilk 1 yıl içinde; %81.2'si 2 yıl içinde tamamı ise 6 yıl içinde gerçekleşmiştir. 3 yıllık genel sağkalım oranının %53 olduğu; 25 hastanın (%61) yaşadığı, 16 ölüm gözlemlendiği, ortalama sağkalım süresinin 73 ± 9.94 ay olduğu anlaşıldı. Genel sağkalım oranları üç yıl üzerinden karşılaştırılmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Genel sağkalım ile ilgili değerler

		3 yıllık genel sağkalım oranı (%)	Sağ (n=25)	Ex (16)	Ortalama sağkalım süresi (ay)	P değeri
Yaş	<50 yaş	66	15 (%71.4)	6	62.87±8.93	0.09
	≥50 yaş	41	10 (%50)	10	58.39±12.32	
Menopoz	Premenopoz	70	18 (%63.27)	6	77.84±12.11	0.006
	Postmenopoz	33	7 (%41.2)	10	24.76±4.73	
Patoloji	LMS	67	10 (%76.92)	3	71.19±10.57	0.03
	MMMT	30	5 (%35.71)	9	31.87±9.37	
	ESS	68	10 (%71.42)	4	83.24±13.34	
Mitoz sayısı	<5	100	9 (%100)	0	87.26±12.12	0.03
	5-10	29	4 (%50)	4	34.63±8.17	
	>10	37	8 (%42.1)	11	58.20±11.13	
Tümör boyutu	<10 cm	68	19 (%73.1)	7	75.36±11.97	0.014
	≥10 cm	28	6 (%40)	9	25.63±5.47	
Myometrial invaz.	< ½	100	11 (%100)	0	96.00±8.94	0.015
	> ½	47	12 (%52.2)	11	44.27±12.32	
Evre	I	94	19 (%95)	1	109.23±5.59	0.001
	II	12	1 (%20)	4	25.60±8.93	
	III	39	5 (%41.7)	7	42.41±9.48	
	IV	0	0	4	6.00±2.41	
Cerrahi	TAH+BSO	78	4 (%80)	1	53.20±11.44	0.72
	TAH+BSO+LND	50	21 (%58.3)	15	60.23±10.15	
Tedavi	Cerrahi	100	2 (%100)	0	48.00±9.36	0.196
	Cer+KT	45	7 (%50)	7	43.06±8.12	
	Cer+RT	100	6 (%100)	0	96.00±9.15	
	Cer+KT+RT	42	10 (%52.6)	9	38.18±5.18	
Genel		53	25 (%61)	16	73.00±9.94	

4.1.2.1. Yaş Durumuna Göre Genel Sağkalım

Yaş <50 olan olguların 3 yıllık genel sağkalım oranı %66'dır; bu grupta 15 hastanın (%71.4) yaşadığı, 6 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 62.87 ± 8.93 ay olduğu anlaşıldı. Yaş ≥ 50 olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %41'dir; bu grupta 10 hastanın (%50) yaşadığı, 10 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 58.39 ± 12.32 ay olduğu anlaşıldı. Yaş gruplarına göre sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p: 0.09; $p > 0.05$) (Tablo 4.9).

4.1.2.2. Menopoz Gruplarına Göre Genel Sağkalım

Premenopoz olguların 3 yıllık genel sağkalım oranı %70; bu grupta 18 hastanın (% 63.27) yaşadığı, 6 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 77.84 ± 12.11 ay olduğu anlaşıldı. Postmenopoz olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı % 33'dür; bu grupta 7 hastanın (%41.2) yaşadığı, 10 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 24.76 ± 4.73 ay olduğu anlaşıldı. Menopoz şekillerine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardı (p: 0.006; $p < 0.01$). Postmenopozal olgularının sağkalım süresi premenopoz olgularına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.9).

4.1.2.3. Histoloji Durumuna Göre Genel Sağkalım

LMS olgularında 3 yıllık genel sağkalım oranı %67; bu grupta 10 hastanın (%76.92) yaşadığı, 3 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 71.19 ± 10.57 ay olduğu anlaşıldı. MMT olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %30; bu grupta 5 hastanın (%35.71) yaşadığı, 9 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 31.87 ± 9.17 ay olduğu anlaşıldı. ESS olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %68; bu grupta 10 hastanın (%71.42) yaşadığı, 4 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 83.24 ± 13.34 ay olduğu anlaşıldı. Histoloji tiplerine göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardır (p: 0.03; $p < 0.05$). MMT olgularının sağkalım süreleri LMS ve ESS olgularına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Tablo 4.9).

4.1.2.4. Mitoz Durumuna Göre Genel Sağkalım

Mitoz 1-5 olan olguların 3 yıllık genel sağkalım oranı %100'dür; bu gruptaki 9 hastanın (%100) yaşadığı, hiç ölüm gözlenmediği, ortalama sağkalım süresinin 87.26 ± 12.12 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz 5-10 olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %29'dur; bu grupta 4 hastanın (%50.0) yaşadığı, 4 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 34.63 ± 8.17 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz >10 olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %37'dir; bu grupta 8 hastanın (%42.1) yaşadığı, 11 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 58.20 ± 11.23 ay olduğu anlaşıldı. Mitoz gruplarına göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardır (p: 0.03; p<0.05). Mitoz sayısı 5'in üzerinde olanlarda sağkalım süresi anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.9).

4.1.2.5. Tümör Boyutuna Göre Genel Sağkalım

Tümör boyutu <10 cm olan olguların 3 yıllık genel sağkalım oranı %69; bu grupta 19 hastanın (%73.1) yaşadığı, 7 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 75.36 ± 11.97 ay olduğu anlaşıldı. Tümör boyutu ≥ 10 cm olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %28'dir; bu grupta 6 hastanın (%40) yaşadığı, 9 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 25.63 ± 5.47 ay olduğu anlaşıldı. Tümör boyutuna göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardır (p: 0.014; p<0.05). Tümör boyutu 10 cm'den fazla olan grupta sağkalım süreleri anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.9).

4.1.2.6. Myometrial İnvazyona Göre Genel Sağkalım

Myometrial invazyonu %50'nin altında olan olgularda 3 yıllık genel sağkalım oranı %100; bu grupta 11 hastanın (%100) yaşadığı, hiç ölüm gözlenmediği, ortalama sağkalım süresinin 96.00 ± 8.94 ay olduğu anlaşıldı. Myometrial invazyonu %50'den fazla olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %47'dir; bu grupta 12 hastanın (%52.2) yaşadığı, 11 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 44.27 ± 12.32 ay olduğu anlaşıldı. Myometrial invazyona göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardır (p:0.015; p<0.05). Myometrial invazyonu %50'den fazla olanlarda sağkalım süreleri anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.9).

4.1.2.7. Evre Durumuna Göre Genel Sağkalım

Evre I olgularında 3 yıllık genel sağkalım oranı %94; bu grupta 19 hastanın (%95) yaşadığı, 1 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 109.23 ± 5.59 ay olduğu anlaşıldı. Evre II olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %12'dir; bu grupta 1 hastanın (%20) yaşadığı, 4 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 25.60 ± 8.93 ay olduğu anlaşıldı. Evre III olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %39; bu grupta 5 hastanın (%41.7) yaşadığı, 7 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 42.41 ± 9.48 ay olduğu anlaşıldı. Evre IV olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım hızı %0'dır; bu grupta bulunan 4 hastanın tümünde ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 6.00 ± 2.41 ay olduğu anlaşıldı. Evrelere göre sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$; $p<0.01$). Evre IV olguların genel sağkalım süreleri diğer tüm evrelere göre, Evre IV ve Evre IV olguların genel sağkalım süreleri evre I olgularına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.9).

