

Bölüm 31

UTERUS SARKOMLARI

Şahin YÜKSEK¹

Giriş

Uterin sarkomlar, düz kas ve bağ dokusu elemanlarından kaynaklanan ,malign jinekolojik tümörlerin yaklaşık %1'ini ve tüm uterus malignitelerinin yaklaşık %3-7'sini oluşturan oldukça nadir görülen, agresiv , sık metastaz yapabilen malign karakterli tümörlerdir. Uterus sarkomunun teşhisi zor olmaya devam etmektedir çünkü ortaya çıkan semptomlar spesifik değildir ve sıklıkla benign uterin miyomlarla karışabilir. Uterus sarkomlarının klinik görünümü spesifik değildir ve histolojik alt tipe bağlıdır. Klasik olarak, hızlı bir şekilde büyüme, vajinal kanamanın eşlik edebileceği büyük pelvik kitle, karın veya pelvik ağrı ile eşlik edebildiği non-spesifik semptomlar karşımıza çıkabiliyorlar. Ameliyat yapmadan uterus sarkomunu güvenilir bir şekilde teşhis edebilecek hiçbir görüntüleme yöntemi yoktur. Klinisyenler, uterin miyomu olan birçok kadından birinin malign uterin sarkomu olmadığını doğru bir şekilde nasıl ayırt edecekleri ve bir uterin miyomu durumunda gereksiz histerektomi veya laparotomi olmadan tanıyı nasıl koyacakları sorunuyla karşı karşıyadır. Bu hastalığın radikal tedavisine rağmen lokal nüksler ve uzak metastazlar sıktır; ayrıca, endometrium karsinomu ile karşılaştırıldığında, uterin sarkomun prognozu kötü kalır – evre I hastalık için beş yıllık sağkalım %50-70 ve daha yüksek evreler için %0-20'dir.Sarkomlar genellikle hematogen yayılırlar. Lenf nodu metastazları hastaların %10'unda görülürken nüksler daha çok lokal olarak pelvis veya vajinada daha sık olmak üzere uzak metastazlar da en çok akciğer parankiminde görülür

Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 sınıflamasına göre, uterin sarkomları köken aldığı dokuya göre iki kategoriye ayrılır: mezenkimal/mikst epitelyal tümörler ve mezenkimal tümörler. Mezenkimal tümörler, low grade Endometrial Stromal Sarkom(Low Grade ESS),High grade Endometrial Stromal Sarkom(High Grade ESS) olarak alt bölümlere ayrılan endometrial stromal sarkom ve farklılaşmamış

¹ Yandal As Dr,Jinekolojik Onkoloji, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kurum, sahindr81@gmail.com

uterin sarkom ile leiomyosarkom ve; Belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörü de mezenkimal tümör grubuna aittir. Karsinosarkom ve adenosarkom, mezenkimal/karışık epitelyal tümörler grubuna aittir . Uygun tedaviyi seçmek için bu uterin sarkomları histolojik tiplerine göre ayırt etmek önemlidir.

En yaygın sarkom, tüm uterin sarkom vakalarının %60-65'in oluşturduğu leiomyosarkom (uLMS), endometriyal stromal sarkom (ESS, %21 adenosarkomlar (AS, %5), yüksek dereceli farklılaşmamış sarkom (HGUS, %5) ve diğer nadir alt tipler (örn. alveolar veya embriyonal rabdomiyosarkom)

Tablo1 Uterin Sarkomlar

Uterin Sarkomun Tipi	İlişkili İmmünohistolojik Belirteçler
Leiomyosarkom	Ki67, p53, p16, SMA, ve h-caldesmon
Endometrial Stromal Sarkom	CD10
High-grade Andifferensiyel Sarkom	Ki67, p53, ve p16
Adenosarkom	CD10, +/- ER ve PR
Karsinosarkom (MMMT-Malign Mix Müllerian Tümör))	p53, WT1, SMA, desmin, myogenin, ve bcl-2

Leiomyosarkom

Tüm malign uterin tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini ve tüm uterin sarkomlarının 60-65'ini oluşturan en yaygın uterus sarkom türüdür . Prevalans, meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi alan kadınlar için daha yüksek bir risk ile yılda yaklaşık %0.3-0.4/100000 kadındır. Leiomyosarkom genellikle 50 yaşın üzerindeki kadınlarda teşhis edilir. Sarkomun yüzeyi tipik olarak pembe veya gridir, nekrotik veya hemorajik alanlar ve düzensiz kenarlar bulunur. Genellikle leiomyosarkomlar ≥ 10 cm'dir. Vakaların yaklaşık %66'sında sarkomun intramural, %20 submukozal, %10 subserozal olduğu ve sadece %5'inin uterusun serviksinde geliştiği saptanır . Leiomyosarkomların ana histolojik özellikleri sitolojik atipi, mitotik aktivite ve nekrotik bölgelerdir. Bu leiomyosarkomlar çoğunlukla iğsi/pleomorfik hücrelerden oluşur.

Leiomyosarkomların çoğu, ortalama görülme yaşı 60 olan ve 40 yaşın üzerindeki kadınlarda daha sık görülür. Belirti ve bulgular leiomyosarkom ile ortaya çıkanlara benzer ve anormal vajinal kanama (%56), hissedilebilir pelvik kitle (%54) ve pelvik ağrıyı (%22) içerir. Daha az sıklıkla hemoperitoneum (tümör rüptürüne bağlı) veya ekstra uterin uzatma veya metastazdan kaynaklanan semptomlar olarak ortaya çıkabilirler. Bunun yanı sıra, tahmin edilen bir leiomyosarkomun "hızlı büyümesi" şüpheli bir bulgu olarak kabul edilse de, ikincisinin tanımı tartışmalı

olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, benign leiomyomyosiz ve malign leiomyosarkoma arasındaki preoperatif ayırım, sadece klinik özelliklere dayanarak çok zordur. Menapoz sonrası kadınlarda hızlanmış tümör büyümesinin gözlemlendiği durumlarda yüksek klinik şüphe olsa da, birçok kadın bu geçerli değildir ve büyüme için seri gözlem mümkün değildir. . En yaygın leiomyosarkom tanısı için önemli olan histolojik kriterler şunlardır: nükleer atipi, artmış hücresellik, yüksek mitotik indeks ve koagülasyon nekrozunun coğrafi bölgeleri. Leiomyosarkom tanısını doğrulamak için en az 2 kriter gereklidir.

Tablo 2 FİGO 2009 Leimiosarkom ve Endometrial Sarkom Evrelemesi.

Evre	Tanım
I	Tümör uterusla sınırlı
IA	≤ 5 cm
IB	> 5 cm
II	Tümör, pelvis içinde uterusun dışına uzanıyor
IIA	Adneksiyal tutulum
IIB	Diğer pelvik organların tutulumu
III	Tümör pelvis dışına invazedir (sadece batına doğru çıkıntı yapmaz)
IIIA	Tümör Bir alanda
IIIB	Tümör Birden fazla alanda
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
IVA	Tümör mesanede ve/veya rektumda invaze
IVB	Uzak Metastaz

Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Düz Kas Tümörü

Belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörü (STUMP), nekroz, mitotik aktivite ve nükleer atipi gibi malignite özelliklerine sahip olabilen, ancak kesin bir leiomyosarkom tanısını engelleyen bir tümördür. Ayrıca, bu tümör leiomyom kriterlerini karşılamamaktadır, bu nedenle bu tümörün malign mi yoksa iyi huylu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır.

Bu tümörler genellikle iyi prognoza sahiptir, ancak bu hastalığı olan hastaların takip edilmesi önerilir

Table 3 Belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörleri (STUMP).

Patoloji Kriterleri

- Tipik bir leiomyomda tümör hücresi nekrozu
- ≥ 10 MF / 10 HPF ile belirsiz tipte nekroz veya belirgin yaygın atipi
- Sınırdaki mitotik sayımlarla birlikte belirgin yaygın veya fokal atipi
- Sınıflandırılması zor nekroz

Endometrial Stromal Sarkom

Endometrial stromal sarkomlar (ESS), morfolojik olarak proliferatif faz endometrial stromaya benzeyen hücrelerden oluşan mezenkimal neoplazmalardır. Düşük dereceli ESS, yüksek dereceli ESS uterin sarkom olarak sınıflandırılırlar.

Genellikle anormal vajinal kanama, pelvik ağrı ve dismenore ile başvururlar; ancak hastaların %25 kadarı asemptomatiktir. Veriler sınırlı olmakla birlikte, tamoksifen ve östrojen kullanımı arasında bir ilişki bildirilmiştir

İkinci en yaygın mezenkimal uterin sarkom düşük dereceli ESS'dir. Genellikle premenapozal olmak üzere 40-55 yaşındaki kadınlarda teşhis edilir. Makroskopik olarak endometrium ve miyometriumu infiltre eden yumuşak sarı nodüller görülebilir. Bu nodüller büyük ölçüde, endometrium, miyometriyum veya her ikisini de içeren düzensiz yapılar şeklindedir. Ana kitle sıklıkla, miyometrial damarları dolduran ve genişleten, sıklıkla parametrial damarlara ve lenfatiklere uzanan solucan benzeri tümör tıkaçları dahil, miyometriyumun değişen derecelerde invaze etmesiyle ilişkilidir. Mikroskopik olarak, endometrial stromal sarkomlar sadece hafif nükleer atipi sergiler. Mitotik aktivite tipik olarak 5 M/10 BBA'dır (5 Mitoz/10 Büyük büyütme alanı). Nekrotik ve hemorajik alanlar nadiren gözlemlenir. Mikroskopik olarak, tümör küçük nükleer atipi ile iyi farklılaşmış endometrial stromal hücrelerden oluşur ve proliferatif faz endometrial stromal hücrelere benzer. Bazıları literatürde, düşük dereceli ESS gelişimi ile geçmişte polikistik over sendromu, östrojen uyarımı, tamoksifen tedavisi ve pelvik radyasyon arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir.