4.1.2.8. Cerrahi Tiplerine Göre Genel Sağkalım

Cerrahi tipi TAH+BSO olan olgularda 3 yıllık genel sağkalım oranı % 78 olup; bu grupta 4 hastanın (%80) yaşadığı, 1 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 53.20 ± 11.44 ay olduğu anlaşıldı. Cerrahi tip TAH+BSO+LND olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %50 olup, bu grupta 21 hastanın (%58.3) yaşadığı, 15 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 60.23 ± 10.15 ay olduğu anlaşıldı. Cerrahi tiplerine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı fark yoktur. TAH+BSO'ye LND'nu eklemek sağkalıma katkı sağlamamaktadır ($p: 0.72$; $p>0.05$) (Tablo 4.9).

4.1.2.9. Tedavi Gruplarına Göre Genel Sağkalım

Cerrahi dışında başka tedavi almayan olgularda 3 yıllık genel sağkalım oranı %100; bu grupta 2 hastanın (% 100) yaşadığı, hiç ölüm gözlenmediği, ortalama sağkalım süresinin 48.00 ± 9.36 ay olduğu anlaşıldı. KT olanlarda ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %45; bu grupta 7 hastanın (%50.00) yaşadığı, 7 ölüm gözleendiği, ortalama sağkalım süresinin 43.06 ± 8.12 ay olduğu anlaşıldı. RT olanlarda ise 3 yıl sağkalım oranı %100 bulunmuş olup, bu grupta 6 hastanın

(%100) yaşadığı, hiç ölüm gözlenmediği, ortalama sağkalım süresinin 96.00 ± 9.15 ay olduğu anlaşıldı. KT+RT olanlarda 3 yıllık genel sağkalım oranı %42'dır; bu grupta 10 hastanın (%52.6) yaşadığı, 9 ölüm gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 38.18 ± 5.18 ay olduğu anlaşıldı. Tedavi şekillerine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p: 0.196$; $p > 0.05$) (Tablo 4.9).

Yapılan univarite ve multivarite analiz sonucunda hastalıksız sağkalım süreleri nüks durumuna göre analiz edilip değerlendirildiğinde sadece evre I veya II olmak ($p: 0.001$) hastalıksız sağkalım açısından iyi prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Univarite analizde; premenopoz olmak ($p:0.006$), histolojik olarak ESS olmak ($p:0.03$), mitoz sayısının 5'in altında olması ($p:0.03$), tümör boyutunun 10 cm'nin altında olması ($p:0.014$), myometrial invazyonun %50'nin altında olması ($p:0.015$), evre I veya II olmak ($p:0.001$) genel sağkalım açısından iyi prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Multivarite analizde; 50 yaş üstü ve altı olmak, evre, histoloji, menopoz durumu, tümör boyutu, myometrial invazyon, mitoz sayısı, cerrahi şekiller ve tedavi modelleri genel sağkalım süreleri ölüm durumuna göre analiz edildiğinde ise özellikle evrenin ölüm üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı olup ($p: 0.001$), multivarite analiz sonucunda cerrahi evrenin en önemli prognostik faktör olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Uterus sarkomları ender görülen mezenkimal kaynaklı ve erken dönemde lokal nüks, sistemik metastaz yaparak hızlı ilerleyen tümörlerdir. Uterus malignitelerinin %3-5'ini oluştururlar (1-5, 36). İnsidansı ABD'de yılda 100.000'de 1.71, İngiltere'de 100.000'de 1.23, Fransa'da 100.000'de 3.3 olarak bildirilmiştir (3, 14, 93). Olah, her 11 uterus adenokanserine karşılık 1 uterus sarkomu bildirmiştir (3, 14). Klinik kayıtlarımızdaki vaka sayıları incelendiğinde, bizde de literatürle uyumlu olarak uterus malignitelerinin yaklaşık % 6'sını uterus sarkomu oluşturmaktadır.

Etyolojisi ve patogenezi kesin bilinmemekte ancak son yıllarda daha önce yapılan pelvik radyoterapinin ve meme kanserinde kullanılan tamoksifenin riski artırdığı düşünülmektedir (95, 96). Uterus sarkomlarının epidemiyolojisi hakkında çok az bilgi vardır. MMT'lü hastalarda daha yüksek oranda olmak üzere, uterus sarkomlu hastaların % 5-10'unda önceden uygulanmış pelvik radyoterapi öyküsü bildirilmiştir (1, 6). Çalışma serimizdeki hastalarımız arasında ise önceden pelvik radyoterapi uygulanmış olan hasta yoktu.

Uterus sarkomu ile birlikte nadir de olsa ikinci maligniteler de tespit edilmiştir. Bu yaklaşık olarak %5-11 oranındadır. Daha önce tanı konmuş veya eş zamanlı olabilen ikinci maligniteler en sık meme, over ve kolonda görülmektedir (18, 97, 98). Bizim incelediğimiz hasta grubunda da literatürle uyumlu olarak bir vakada meme kanseri tespit edilmiştir. Bu hasta yaklaşık olarak 2 yıl tamoksifen tedavisi almıştır.

Uterus sarkomlu hastaların yaş ortalaması 50-60'dır. Hastaların %60-70'i postmenopoze, %90'ı 45 yaşın üzerindedir (3, 32, 99). Bizim incelediğimiz hasta grubunda en genç hasta 33, en yaşlı hasta 76 yaşında olup, ortalama yaş 52.24 ± 12.30 'dur. Hastalarımızın %48.8'i 50 yaşın üzerindedir. Çalışma yapılmış diğer büyük serilerle karşılaştırıldığı zaman bizim serimizin biraz daha genç hastalardan oluştuğu dikkati çekmektedir. Bizim serimizdeki hastaların %58'i

premenopozal dönemdedir. Bunun nedeni seri içerisindeki LMS ve ESS'lu hastaların daha fazla olmasıdır.

Radyolojik değerlendirmeler tanı ve evrelemede kullanılır. Ancak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemenin uterus sarkomlarının endometrial tümörlerden veya leiomyomlardan ayırmada rolü sınırlıdır (100). Tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir. Uterus sarkomları için FIGO'nun korpus adenokanserleri için olan evreleme sistemi kullanılmaktadır. Hastaların %50-60'ı evre I hastalıkla başvurur. Diğer evrelere dağılım, evre II'de biraz daha az olmak üzere %10-20 arasındadır (3, 37, 101). Bu bilgilerle uyumlu olarak, bizim hastalarımızın da % 48.8'i evre I olduğu görülmüştür. Erken evre olarak kabul edilen, yani uterus sınırlı tümör bulunan evre I ve evre II hastaların toplamı % 61'dir. %29.3 evre III ve %9.8 evre IV olarak tespit edildi.

Uterus sarkomlarında hastanın doktora gitmesini sağlayan en sık semptom anormal, düzensiz vaginal kanamadır. Hastalar genellikle postmenapozal kanama şikayeti ile başvurur (%50-75). Vajinal kanama nedeniyle başvuru hastaların yaklaşık %60-65'inde erken tanı konmasını sağlar. Kanama dışında diğer sık rastlanan semptomlar, abdominal ağrı ve distansiyon (%20-30), menstruel düzensizlik (%15), üriner şikayetler (%10), barsak şikayetleri ve infertilitedir (2, 3, 66, 102). Bizim çalışma grubumuzda da ilk başvuru sırasında en sık rastlanan şikayetin literatürle uyumlu olarak kanama olduğu görülmüştür. 31 hasta (%75.6), kanama düzensizliği ve postmenopozal kanama yakınması ile başvurmuştur. Diğer semptomlar ve görülme sıklıkları da literatürde bildirilenlerle benzerlik göstermektedir. İlk başvuru yakınması olarak 15 hastada (%36.58) bel ve kasık ağrısı, 4 hastada (%9.75) abdominopelvik kitle veya bası hissi, 2 hastada (%4.8) akıntı tespit edilmiştir.

Değişik histopatolojik tipler içeren uterus sarkomlarının, eski çalışmalara göre en sık görülen patolojik tipi LMS olarak geçse de, yeni literatürlerde ve "Gynecologic Oncology Group" tarafından yapılan bir çalışmada sarkomların en sık görülen tipi mikst mezodermal tümör olarak tespit edilmiştir (14, 103, 104). Lurain ve arkadaşlarının literatürdeki 14 ayrı seriyi birleştirerek oluşturdukları

1440 hastalık grupta, LMS'u %43, MMMT'ü %39, ESS'u %14 ve diğerlerini %4 sıklıkta bulmuştur (2). Olah, 1967-1981 yılları arasında İngiltere'nin West Midlands bölgesinde tespit edilen 423 uterus sarkomu olgusunu içeren yayınlanmış en büyük serilerden biri olan retrospektif çalışmasında LMS sıklığını %51, MMMT sıklığını %36 ve ESS sıklığını %6 olarak bildirmiştir (14). Park ve arkadaşları 1989-2007 yılları arasında Güney Kore'nin Seul bölgesinde tespit edilen 127 hastaya ait retrospektif çalışmalarında LMS sıklığını %36, MMMT sıklığını %35, ESS sıklığını %29 olarak bulmuştur (105). Denschlag ve Masoud'un 1989-2004 yılları arasında Kanada'daki McGilly Üniversitesi hastanesinde tespit edilen 94 vakalık analizde LMS sıklığı %32, MMMT sıklığı %38, ESS sıklığı ise %30 olarak tespit edilmiştir (106). Yine Koivosto-Koranden ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 1990-2001 yıllarında Helsinki Üniversitesindeki 100 hastayı kapsayan retrospektif analizde LMS %39, MMMT %40 ve ESS ise %21 olarak bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda ise üç ana grup birbirine yakın oranlarda tespit edilmiş olup, ESS literatürlerden farklı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hastalarımızın %31.7'sine LMS, %34.1'ine MMMT ve %34.1'ine de ESS tanısı konmuştur. ESS'un yüksek saptanmış olması muhtemelen bizim serimizdeki hasta yaş ortalamasının literatürdeki ortalamalarla kıyaslandığında biraz daha genç olması ve %58'nin premenopozal dönemde olmasından kaynaklanmış olabilir. Genel olarak ESS tanısı alan hastaların 40-50 yaşlarında olduğu ve çoğunlukla premenopozal dönemde oldukları bilinmektedir. Ayrıca vajinal kanama ile erkenden belirti vermesi ve endometrial biopsi ile preopertif erken teşhis oranının diğer sarkom türlerinden daha yüksek olması da serimizdeki ESS'un yüksekliğine katkıda bulunmuş olabilir.

Değişik histopatolojik tipe sahip hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda LMS'un daha genç hastalarda görüldüğü saptanmıştır. LMS'lu hastaların ortalama olarak 50-55 yaş, MMMM'lü hastaların ortalama olarak 60-65 yaşlarda başvurduğu görülmüştür. LMS'lu hastaların ilk başvuru sırasındaki yaş ortalamaları MMMT'lü hastalardan yaklaşık olarak 10 yaş daha küçüktür (35, 40, 108). Biz de çalışma grubumuzdaki hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalamalarını karşılaştırdığımız zaman LMS'un literatürle uyumlu olarak (46.92 yaş) daha genç yaşlarda görüldüğünü saptadık ve yaş ortalamaları

arasındaki bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p: 0.037$ $p<0.05$). Hastalarımızdaki LMS ve MMMT histolojili olguların yaş ortalamaları arasındaki fark literatürde bildirilene yakın olarak (11.51 yaş) bulundu. Çalışmamızdaki her histoloji için yaş ortalamaları; LMS:46.92, MMMT:58.43, ESS:51.00 olarak saptandı.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (34). Olah, 423 hastalık retrospektif serisinde, evre, yaş ve grade göre düzeltme yapıldıktan sonra LMS'larda prognoz daha kötü olduğunu bildirmiştir (14). Denschlag ve Masoud'un 2007 yılında yapmış oldukları 94 vakalılık çalışmada ESS'da prognoz diğer histolojik tiplere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (106). Yoney ve Eren'in yapmış oldukları 105 vakanın retrospektif analizinde ise histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (109). Akahira ve arkadaşlarının Japonya'da yapmış oldukları ve 1990-2004 yılları arasındaki 121 hastayı kapsayan sağkalım analizinde, farklılık belirgin olmamakla birlikte MMMT'lerde prognoz diğer sarkom tiplerine göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (110). Atalar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ESS'da sağkalım anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (101). Salazar ise leiomyosarkomda sağkalımı MMMT'den daha yüksek bulmuştur (37). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmalara paralel olarak üç ana histolojik tip arasında sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Üç yıllık genel sağkalım oranları MMMT'de % 30, LMS'de %67 ve ESS'de %68 olarak hesaplanmıştır ($p:0.03$ $p<0.05$). MMMT olgularının sağkalım süreleri LMS ve ESS olgularına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Genel olarak çok hızlı ilerleyen ancak nadir görülen uterus sarkomlarında prognozu etkileyen faktörler üzerinde bazı çalışmalar yapılmıştır. Tanı anındaki yaş, menapoz durumu, histolojik tip, grade, mitotik aktivite prognozda önemli faktörlerdir (7, 111-114). Genç yaş (premenapozal durum), erken evre ve düşük gradın prognozu olumlu etkilediği bulunmuştur (45, 108, 115). Yoney ve Eren'in 2008 yılında yayınlamış oldukları, İstanbul Okmeydanı Hastanesi'ndeki 105 vakanın retrospektif analizinde grade, evre, menopozal durum yanında yaşın da önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (109). Nemani ve arkadaşlarının

1988-2003 yılları arasında Pennsylvania Üniversitesi'nde yapmış oldukları çalışmada genç yaşın survey üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (72). Çalışma serimizde yaşın prognoza etkisini değerlendirmek amacı ile, hastalar 50 yaş ile 50 yaş ve üstü olarak iki grupta incelenmiştir. Sayısal olarak farklılık tespit edilmekle beraber literatürdeki sonuçlardan farklı olarak yaşın prognoz üzerinde anlamlı etkisi bulunduğu gösterilememiştir. 3 yıllık genel sağkalım oranı 50 yaşın altındaki hasta grubunda %66, 50 yaşın üzerindeki hastalarda ise %41 olarak bulunmuştur (p:0.09).