Yüksek dereceli ESS, nadir görülen, malign bir endometrial stromal tümördür. Genellikle 28 ile 67 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülür. Makroskopik olarak tümör boyutu 9 cm'ye kadar ulaşabilir ve büyüme sıklıkla uterus dışındadır. Yüzeyde nekrotik ve hemorajik alanlar görülebilir. Mikroskopik olarak, tümör sıklıkla düşük dereceli iğsi hücre bileşenleri ile yüksek dereceli malign yuvarlak hücrelerden oluşur.

ESS, başvurudaki hastaların çoğuna karşılık gelen evre I hastalık için beş ve 10 yıllık sağkalım oranları %98 ve %89 olan, genellikle olumlu prognozlu, nispeten yavaş büyüyen bir lezyondur. Bununla birlikte, sonuç büyük ölçüde başvuru sırasındaki tümörün boyutuna bağlıdır ve evre sağkalım için en önemli gösterge gibi görünmektedir. Evre II ve III için beş yıllık sağkalım önemli ölçüde sırasıyla %65 ve %50'ye düşer . ESS ayrıca evre I hastalığı olan hastalarda bile geç nükslerle (hastaların %14-60'ı) karakterize edilir . Bu nedenle uzun süreli takip zorunludur. ESS Evreleme Lemiosarkom gibi evrenir.

Adenosarkom

Epitelyal bileşeni benign veya atipik, mezenkimal bileşeni malign olan bir tümördür. Tümörün en az %25'i yüksek dereceli sarkomatöz bileşen içerdiğinde, sarkomatöz aşırı büyüme ile adenosarkom olarak sınıflandırılır. Genellikle adenosarkom, Müller adenosarkomu olarak da adlandırılabilir. . Esas olarak postmenapozal kadınların uterusunda, aynı zamanda adolesanlarda ve genç erişkinlerde ve ekstrauterin bölgelerde ortaya çıkar . En yaygın olarak, adenosarkomlar alt uterin segment dahil olmak üzere endometriumdaki kaynaklanır, ancak nadiren endoservikste ve miyometriyum içinde, muhtemelen adenomyomdan kaynaklanan tümörler ortaya çıkar. Nadiren, adenosarkomların uterus dışında bir yeri vardır ve over , pelvik dokular veya bağırsak serosunu içerir. En sık başvuru semptomu anormal vajinal kanamadır ancak bazı hastalarda pelvik ağrı, karında kitle veya vajinal akıntı mevcut olabilir. Bu tümörler tipik olarak polipoiddir ve uterusun tüm boşluğunu doldurabilir. Sarkomatöz aşırı büyüme varsa, miyometriyal invazyon olma olasılığı daha yüksektir ve tümörler etli, hemorajik ve nekrotik kesim yüzeyi ile daha büyük olma eğilimindedir . Tablo 4 adenosarkomun evrelemesi FİGO 2009'agöre evrelemsi göstermektedir.

Tablo 4 FIGO 2009 Adenosarkomas Evrelemesi

Evre Tanım	
I	Tümör uterusla sınırlı
IA	Tümör endometrium/endoserviks ile sınırlı, myometrial invazyon yok
IB	Miyometriumun % 50'ine eşit veya daha az invazyonu
IC	Myometriumun %50'den fazla invazyonu
II	Tümör pelvisin içinde fakat uterus dışına invaze
IIA	Adnexiel tutulum
IIB	Tümör ekstrauterin pelvik organlara yayılımı
III	Tümör pelvis dışına yayılımı
IIIA	Sadece Bir alanda yayılım
IIIB	Birden fazla alanda yayılım
IIIC	Pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu
IV	
IVA	Tümör mesane/rektum tutulumu
IVB	Uzak metastaz