Silverberg ve ark'nın yaptığı bir çalışmada menopoza durumunun prognoza anlamlı etkisi olduğu belirtilmiş ve premenopozal hastalarda prognoz çok daha iyi olduğu saptanmıştır (43). Park ve Kim'in Güney Kore'de 1989-2007 yıllarını kapsayan 127 vakalık çalışmada premenopozal hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir (105). Yoney ve arkadaşlarının 2008'de yayınlamış oldukları 105 hastanın retrospektif incelemesinde menopoza durumunun survey üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda da menopoza durumuna göre sağkalım incelendiği zaman, prognoz üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Postmenopozlu olgularda prognoz premenopozla göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Premenopoz olguların 3 yıllık genel sağkalım oranı %70, postmenopoz olguların %33 olarak bulunmuştur (p:0.006). Evrelere göre sağkalım incelendiği zaman beklendiği gibi erken evre hastalıkta sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Evre I-III için 3 yıllık sağkalım oranları sıra ile; Evre I hastalarda %94, Evre II'de %12 ve %34.19, Evre III'de %39'dir. Evre IV hastalarda ortalama sağkalım 6.00 ± 2.41 ay olup, üç yıl yaşayan hastamız olmamıştır (p:0.001 p<0.01). evre IV olguların genel sağkalım süreleri diğer tüm evrelere göre; evre II ve evre III olguların genel sağkalım süreleri evre I olgularına göre literatürle uyumlu olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Mitotik aktivitenin uterus sarkomlarında prognozla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endometrial stromal tümörlerden, endometrial stromal nodül ve endolenfatik stromal miyoziste mitotik aktivite 10 MF/10 HPF (her 10 büyük büyütme sahasında 10 mitotik figür)'den azdır, ESS'da ise 10 MF/10 HPF'den fazladır. LMS'lardan mitotik aktivitesi 10 MF/10 HPF'den yüksek olanların

prognozları kötüdür. 5-10 MF/10 HPF olan tümörlerin malignitesi daha zor tahmin edilebilir, nüks edebilir veya metastazlar görülebilir. 5 MF/10 HPF'den az olanlar ise genellikle selimdir (2, 20, 115-118). Bu bilgilerden farklı olarak Evans ve Chang ESS'da mitoz sayısı ve gradın prognostik faktör olmadığını bildirmişlerdir (119, 120). Yine Dinh ve Woodruff düşük mitoz sayısını, nekroz yokluğunu iyi prognostik faktörler olarak tespit etmişlerdir (45). Yoney ve Eren'in yapmış oldukları çalışmada mitoz sayısının prognoz üzerine önemsiz etkileri olduğu belirtilmiştir (109). Bizim hasta grubumuzda ise 36 hastada mitoz sayısı bilinmekte olup; mitoz sayıları ile hastalıksız sağkalım (p: 0.16) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamışken, genel sağkalım süreleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p:0.03). Mitoz sayısı 5'in üzerinde olanlarda sağkalım süresi anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Koivisto-Korander ve Butzow'un 1990-2001 yılları arasında Helsinki Üniversitesi merkez hastanesinde yaptıkları 100 hastalık retrospektif analizde tümör boyutunun prognoza anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir (107). Yoney ve Eren'in yapmış oldukları 105 vakalı retrospektif çalışmada ise tümör boyutunun prognoz üzerinde önemsiz etkisi olduğu belirtilmiştir (109). Bizim çalışma grubumuzda ise tümör boyutuna göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamışken (p: 0.82), genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.014). Tümör boyutu 10 cm'den fazla olan grupta sağkalım süreleri anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Park ve Kim'in 1989-2007 yılları arasındaki dönemi kapsayan Seul'deki Asan Tıp Merkezinde yapmış oldukları 127 vakalık çalışmada myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler saha invazyonu belirgin olarak sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (105). Wu ve ark.'larının 1984-2005 yıllarını kapsayan ve 2008 yılında yayınlanan 45 hastalık serinin analizinde; yaşın ve myometrial invazyonun %50'den fazla olmasının anlamlı olarak prognozu olumsuz ekilediği ayrıca myometrial invazyonun ek olarak hastalıksız sağkalımla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir (121). Bizim hasta serimizde 34 hastada myometrial invazyon derinliğine bakılmış olup; myometrial invazyon durumu ile hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken (p: 0.606), genel sağkalım

süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p: 0.015). Myometrial invazyonu %50'den fazla olanlarda sağkalım süreleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Evre I olguların %50'sinde ve evre II-IV olanların %90'ında nüks görülmekte ve çoğunlukla da uzak metastazlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Genel olarak uterus sarkomlu hastalarda %34-64 arası nüks bildirilmiştir (3, 17, 34). Nükslerin %60'ı tedaviden sonra ilk yıl içinde, büyük çoğunluğu ise 2 yıl içinde görülür (32, 35). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarımızda da görülen lokal nükslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içerisinde görülmüş olup literatürle uyumludur. Uzak metastazların ise %90'nı ilk iki yıl içerisinde; tümü ise beş yıl içerisinde çıkmış olup; literatürde bildirilen süre ve oranlara uygunluk göstermektedir. Yayınlanan çalışmalarda nükslerle ilgili bilgiler benzerlik göstermektedir. İzole pelvik nüksler %7-14 olmak üzere, pelvik nükslerin toplamı %14-43 arası, uzak metastazlar %25-52 arası bildirilmiştir. İlk nükslerin %80'i uzak metastaz olup, en sık görülen uzak metastazlar akciğer (%28-32) ve abdominal (periton, seroza) (%13-24) metastazlardır ve ikisinin toplamı uzak metastazların %80'ini oluşturmaktadır. Daha az görülen diğer uzak metastazlar sırayla karaciğer (%10-14), kemik (%7-10), cilt ve beyin metastazlarıdır. Uzak metastaz, pelvik nüks oranı yaklaşık 3/1 olarak bildirilmiştir (14, 36, 37). Bizim hastalarımızda %9.75 lokal nüks, %19.5 uzak metastaz saptanmış olup, uzak ve lokal nüks oranı yaklaşık 2/1 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %19.5'inde de lokal nüks ve uzak metastaz bir arada bulunmuştur. Uzak metastazlar arasında literatürle uyumlu olarak en fazla akciğer metastazı (%21.9), sonra sırası ile %12.9'unda karaciğer metastazı, %7.31'inde kemik metastazı ve %12.9'unda diğer metastazlar tespit edilmiştir.

Kesin ve etkili tedavi yöntemi konusunda farklı histolojiler ve hasta sayısının azlığı nedeniyle görüş birliği yoktur. Cerrahi tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapi ile birlikte uygulanmaktadır (122, 123). Cerrahi tedavi olarak uygulanan TAH+BSO, hastalığın kontrol edilmesi için standart cerrahi olarak kabul edilir. Olah, tam rezeksiyon yapılabilmiş 181 evre I veya II hastada, sadece cerrahi ile %50 beş yıllık sağkalım bildirmiştir (3). Çalışmamızdaki tüm hastalara TAH+BSO uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar bu cerrahi şeklinin MMTT dışındaki histolojiler için yeterli olduğunu ancak bu tip için daha agresif

cerrahinin gerekli olduğunu göstermiştir (124). Bunun yanında lenfadenektomi konusu da tartışmalıdır. Lokal yayılımın sıklığını gerekçe göstererek özellikle erken evre tümörlerde bilateral pelvik lenfadenektomi öneren çalışmacılarda vardır (20). Çalışmamızdaki 36 hastaya (%87.8) cerrahisine ilava olarak lenfadenektomi eklenmiştir. Olah ve Salazar, tüm evreler için TAH+BSO sonrası rest tümör kalmamasını prognoz açısından olumlu bir faktör olarak bildirmişler (14, 37), ancak evre ve grade göre düzeltilerek incelendiğinde debulking pelvik cerrahinin genel sağkalımı arttırmadığı görülmüştür (16). Çalışmamızda lenfadenektomi uygulanan hastalarla uygulanmayan hastalar arasında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.48, p:0.72). Uterus sarkomlarının erken dönemde lokal ve sistemik yayılım göstermeleri nedeniyle cerrahi tedavinin tek başına başarısı sınırlıdır. Uterusta lokalize tümörlerde bile %50'ye yakın nüks görülmesi ve bunların yarısından fazlasının uzak metastaz olmasının uterus sarkomlarında adjuvan tedavinin gerekliliğini düşündürmüştür (17, 34, 65). Livi ve ark.'nın yaptığı bir çalışma da 3 yıllık lokal nüks oranları tek başına cerrahi, cerrahi+RT, cerrahi+KT için sırasıyla %62, %31, %72'dir (125). Bizim incelediğimiz 41 hastanın %95'ine adjuvan tedavi uygulanmıştır. Bu hastalardan 14'üne (%34.1) kemoterapi, 6'sına (%14.6) radyoterapi, 19'una (%46.3) kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır.

Radyoterapinin uterus sarkomlarında lokal kontrolü arttırdığını ve sağkalım katkısını gösteren çalışmalar vardır. Perez, preoperatif, eksternal ve intrakaviter radyoterapinin evre I hastalarda, özellikle 6000 cGy'in üzerindeki dozlarda pelvik nüksleri %50'den % 17'ye indirdiğini bildirmiştir (67). Monk, evre II hastalarda da preoperatif radyoterapinin uygulanabileceğini vurgulamıştır (126). Ayrıca yapılan bir çok çalışmada postoperatif radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı, nüks için geçen süreyi uzattığı fakat sağkalımı değiştirmediği bildirilmiştir (20, 34, 64). Livi ve ark.'ları 141 uterin sarkom olgusunu değerlendirmişler ve lokal rekürensleri azaltmada radyoterapinin etkin olduğunu ancak sağkalımı artırmadığını belirtmişler (68). Vongtama ve ark.'nın ayrıca Bonfiglio ve ark.'nın yapmış olduğu birkaç farklı çalışmada ise erken evre MMMT ve ESS'lu hastalarda radyoterapinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (16, 33, 35). Belgrad, preoperatif ve postoperatif radyoterapinin MMMT'de

sağkalımı %20'den %35'e, ESS'de ise %37'den %57'ye çıkardığını bildirmiştir (35). Radyoterapide genellikle 4000-6000 cGy arası dozlar uygulanmaktadır (3, 16, 36). Çalışmamızdaki 41 hastanın 25'ine (%60.97) toplam 4000-7000 cGy dozları arasında radyoterapi uygulanmıştır. Lokal nüks oranlarımız (%9.75), literatürde bildirilenlere göre (%14-43) biraz düşük olmakla beraber, çalışma grubumuz içindeki radyoterapi uygulanmayan hastalarla yapılan karşılaştırmada radyoterapinin lokal nüksleri istatistiksel olarak etkilemediği ($p:0.88$, $p>0.05$) ve benzer olarak sağkalımı da arttırmadığı ($p:0.196$, $p>0.05$) tespit edilmiştir.

Aynı şekilde adjuvan kemoterapinin rolü de tartışmalıdır. GOG'nin yaptığı randomize çalışmada evre I-II hastalarda postoperatif kemoterapinin katkısı gösterilememiştir (9). Erken evre uterus sarkomlarında, uzak metastaz görülme sıklığı ve kötü prognoz nedeniyle adjuvan kemoterapinin kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Birbirlerinden farklı tespitler gösteren bazı çalışmalar olmakla birlikte kemoterapi uygulamalarından çok iyi sonuçlar alınamadığı görülmektedir. Omura, evre I-II 156 hastanın postoperatif adriamisin kullanımı için randomize edildiği çalışmasında nüks oranlarında ve hastalıksız sağkalım süresinde bir fark bulunmadığını göstermiştir (9, 64). Ancak Piver ve Berchuck az sayıda hastaya uyguladıkları adriamisin ile hastalıksız sağkalım süresinde artış bildirmişlerdir (10, 127). Vinkristin, actinomisin-D ve siklofosfamid (VAC)'le sağkalım sürelerinin arttığını bildiren iki çalışmaya karşılık, nükslerin azalmadığını bildiren başka çalışmalarda vardır. Rose, evre I olan 64 hastaya 12 kür VAC uygulamış, nükslerin azalmadığını bildirmiştir (128). Hannigan da 34 hastaya VAC uygulamış, hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinde fark bulmamıştır (129). Nagell, 6 kür VAC verdiği evre I olan 7 hastadan 2'sinde (%28) nüks oluştuğunu, ve aynı enstitüde daha önce kemoterapisiz tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırdığında kemoterapinin nüksleri azalttığını bildirmiştir (11). Töre, simultane radyoterapi uyguladığı hastalarda, VAC, sisplatin ve etoposid ile 3 yıllık sağkalımda anlamlı artış olduğunu bildirmiştir (130). Ancak uzun süreli takip sonucunda bu fark ortadan kalkmıştır. Siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, dakarbazin (CYVADIC) ve ifosfamid ile çalışmalar yapılmış ancak sağkalımda artış gösterilememiştir (73, 131). Ronald, evre I uterus sarkomlu 20 hastaya postoperatif 9 kür CYVADIC uygulamış, %35 nüks gelişen hastalarında 5 yıllık

sağkalımı %65 bulmuş ve uzun süreli sağkalımı arttırmadığını bildirmiştir (73). İleri evre ve metastatik hastalarda da sisplatin, VAC, adriamisin+sisplatin+siklofosfamid ve dakarbazin kullanılmış, %20-50 arası kısmi cevaplar elde edilmiştir (74, 132, 133). Sutton ve ark.'larının son olarak yaptığı randomize bir çalışma sonucunda ifosfamid +/- sisplatin tedavisinin ileri evre uterus sarkomlarında cevap oranlarını artırdığı, daha uzun hastalıksız sağkalım elde edildiği, ancak sisplatin eklenmesinin genel sağkalıma katkısı olmadığı ve toksisiteyi artırdığı sonucu rapor edilmiştir (86, 87). Çalışmamızdaki hastaların 33'üne (%80.4) kemoterapi uygulanmıştır. Bu hastaların 14'üne (34.1) yalnız kemoterapi verilirken, 19'u (46.3) radyoterapi+kemoterapi almıştır. Hastalarımıza 3 ile 12 kür arası kemoterapi uygulanmış olup; olgulara en fazla sisplatin ve ifosfamid içeren kemoterapi kombinasyonu kullanılmıştır. Literatürdeki KT ile ilgili bu farklı görüşler doğrultusunda çalışmamız değerlendirildiğinde, yalnız KT alan olguların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri RT ve RT+KT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0.88, p:0.196; p>0.05).

Uterus sarkomları için 5 yıllık genel sağkalım oranları çeşitli serilerde %30-39 olarak bildirilmiştir (3, 14, 104). Ancak bu genel sağkalım oranlarını değerlendirirken hasta grubunun özelliklerini de göz önünde bulundurmak gerekir. Evre I hastalar için %73 gibi yüksek 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir (32). Ayrıca premenopoz, genç, düşük gradlı tümörleri olan hastalarda da daha yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir. Bizim tüm hasta grubumuzda 3 yıllık genel sağkalım oranı % 53 iken Evre I de ise %94 olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım süresi 73±9.94 aydır ve 20 hasta hastalıksız, 5 hasta hastalıklı takiptedir. 16 hasta (%39) kaybedilmiştir.