Karsinosarkom

Bu tümör yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatöz elementlerden oluşur. Patoloğlar artık karsinosarkomların (karma malign Müller tümörü olarak da bilinir) uterus sarkomları değil metaplastik karsinomlar olduğuna inanırlar; ancak normalde endometriyal karsinom için yaygın olmayan agresif büyüme nedeniyle karsinosarkomlar 2014 Dünya Sağlık Birliği sınıflamasında ayrı mikst epitelyal ve mezenkimal tümör olarak gruplandırılmıştır . Genellikle karsinosarkom kadınlarda 70'li yaşlarda gelişir. Bu tümörler tüm uterus malignitelerinin %5'inden azını oluşturur. Adenosarkom vakasında olduğu gibi, anamnezdeki tamoksifen tedavisi, uzun süreli östrojen kullanımı, 10-20 yıl önce pelvik radyasyon gibi faktörler karsinosarkom riskini artırır. Makroskopik olarak tümör, tüm uterus boşluğunu dolduran ve sıklıkla servikal os boyunca çıkıntı yapan büyük, yumuşak ve polipoid bir kitle gibi görünür. Karsinosarkom sıklıkla miyometriyuma ve hatta bazen uterus serviksine doğru büyür.Karsinosarkomlar endometrium kanseri gibi evrelenir

Teşhis

Şu anda, uterus LMS'sini preoperatif olarak güvenilir bir şekilde teşhis edebilecek hiçbir laboratuvar testi veya görüntüleme çalışması yoktur. Bazı hastalarda laktat dehidrojenaz (LDH) ve/veya CA125 seviyeleri yükselmiş olsa da, bu belirteçler

spesifik değildir ve malignitenin güvenilir bir öngörücüsü olarak kullanımlarına ilişkin veriler eksiktir. Bir ofis veya ameliyat ortamında endometriyal örnekleme patolojik bir tanıya neden olabilir; bununla birlikte, negatif bir biyopsi, tam histerektomi örneği incelenene kadar tanıyı engellemez.

Günümüzde pelvik ultrason muayenesinin ardından manyetik rezonans görüntülemenin uterus sarkomu için en iyi görüntüleme stratejisi olduğu düşünülmektedir. Uterus kitlesinin sonografik değerlendirmesi sarkomu düşündüren özellikleri belirleyebilir: karışık ekojenik ve zayıf ekojenik kısımlar, merkezi nekroz ve düzensiz damar dağılımının renkli Doppler bulguları, ancak bu bulguların çoğu iyi huylu leiomyomlarda da ortaya çıkabilir (Hem leiomyom hem de sarkom uterusu oldukça aynı görünür: her ikisi de uterus içinde fokal kitleler oluşturur ve her iki durumda da santral nekroz görülebilir.)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), uterustan kaynaklanan kitleleri karakterize etmek için en uygun görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir . Bazı karmaşık özellikler klinik şüphe uyandırsa da, bir leiomyosarkomu karmaşık bir görünüme sahip bir leiomyomdan kesin olarak ayırt etmek zor olmaya devam etmektedir. Benign hastalık için histerektomi veya olası eksik rezeksiyon (miyomektomi veya supraservikal histerektomi gibi) sonrasında gizli hastalığın teşhis edildiği hastalarda, pelvik MRG rezidüel hastalığı değerlendirmek için faydalı olabilir.

Bir tanı konulduktan sonra, potansiyel hastalık yayılımını değerlendirmek için göğüs, karın ve pelvisin BT ile görüntülenmesi yoluyla değerlendirme yapılması uygun bir yöntemdir. PET/CT, potansiyel uzak metastaz alanlarını vurgulamak için de kullanılabilir.

Araştırmaların çoğunda, hem uterin leiomyomların hem de LMS'nin hızla büyüme eğilimine sahip olduğunu ve ne tümör boyutunun ne de önceden var olan bir uterus kütleindeki artışın mutlaka malignite için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Epitelyal endometriyal karsinomdan hemen her zaman anormal uterin veya postmenopozal kanama için endometriyal biyopsi (EB) veya dilatasyon küretaj (D&C) ile >%90-95 hassasiyetle saptanabilirken bir uterin sarkomu güvenilir bir şekilde teşhis etmek için preoperatif tanı testleri yoktur. Bununla birlikte, endometriyal biyopsi veya küretaj, vakaların önemli bir kısmında uterus LMS'sini tespit edebilir (Tablo 5). Retrospektif bir çalışma, preoperatif endometriyal örnekleme yapılan uterin sarkomlu 72 kadını tanımladı; %86'sında (62/72) invaziv bir tümör doğru teşhis edildi ve %64'ünde (46/72) doğru histolojik tanı öngörüldü . İlginç bir şekilde, ameliyat öncesi örnekleme ile invaziv bir kanserin saptanma oranı, sarkomlar ve epitelyal tümörler arasında istatistiksel olarak farklı değildi

(%86'ya karşı %84, $p = 0.76$) ve örnekleme yöntemine göre farklılık göstermedi (EB'ye karşı D&C, $p = 0.84$). Bu nedenle endometriyal örnekleme, LMS ve ESS'un endometriyumunu kapsadığında önemli güvenilirlikle uterus LMS'sini ve ESS tespit edebilir ve uterus dokusu ekstraksiyonu düşünüldüğünde histerektomiden önce şiddetle tavsiye edilir.