Tek tek değerlendirildiğinde; evre, menapoz durumu, histopatoloji, mitoz sayısı, tm boyutu ve myometrial invazyon prognostik faktör olarak bulunmuş; ancak, hepsi birlikte incelendiğinde evrenin prognoz üzerine en etkin değişken olduğu tespit edilmiştir.

Uterus sarkomlarının agresif gidişi ve kötü prognozu nedeniyle adjuvan tedavilerin gerekli olduğu düşünülmüştür. Ancak şimdiye kadar çok etkili

sistemik tedavilerin bulunamamış olması nedeniyle mevcut adjuvan tedavilerin yararlılığı tartışmaya açıktır. Hiç kuşkusuz yapılması gereken çok merkezli randomize çalışmalarla büyük hasta sayılarına ulaşılması; prognostik faktörlerin tam olarak belirlenmesi ve her alt grup için en uygun tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasıdır.

6. SONUÇLAR

Uterus sarkomları, malign mezodermal elemanlar içeren bir grup heterojen tümörlerdir. Tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelirinin de %3-5'ini oluştururlar. Genel olarak hastaların geç başvurduğu, çok hızlı ilerleyen kötü prognozlu malinitelerdir.

Uterus sarkomları ortalama 50-60 yaşları arasında görülür. Hastalar genellikle vajinal kanama düzensizlikleri ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvururlar. Sınıflandırma histopatolojik olarak tümöral dokunun içerdiği elemanlar dikkate alınarak yapılır. Birçok sınıflandırma önerilmiştir. GOG'un yapmış olduğu basit ve pratik sınıflandırmaya göre; LMS, MMMT, ESS ve diğer uterin sarkomlar olarak gruplandırabiliriz.

Uterus sarkomların görülme sıklığının azlığından dolayı prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesi sınırlıdır. Geniş seriler oluşturulmadığı için her klinik çalışma grubunun kendi deneyimlerinin analizini yapması, hem çeşitli prognostik faktörlerin açıklanabilmesi, hem de tedavi sonuçlarının karşılaştırılarak değerlendirilebilmesi bakımından oldukça önemlidir. Bizde bu fikirden yola çıkarak kliniğimizde uterus sarkomu tanısıyla tedavi ve takipleri yapılan hastaların genel özelliklerini, prognostik faktörlerini, tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışma tasarladık.

Retrospektif çalışmamızın sonucunda nüks durumuna göre değerlendirdiğimizde; özellikle erken evrede olmak (evre I-II) hastalıksız sağkalım süresi açısından en önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Genel sağkalım yönünden analiz edilip değerlendirildiğinde; menopoz durumu, histopatolojik tür, mitoz sayısı, tümör boyutu, myometrial invazyon ve evre durumu genel sağkalım açısından prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Cerrahiye ek tedaviler açısından değerlendirildiğinde sağkalım açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Prognostik faktörlerin tam olarak belirlenmesi ve her alt grup için en uygun tedavi seçeneğinin ortaya çıkarılması açısından; yapılması gerekenin çok merkezli randomize çalışmalarla büyük hasta sayılarına ulaşılması ile mümkün olabileceği görüşündeyiz.

7. ÖZET

Uterus sarkomları, uterus malignitelerinin % 3-5'ini oluşturan heterojen bir gruptur. Histopatolojik olarak tümöral dokunun içerdiği elemanlar dikkate alınarak; Leiomyosarkom, Malign Mikst Müllerian Tümör ve Endometrial Stromal Sarkom olarak genel bir sınıflandırma yapılabilir.

Çalışmamızda amaçlanan, uterus sarkomu tanısı ile takip edilen hastalarda prognostik faktörlerin ve tedavi sonuçlarının sağkalım üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

1999-2008 yılları arasında uterus sarkomu tanısı ile kliniğimizde tedavisi ve takibi yapılan 41 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede hastalar yaş, patolojik tanı, menopoz durumu, mitoz sayısı, myometrial invazyon, evre, tümör boyutu ve uygulanan tedaviler yönünden karşılaştırıldı. İstatistiki değerlendirme için SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Survi analizleri için Kaplan-Meier Sağkalım istatistiği, Life tables ve Wilcoxon (Gehan) istatistiği kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

İncelenen 41 hastanın yaş ortalaması 52.24'tür. Hastaların %31.7'sine LMS, %34.1'ine MMT, %34.1'ine de ESS tanısı konmuştur. LMS olan olguların yaş ortalaması, diğer patoloji tip yaş ortalamalarından anlamlı olarak düşük bulundu ($p: 0.037$). Hastaların 20'sinde (%48.78) nüks saptanmış, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 23.29 ± 21.90 ay olarak saptandı. 41 hastanın 16'sı (%49) ölmüş, genel sağkalım süresi 73.00 ± 9.94 ay olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım açısından erken evre (evre I-II) olmak en etkili prognostik faktör olarak tespit edildi. Menopoz, histopatolojik tip, mitoz sayısı, tümör boyutu, myometrial invazyon ve evre durumunun genel sağkalım açısından etkili prognostik faktörler olduğu saptandı.

Uterus sarkomlarının düşük görülme sıklığı nedeniyle geniş hasta grupları oluşturulamadığı için her klinik çalışma grubunun kendi deneyimlerinin analizini yapması, hem çeşitli prognostik faktörlerin değerlendirilmesi hem de tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi bakımından oldukça önemlidir.

Anahtar sözcükler: Uterus sarkomu, prognostik faktörler, sağkalım analizi.

8. ABSTRACT

Uterine sarcomas are a heterogeneous group which constitutes 3-5% of uterin malignancies. Histopathologically, a general classification for sarcomas can be made by taking into consideration the contents of the tumoral tissue as LMS, MMMT and ESS.

The purpose of our study is to evaluate the effects of prognostic factors and treatment results on survival in patients followed uterine sarcoma.

In this study, 41 patients were evaluated retrospectively, who were diagnosed as uterine sarcoma, treated and followed in our clinic between 1999-2008. Patients outcomes were compared with respect to age, pathological diagnosis, menopause condition, number of mitosis, myometrial invasion, stage, dimension of tumor and types of treatment applied. We have used 'SPSS for Windows 15.0' statistic package programme for the statistical analysis of the study. For survival analysis Kaplan-Meier, life table analysis and Wilcoxon (Gehan) test were used. $P < 0.05$ was accepted to be for statistical significance (95% CI).

The average age of the 41 patients was 52.24. Among the patients, 31.7% were diagnosed as LMS, 34.1% as MMMT and 34.1% as ESS. Respectively the average age of the LMS patients was found to be significant lower than those of other pathological types ($p: 0.037$). In 20 of the patients (48.78%), reccurences were observed. Average disease free survival was found to be 23.29 ± 21.90 month. Among the 41 patients 16 (49%) were died and overall survival was determined as 73.00 ± 9.94 month. It has been seen that the most of the effective prognostic factor was early stage (stage I-II) for disease free survival. It was also determined that menopause, histopathological type, number of mitosis, tumor dimensions, myometrial invasion and stage were effective prognostic factors for overall survival.

Because of the low frequency of occurrence of uterine sarcomas, it is not easy to constitute large patients for a statistical study. For this reason, it is to important that each clinical study group should analyzed their own clinical

outcomes to establish their data base for evaluation of varies prognostic factors and treatment results.

Key words: Uterine sarcoma, prognostic factors, survival analysis

9. KAYNAKLAR

- 1) Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of Sarcomas of the uterus. J Natl Cancer Inst 1986; 76: 399-402.
- 2) Lurain JR, Piver MS. Uterin sarcomas : Clinical features and management In Coppleson M (ed) :Gynecologic oncology. 2nd ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992:827.
- 3) Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. Eur J Cancer 1991, 27: 1095-1099
- 4) Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol. 2004; 95(2): 412-3; author reply 413.
- 5) Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer. 1997; 33(6): 907-11.
- 6) Czesnin K, Wronkowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. Gynecol Oncol 1976; 6: 309-15.
- 7) Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1993;71(Suppl 4):1702-9.
- 8) Evans HL, Chawla SP, Simpson C, Finn KP. Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. Cancer 1988; 62 (10): 2239-47.
- 9) Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1985; 3 (9): 1240-5.
- 10) Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. J Surg Oncol 1988; 38 (4): 233-9.
- 11) van Nagell JR Jr, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion H. Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. Cancer 1986; 57 (8): 1451-4.
- 12) Peters WA, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. Gynecol Oncol 1989; 34 (3): 323-7.

- 13) Ayhan A, Tuncer ZS, Tanir M, Yuce K, Ayhan A. Uterine sarcoma: the Hacettepe hospital experience of 88 consecutive patients. *Eur J. Gynaecol Oncol* 1997;18(2):146-8.
- 14) Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(7): 590-4.
- 15) Gezer A, Altınok T, Uludağ S, Calay Z. Endometrial stromal sarcoma: Case report and review of the current literature. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 189-192.
- 16) Moskovic E, MacSweeney E, Law M, Price A. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. *Br J Radiol* 1993; 66(791): 1009-15.
- 17) Spanos WJ, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986; 57: 155-159.
- 18) Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer* 1989; 63: 935-938.
- 19) Ober WB. Uterine sarcomas: Histogenesis and taxonomy. *Ann N Y Acad Sci.* 1959; 75: 568–585.
- 20) DiSaia JP, Creasman WT. Sarcoma of the Uterus. DiSaia JP, Creasman WT (eds): *Clinical Gynecologic Oncology* 1993. Fourth ed, 194-209, St Lois, Missouri, Mosby year Book.
- 21) Clement PB, Scully RE. Pathology of Uterin Sarcomas. Coppleston M, Monaghan JM, Morrow CP, Tatterstal MHN (eds): *Gynecologic Oncology* 1992. Second ed. Vol 2, 803-826, New York, Churchill Livingstone.
- 22) *AJCC cancer staging manual.* Fifth ed. Philadelphia: Lippincoyy Williams and Wilkins; 1997.
- 23) FIGO stages-1988 revusion. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125-127.
- 24) Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterina sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204-8.
- 25) Williamson EO, Christopherson WM. Malignant mixed müllerian tumours of the uterus. *Cancer* 1972; 29: 585.

- 26) Meredith RF, Eisert DR, Kaka Z, Hodgson SE, Johnston GA, Boutselis JG. An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986; 58: 2003-2007.
- 27) Norris HJ, Taylor HB. Post-irradiation sarcomas of the uterus. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 689-694.
- 28) Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Constantino J, Bernstein L, Runowicz CD. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2758-2760.
- 29) Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: Lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 105-109.
- 30) Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Ogita S, Kawabe J, Okamura T. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: A comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001; 80:372-377.
- 31) Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94: 1713-1720
- 32) Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W, Astra-han M, Petrovich Z. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer*. 1990; 66(1): 35-9.
- 33) Vongtama V, Karlen JR, Piver SM, Tsukada Y, Moore RH. Treatment, results and prognostic factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *AJR Am J Roentgenol*. 1976; 126(1): 139-47.
- 34) Salazar OM, Bonfiglio TA, Patent SF, Keller BE, Remy JC, Macasaet M. Uterine sarcomas. Analysis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1978; 42: 1161-1170.
- 35) Belgrad R, Elbadawi N, Rubin P. Uterine sarcoma. *Radiology* 1975; 114: 181-8.
- 36) Tinkler SD, Cowi VJ. Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br J Radiol* 1993; 66: 998-1001.
- 37) Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, Keller BE, Feldstein M, Dunne M. Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42: 1152-1160.
- 38) Taylor HB, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcoma. *Arch Pathol* 1966; 82: 40.

- 39) Gudgeon DH. Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 96.
- 40) Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ(ed): *Blaustein's pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York: Springer Verlag. 1994: 487-528.
- 41) O'Connor DM, Norris HJ. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Hum Pathol* 1990; 21: 223.
- 42) Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis. *Hum Pathol* 1970; 1: 331.
- 43) Silverberg SG: Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 613.
- 44) Corscaden JA, Singh BP. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 77: 286.
- 45) Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 817-823.
- 46) Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460-469.
- 47) Norris HJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis: A clinical and pathologic study. *Cancer* 1975; 36: 2164-78.
- 48) Scharbenferg JC, Geary WL. Intravenous leiomyomatosis. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 909-14.
- 49) Abell MR, littler ER. Benign metastasising leiomyoma: Multiple lymph node metastases. *Cancer* 1975; 35: 2206.
- 50) Banner AS, Carrington CB, Emory WB. Efficacy of oophorectomy in lymph-angiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Eng J Med* 1981; 305: 204.
- 51) Tavassoli FA, Norris HJ. Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritoneal disseminata): A clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations. *Int J Gynec Pathol* 1982; 1: 59.

- 52) Kurman RJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epitheloid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear cell leiomyoma: a clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 1976; 37: 1833.
- 53) King ME, Dickersin GR, Scully RE. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 589.
- 54) Macaseat MA, Waxman M, Fruchter RG, Boyce J, Hong P, Nicastrì AD, Remy JC. Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 32.
- 55) DiSaia PJ, Morrow CP, Boronow R, Creasman W. Endometrial sarcoma: Lymphatic spread pattern. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:104.
- 56) McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 687-90.
- 57) Tavassoli FA, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VII. A clinicopathologic study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981; 5: 1-10.
- 58) Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathologic study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19: 755-766.
- 59) Hart WR, Yoonessi M. Endometrial stromatosis of the uterus. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 393.
- 60) Maluf F, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J. Endometrial stromal sarcoma: Objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 384-8.
- 61) Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P, Bourgain C, Amy JJ. Low grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 769-71.
- 62) John R. Glassburn, Luther W. Brady, Perry W. Grigsby. Uterine Sarcomas. *Principles and Practice of Radiation Oncology* 1997; Third Edition; p:1844-1849.
- 63) Parker WH, Fu YS, Berel JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 414-18.
- 64) Hornback NB, Omura G, Major FJ. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(1): 2127-2130.

- 65) Covens AL, Nisker JA, Chapman WB, Allen HH. Uterine sarcoma: An analysis of 74 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 370-4.
- 66) Uyar A, Gül T, Bakır Ç. Uterus sarkomlarının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2003; (30):Sayı 1-4, 115-114.
- 67) Perez CA, Askin F, Baglan RJ, Kao MS, Kraus FT, Perez BM, Williams CF, Weis D. Effects of irradiation on mixed mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979; 43(4): 1274-84.
- 68) Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G. Uterine sarcoma: Twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57: 1366-1373.
- 69) Yalman D, Ozsaran Z, Baltarli B, Demir O, Ozdemir N, Aras A. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas: a retrospective analysis of 46 patients. *Eur J Gynecol Oncol* 2008; 29(1): 46-51.
- 70) Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcoma stages I and II: an European Organisation for Research and treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study. *Eur J Cancer* 2008; 44(6): 808-18.
- 71) Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, Herzog TJ. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 536.e1-8.
- 72) Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 111(1): 82-8.
- 73) Hempling RE, Piver MS, Baker TR. Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18(4): 282-6.
- 74) Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, Zaino RJ. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52: 626-632.
- 75) Sutton GP, Blessing JA, Baret RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfomide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 556-9.