Tablo5 Lemiosarkom (uLMS) Preoperatif Tanı Yöntemlerinin Etkinliği

Metod	Sub-metod	Sensitivite/Spesifite	Sayı	Çalışma
Endometrial örnekleme	D&C	86%/67%	72	Bansal et al. [17]
	EB	52%/35%	68	Hinchcliff et al. [20]
MRI	MRI	94%/96%	8	Lin et al. [19]
	Kontrastlı MR	100%/93%	10	Goto et al. [21]
PET-CT		100%/NR	5	Umesaki et al. [22]

Açıklama: D&C = dilatasyon ve kürtaj; EB = endometriyal biyopsi; MRI = manyetik rezonans görüntüleme; PET = pozitron emisyon tomografisi.

Florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi/(PET-CT), leiomyomlar ve uterus sarkomları arasında ayırım yapmak için kullanışlı görünmemektedir. Florodeoksiglukoz alımı genellikle sarkomlarda yüksek ve leiomyomlarda düşük iken, düşük malignite veya küçük sarkomların bu tip görüntülemelerde bulunma olasılığı daha düşüktür. Ayrıca, alım bireysel tümörlere göre değişir. Bilgisayarlı tomografi (BT), leiomyomlar ve uterus sarkomları arasında güvenilir bir ayırım yapmaz, ancak BT, lenf nodu görüntüleme ve evreleme için MRG'den daha iyi bir görüntüleme yöntemidir. Anormal uterin kanaması olan kadınlarda semptomlara neden olan diğer durumları dışlamak önemlidir, bu nedenle endometriyal biyopsi, endometriyal hiperplazi veya karsinomun dışlanması için iyi bir seçim olacaktır. Endometriyal örnekleme duyarlılığı, leiomyosarkom tanısı için yaklaşık %35 ve endometriyal stromal sarkom için yaklaşık %25'tir, çünkü lezyonlar daha sıklıkla myometriumdadır. Pelvik ultrason veya laparoskopi kılavuzluğunda uterus kitlesinin minimal invaziv iğne biyopsisi önerilmez.

Bu yöntemin sınırlamaları, sarkomun doğru teşhisi için birden fazla bölgeden örnek alınmasını gerektirmesi ve prosedürün periton boşluğu içindeki malign hücreleri dökebilmesidir. Üç ay boyunca uterus kitlesinin hızlı büyümesi veya menapozda kadınlarda uterus kitlesinin büyümesi, uterus sarkomu şüphesini arttırmalıdır. Spesifik semptomların olmaması nedeniyle, hastalık genellikle ancak ameliyattan sonra uterus örneğinin incelenmesinden sonra veya hastalık zaten yaygın olduğunda ve nefes darlığı (akciğerlerdeki sarkomun uzak metastazına bağlı olarak) gibi ikincil semptomlar ortaya çıktığında teşhis edilir.

Tedavi

En güvenli terapötik stratejiyi belirlemek için uterus tümörlerinin karakterizasyonu için preoperatif tanı esastır. Laparoskopik müdahale, morselasyon, miyomektomi ve uterin arter embolizasyonu dahil olmak üzere minimal invaziv teknikler, uterus leiomyomunun tedavisi için geliştirilmiştir ve yayılmayı önlemek için uterus sarkomunun tedavisi için uygun değildir. Retrospektif analizde, morselasyon uygulanan LMS'li kadınların, total abdominal histerektomi uygulanan hastalara kıyasla, tekrarlayan hastalık riskinin neredeyse üç kat arttığı ve hastalığın yayılması açısından daha kötü genel sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle uterin sarkom ön tanısı olan hastalarda tümörün uterusu sınırlı olup olmadığını veya hastalık yayılımının görülüp görülmediğini değerlendirmek için operasyon öncesi BT, MR veya PET çekilmesi önemlidir. Uterus sarkomunun standart tedavisi ***blok halinde total abdominal histerektomidir (TAH)***, ve bilateral salpingo-ooferektomi. Pelvik ve para-aortik lenfadenektomi rutin olarak endike değildir. Lenfatik yayılma insidansı Erken evre uterin LMS'de sadece %3 Ancak lenf düğümü tutulum sıklıkla ilerlemiş hastalıkta mevcuttur. ESS'de %10'a kadar nodal metastaz gösteren çeşitli lenf nodu tutulumu oranları bildirilmiştir. Açıkça etkilenmiş veya büyümüş lenf nodlarının çıkarılması yaygın olarak kabul edilen bir prosedür olsa da, rutin evreleme prosedürü olarak sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi hala tartışılmakta ve birçok yazar tarafından önerilmemektedir. Erken evre LMS'si olan premenapozal hastalarda overlerin korunması düşünülebilir. Hasta üreme çağındaki bir kadınsa veya erken evre sarkom için overlerin korunması düşünülebilir. Uterin sarkomu histerektomiden sonra teşhis edilirse ve özellikle uterus morselasyon ile parçalanmışsa veya serviks veya overle kalmışsa, ekstrauterin hastalığı saptamak için patolojik bir inceleme ve görüntüleme çalışmasından sonra ek cerrahi düşünülmelidir. Uterus sarkomu endometrium biyopsisi veya miyomektomi ile teşhis edilirse, bir görüntüleme çalışması yoluyla hastalığın yayılımını değerlendikten sonra ek cerrahi önerilmelidir. Daha sonra standart cerrahi tedavi TAH+bilateral salpingo-ooferektomi ve metastatik lezyonların olanlarda bu metastatik lezyonların çıkarılmasını içerir. Tümör evresi, hastalık yayılımının değerlendirilmesini sağlayan en önemli prognostik faktördür.

Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (NCCN) Kılavuzlarına Göre Adjuvan Tedavi, Nüks ve Metastatik Hastalık Tedavisi

Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom

Evre I düşük dereceli ESS'li hastalarda bilateral salpingo-oofektomili veya salpingo-oofektomisiz total histerektomiden sonra herhangi bir semptom olmadığında, takip veya hormonal tedavi önerilir ve adjuvan tedavi düşünülmemelidir. Evre II-IVA LG ESS hastaları için tedavi seçenekleri ışın tedavisi (EBRT) ve hormon tedavisidir. Evre IVB hastalığı olan hastalarda hormonal tedaviye ek tedavi olarak palyatif EBRT reçete edilebilir.

Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom, Leiomyosarkom ve Andiferansiye Uterus Sarkomu

Adjuvan tedavinin hastalık tedavisindeki faydası hala belirsizliğini koruyor, ancak bu tedavi genellikle hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle veriliyor. Tam rezeksiyon cerrahisi sonrası evre I LMS, HG ESS (Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom) ve AUS (Andiferansiye Uterin Sarkom) olan hastalarda tedavi seçenekleri takip, sistemik tedavi ve hormonal tedavidir. Tam rezeksiyon cerrahisi sonrası evre II-IVA LMS, HGESS ve UUS olan hastalarda adjuvan sistemik tedavi ve/veya EBRT düşünülmelidir. Evre IVB veya metastatik hastalığı olan hastalarda sistemik tedavi veya palyatif EBRT düşünülmelidir. Radyoterapi, lokal nükslerin kontrol edilmesinde faydalı olabilir ve doksorubisin veya docetaxel/gemsitabin ile kemoterapi artık %27 ila %36 arasında değişen yanıt oranları ile ileri veya tekrarlayan hastalık için kullanılmaktadır.

Bazı hastalar hormonal tedaviye yanıt verebilir. Özellikle progesteron reseptörü (PR) ile estrogen reseptörü (ER) pozitif olan ESS hormon tedavisinden yarar görebilir. Ancak overi alınmayan hastalarda hormonoterapi nüks riskini artırabilir. Tekrarlayan ESS tedavisi, önceki endokrin tedaviye bağlıdır. Önceden herhangi bir endokrin tedavisi görmemiş tekrarlayan hastalarda MPA (Medroksiprogesteron asetat) ve AI (Aromataz inhibitörleri) gibi endokrin ajanlar birincil tedavidir. Endokrin tedavisi sonrasında veya sırasında tekrarlayan ESS'li hastalarda sitotoksik kemoterapi ilk tercihtir. Kemoterapi ajanları arasında gemsitabin bulunur artı dosetaksel ve doksorubisin ile tedavi kombinasyonları yapılabilir.

Tedavi Sonrası Takip

Uterus sarkomu tedavisi sonrası hasta takibi önerilir. Tedaviden sonraki ilk 2-3 yıl içinde 3-4 ayda bir ve daha sonra 6-12 ayda bir (tedaviden sonraki beşinci yıla kadar) rektovajinal muayene önerilir. Ziyaret sırasında hastaya tedaviden sonraki ilk üç yılda 3-6 ayda bir ve daha sonra iki yıl boyunca 6-12 ayda bir göğüs/karın/

pelvik BT yapılmalıdır. Hastalara ayrıca olası nüks semptomlarını nasıl tanıyacakları da öğretilmelidir. Vajinadan, mesaneden veya anüsten kanama, iştahsızlık, kilo kaybı, pelviste, karında, kalçalarda veya sırtta ağrı, nefes darlığı, bacaklarda ödem - tüm bu semptomlar muhtemelen tekrarlamının işareti olabilir, bu nedenle hasta, ayarlanmış bir görüşmeyi beklemeden acilen doktora gitmelidir.