- 76) Tierney J. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft tissue sarcoma of adults. The Cochrane Database of Systemic Reviews. The Cochrane Library 1999; 2: 1-30
- 77) Muss HB, Bundy B, Disaia PJ, Homesley HD, Fowler WC, Creasman W, Yordan E. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 1648-1653.
- 78) Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 267-71.
- 79) Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD. Cisplatin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 18-20.
- 80) Sutton GP, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and Doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 226-9.
- 81) Smith HO, Blessing JA, Vicerollo L. Trimetrexate in the treatment of recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 140-4.
- 82) Miller DS, Blessing JA, Kilgore RC, Mannel R, Van Le L. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent or recurrent uterine leiomyosarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 355-7.
- 83) Svancarova L, Blay JY, Judson IR, Van Hoesel QG, Van Ooestrem AT, Le Cesne A, Keizer HS, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38: 556-9.
- 84) Hannigan EV. Treatment of advanced sarcoma with vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 224.
- 85) Pautier P, Genestie C, Fizazi K, Morice P. Cisplatin-based chemotherapy regimen (DECAV) for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 749-54.
- 86) Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Oil G, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 147-153.

- 87) Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1962-1966.
- 88) Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 309-12.
- 89) Van Rijswijk REN, Tognon E, Burger CW. The effect of chemotherapy on the different components of advanced carcinosarcomas of the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 52.
- 90) Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML. A phase II study of etoposide, cisplatin and doxorubicin chemotherapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 370.
- 91) Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 624-37.
- 92) Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Xiros N, Sykiotis C, Papachristodoulou A, Tountas N, Panayiotides J, Economopoulos T. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 299-303.
- 93) Katz L, Merino MJ, Sakamoto H, Schwartz PE. Endometrial stromal sarcoma: A clinicopathologic study of 11 cases with determination of estrogen and progesterone receptor levels in three tumors. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 87-97.
- 94) Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT, Peschel RE, Kapp DS, Merino M. Adjuvant therapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1986; 23(2): 212-21.
- 95) Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2758-60.
- 96) Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346: 1832-1833.
- 97) Lennart K, Lennart B, Ulf S, Bernard T. Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 339-342.

- 98) Arenas M, Rovirosa A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, Biete A. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol. Cancer* 2006; 16(2): 861-5.
- 99) Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, Ihara Y, Akamatsu N, Enomoto T. et al. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3): 1358-63.
- 100) Rha SE, Byun JY, Jung SE, Lee SL, Cho SM, Hwangs SS, Lee HG, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roengenol* 2003; 181: 1369-1374.
- 101) Atalar B, Okkan S, Meral G. Postoperative radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas: Long-term results and analysis of prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S, 2004: 9045.*
- 102) Kahanpaa KV, Wahlström T, Gröhn P, Heinonen E, Nieminen U, Widholm O. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 417-424.
- 103) Yüksel S, Töre G, Budaras A, Esen O. Uterus sarkomlarının klinikopatolojik özellikleri. *Tıp Fak Mecm* 1978; 41: 411-9
- 104) Psikuta MN, Gawrychowski K. Different types and different prognosisstudy of uterine sarcomas. *Eur J Gynecol Oncol* 1993; 14: 105-113.
- 105) Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Prognostik factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *Canser Res Clin Oncol.* 2008; 134(12): 1277-87.
- 106) Denschlag D, Masoud I, Stanimir G, Gilbert L. Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(1): 91-5.
- 107) Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* 2008; 111(1): 74-81.
- 108) Vardi JR and Tovell HM. Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study *Obstet Gynecol* 1980; 56: 428-434.
- 109) Yoney A, Eren B, Eskici S, Salman A, Unsal M. Retrospective analysis of 105 cases with uterine sarcoma. *Bull Cancer* 2008; 95(3): E10-7.

- 110) Akahira J, Tokunaga H, Toyoshima M, Takano T, Nagese S, Yoshinaga K, Tase T, et al. Prognese and prognostic factors of carsinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma. a comparison with uterine endometrial adenocarsinoma. *Oncology* 2006; 71(5-6): 333-40.
- 111) Dunton JC, Kelsten ML, Brooks SE, Viglione MJ, Carlson JA. Low grade stromal sarcoma: DNA flow cytometric analysis and estrogen progesterone receptor data. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 268-275.
- 112) Nola M, Babic D, Ilc J, Marusic M, Uzarevic B, Petroveckii M. Prognostic parameters for survival patients with malignant mesechymal tumours of the uterus. *Cancer* 1996; 78: 2543-50.
- 113) George P, Pejovic MH, Kramar A. Uterine sarcomas: Prognostic factors and treatment modalities-study on 209 patients. *Gnecol Oncol* 1986; 24: 58-67.
- 114) Nordal RR, Thorensen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: Incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-11.
- 115) Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, de la Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol.* 1999; 72(2): 232-7.
- 116) Bartsich EG, Bowe ET, Moore JG. Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 101-6.
- 117) Hart WR, Biliman JK. A reassesment of uterine neoplasms originally diagnosed as leiomyosarcomas. *Cancer* 1978; 41: 1902-1910.
- 118) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60-5.
- 119) Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 415-438.
- 120) Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982; 50: 2170-2182.
- 121) Wu TI, Hsu KH, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Tsai CS, Ho KC, Chao A, Chang TC, Lai CH. Prognostic factors and adjuvant herapy in uterine carsinosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 483-8.

- 122) Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, Pomel C, et al. Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynecol Oncol* 2003; 24: 237-40.
- 123) Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Potter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 739-48.
- 124) Podczaski ES, Woomer CA, Stewens CW, Manetta A, Larson JE, Zaino RJ, Mortel R. Management of malignant, mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 240-44.
- 125) Livi L, Andropoulou E, Shah N, Paia F, Brake P, Judson I, Harmer C. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1976 to 1988. *Clin Oncol* 2004; 16: 261-68.
- 126) Monk BJ, Solh S, Johnson MT, Montz FJ. Radical hysterectomy after pelvic irradiation in patients with high risk cervical cancer or uterin sarcoma: morbidity and outcome. *Eur J Gynecol Oncol* 1993; 14: 506-511.
- 127) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 845-850.
- 128) Rose PG, Boutselis JG, Sachs L. Adjuvant therapy for stage I uterine sarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 660-2.
- 129) Hannigan EV, Freedman RS, Rutledge FN. Adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 56-64.
- 130) Töre G, Topuz E, Bilge N. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of uterine sarcoma patients. *Eur J Gynecol Oncol* 1990; 11: 307-312.
- 131) Sutton GP, Blessing JA, Maneta A, Homesley H, McGuire W. Gynecologic oncology group studies with ifosfamide. *Semin Oncol* 1992; 19: 31-5.
- 132) Baker TR, Piver MS, Çağlar H, Piedmonte M. Propective trial of cisplatin, adriamycin, and dacarbazine in metastatik mixed mesodermal sarcomas of the uterus and ovary. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:246-250.
- 133) Piver SM, Shashikant BL, Patsner B. Cis-Diaminedichloroplatinum plus Dimethhyl-triazenoimidazole Carboxamide as second-and third-line chemotherapy for sarcomas of the female pelvis. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 371-5.