Metastatik Hastalık veya Hastalık Nüksü edavisi

Hastalık vajinada veya pelviste nüksettiğinde ve görüntüleme modaliteleri uzak metastatik hastalık göstermediğinde, lokal olarak tekrarlayan uterin sarkomun tedavisi, önceki RT'nin varlığı veya yokluğu ile belirlenir. Daha önce RT almamış hasta için, tümöre yönelik intraoperatif RT ve preopratif sistemik tedavi olsun veya olmasın nükseden hastalığın rezeksiyonu önerilir. Rezidüel hastalık için brakiterapi ve sistemik tedavi ile birlikte (veya olmadan) EBRT düşünülebilir. Veya ameliyat yerine bu tür hasta, brakiterapi ve sistemik tedavi ile birlikte veya bunlar olmadan EBRT ile tedavi edilebilir. Kadında daha önce RT öyküsü varsa, tedavi seçenekleri şunlardır: 1) intraoperatif RT ile veya bunlar olmadan nükseden hastalığın rezeksiyonu ve cerrahi sonrası sistemik tedavi; 2) sadece sistemik bir tedavi; veya 3) yeniden ışınlama ve/veya brakiterapi.

Rezektabl izole metastazı olan hastalar için cerrahi rezeksiyon veya radyofrekans ablasyon veya stereotaktik vücut radyoterapisi gibi diğer ablatif tedavi uygulanmalıdır; ameliyattan sonra sistemik tedavi veya EBRT düşünülmelidir. İzole metastazlar rezeke edilemiyorsa sistemik tedavi verilmeli ve yanıt alınırsa operasyonla ilgili düşünülmeli veya bu tür hastalarda EBRT veya ablatif tedavi gibi lokal tedavi uygulanmalıdır.

Hastanın yaygın hastalığı varsa, palyatif EBRT ile veya onsuz sistemik tedavi veya en iyi destekleyici bakım önerilir.

Karsinosarkom Tedavisi

WHO'nun kadın üreme organları tümörleri sınıflandırması, karsinosarkomları ayrı bir sarkom grubu olarak sınıflandırmasına rağmen, karsinosarkomlar, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) uterus neoplazmı tedavi kılavuzlarına ve tedavisine göre yüksek riskli malign epitelyal tümörler bölümünde yer almaktadır. Bu malign tümörler için yönergeleri izlemeniz önerilir. Bu tümörler için birincil tedavi, bilateral salpingo-oofektomi ile birlikte total abdominal histerektomi, sitoloji için peritoneal lavaj, omental ve peritoneal biyopsileri; maksimal tümör debulking ile ilgili olarak, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi de düşünülmelidir. Adjuvan tedavi kişiye özeldir. Myometriuma invazyonu olmayan evre IA hastalığı olan hastalar için üç tedavi seçeneği vardır: (1) vajinal brakiterapi ile birlikte

veya onsuз kemoterapi, (2) histerektomiden sonra histolojik numunede rezidüel seröz veya berrak hücreli karsinom yoksa gözlem veya (3) vajinal brakiterapi ile birlikte veya tek başına EBRT. Hastalığın daha yüksek evrelerinde olan diğer tüm hastalar için, tek başına veya tümöre yönelik RT ile birlikte sistemik tedavi ile tedavi önerilir.

Adenosarkom Tedavisi

Birincil tedavi açık abdominal histerektomiyi içerir, ancak bu tip sarkom için bilateral adneksiektomi ve pelvik ve paraaortik lenfadenektominin gerekli olup olmadığı açık değildir. Adenosarkomda adjuvan sistemik tedavi ve radyoterapinin kullanımı da belirsizliğini koruyor, çünkü bu tür sarkom için bu tedavinin yararını gösteren çalışma eksikliği var. Rezidüel hastalık veya metastatik hastalık için, metastazlar rezektabl olduğunda cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Ameliyattan sonra kalan rezeke edilemeyen metastazlar veya izole metastazlar palyatif RT ile tedavi edilmelidir. Bireysel çalışmaların sonuçları dışında, adenosarkom nüksünün tedavisi için onaylanmış optimal sistemik tedavi rejimleri yoktur.

Prognoz

Leiomyosarkom

Tümör evresi, sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II için beş yıllık sağkalım oranı %70'ten %40'a dalgalanır, genel sağkalım %41'dir ve tekrarlama oranı yaklaşık %53-71'dir. İlk nüksler hastaların %40'ında akciğerlerde ve sadece %13'ünde pelvisteydi. Boyut da bu yumuşak doku tümörleri için önemli bir prognostik faktördür. Çapı 5 cm'den küçük olan tümörler daha iyi hayatta kalma oranları sağlar. Uterusla sınırlı kalsalar ve erken evrede teşhis edilseler bile kötü prognozla ilişkilidirler.

Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom

Bu tip sarkomun genel prognozu oldukça olumludur. Evre I hastalık için 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90 ve evre III-IV için %50'dir

Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom

Düşük dereceli ESS ile yüksek dereceli ESS karşılaştırıldığında, yüksek dereceli ESS hastalığında nüks genellikle daha erken ve daha sık görülür. Çoğunlukla nüks bir yıldan daha kısa sürede ortaya çıkar, bu nedenle daha büyük bir ölümcül prognoz riski vardır. Sağkalım oranı prognozu, düşük dereceli ESS durumundan daha kötüdür, ancak farklılaşmamış uterin sarkomdan daha iyidir.

Andifferansiye(Farklılaşmamış) Uterin Sarkomu

Vakaların yaklaşık %60'ında bu tip sarkom evre III veya evre IV'te bulunur. Hayatta kalma prognozu kötüdür, çünkü evre I hastalık doğrulansa bile hasta genellikle sadece iki yıl yaşar. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre bu sarkom sadece uterusu izole edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı %70 civarındadır; hastalık yakındaki dokulara ve lenf nodlarına yayıldığında - %43 ve uzak metastazlar olduğunda, 5 yıllık sağkalım oranı sadece yaklaşık %23'tür.

Adenosarkom

Sarkomatöz aşırı büyüme veya miyometriyuma invazyon gözlemlendiğinde nüks ve metastatik hastalık riski artar. Uterin adenosarkomlar tüm vakaların %30-40'ında tekrarlar ve en sık tekrarlamaya yeri vajinadır . Erken evre bir hastalık için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %79 ve evre III için %48'dir .

Karsinosarkom

Hastalığın ilerlemesi, miyometriyuma invazyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Metastazlar için en yaygın yer akciğerler ve peritondur. Karsinosarkomlu hastalar için toplam 5 yıllık sağkalım %33-39 ve sadece uterusu lokalize olan evre I hastalık için %59-65'tir .

SONUÇLAR

1. Uterus sarkomları, uterusun düz kaslarından ve bağ dokusu elemanlarından gelişen oldukça kötü huylu tümörlerdir. Tüm malign jinekolojik tümörlerin %1'ini ve uterusun tüm malign tümörlerinin yaklaşık %3-7'sini oluştururlar.
2. Uterus sarkomları genellikle 50 ila 70 yaşları arasındaki menapoz sonrası kadınlarda teşhis edilir; En sık görülen uterus sarkomu leiomyosarkomdur.
3. Hastalığın spesifik semptomları yoktur, sadece üç aylık bir süre içinde hızla büyüyen bir miyom; Menapozda uterusu büyüyen bir miyomu sarkom şüphesini artırabilir.
4. Uterus sarkomunun ameliyat öncesi teşhisi zor olmaya devam etmektedir; görüntüleme yöntemleri, benign miyomları malign sarkomlardan henüz güvenilir bir şekilde ayırt edemez.
5. Ameliyat sırasında rahim bütünlüğünün bozulmaması ve çıkarılabilir tümörün özel bir torba içinde morsele edilmesi hastalığın karın boşluğunda yayılmasını önlemek için önemlidir.
6. Uterus sarkomunun standart cerrahi tedavisi **blok** halinde total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooferektomidir.
7. Uterus sarkomunun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra, hastanın daha fazla araştırılması ve tedavisi multidisipliner bir bakım gerektirir (kadın doğum

uzmanı jinekolog, onkolog jinekolog, onkolog kemoterapi uzmanı ve radyologdan oluşur).

KAYNAKLAR

1. Bužinskienė D, Mikėnas S, Drašutienė G, Mongirdas M. Uterine sarcoma: a clinical case and a literature review. *Acta Med Litu.* 2018;25(4):206-218. doi:10.6001/actamedica.v25i4.3931
2. Desar IME, Ottevanger PB, Benson C, van der Graaf WTA. Systemic treatment in adult uterine sarcomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Feb;122:10-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.009. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29458779.
3. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):562-572. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244960.
4. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol.* 2017 Apr;145(1):208-216. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.019. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28209496.
5. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):131-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.023. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19853898.
6. Santos P, Cunha TM. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol.* 2015 Jan-Feb;21(1):4-9. doi: 10.5152/dir.2014.14053. PMID: 25347940; PMCID: PMC4463355.
7. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):131-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.023. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19853898.
8. El-Khalifaoui K, du Bois A, Heitz F, Kurzeder C, Sehouli J, Harter P. Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2014 Jan;6(1):21-8. doi: 10.1177/1758834013513314. PMID: 24381658; PMCID: PMC3866995.
9. Arend RC, Toboni MD, Montgomery AM, Burger RA, Olawaiye AB, Monk BJ, Herzog TJ. Systemic Treatment of Metastatic/Recurrent Uterine Leiomyosarcoma: A Changing Paradigm. *Oncologist.* 2018 Dec;23(12):1533-1545. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0095. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30139839; PMCID: PMC6292548.