



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**UTERUS SARKOMLARININ GÜNCEL LİTERATÜRE GÖRE
YENİDEN HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**UTERUS SARKOMLARININ GÜNCEL LİTERATÜRE GÖRE
YENİDEN HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA

Etik Kurul Onay Tarihi ve Sıra No: 26/12/2018 -2018/370

2019

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa:

ÖNSÖZ.....	<i>iv</i>
TEŞEKKÜR.....	<i>v</i>
KISALTMALAR DİZİNİ.....	<i>vi</i>
TABLOLAR DİZİNİ	<i>vii</i>
RESİMLER DİZİNİ.....	<i>viii</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	71
7. ÖZET.....	73
8. SUMMARY.....	74
9. EK.....	75
10. KAYNAKÇA.....	76

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın kuruluşundan itibaren 25 yıllık geçmişine canlı tanıklık etmiş ilk asistanı olarak, bu tez çalışmasının serüveni bana Sevgili Seda ile derin bir bağ kazandırdı. Kendisine bu süreçte kılavuzluk etmeye çalışırken, kendi uzmanlık tezimi yaparken duyduğum heyecanı tekrar yaşadım. Genç bir akademisyen adayıyla daha bir tez çalışmasını kotarıırken, bilimsel çalışmalarımda kazandığım deneyimlerimi paylaşmaktan büyük mutluluk duydum.

Bu tez çalışmasında, konu olarak uterus sarkomlarını seçmemizin nedeni, rutin çalışmalarımız sırasında ender karşılaştığımız, bazen frozen sırasında bize sürpriz yapabilen bu vakalarla ilgili bilgilerimizi güncellemek, deneyimimizi arttırmak ve bu tümör grubunda bilimsel çalışma prensiplerini kullanarak elde ettiğimiz veriler ışığında, histopatolojik değerlendirme raporlarımızda bölüm içi standardizasyona katkı sağlamaktır.

Anabilim Dalımıza ve genç meslektaşlarımıza çalışmalarında yararlı olması dileğiyle,

Dr. Seda Duman Öztürk'e özverili ve disiplinli çalışmaları için teşekkür ediyor; meslek yaşamında engin başarılar diliyorum.

Sevgi ve saygılarımla...

Prof. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA

Tez Danışmanı

Ekim. 2019, Kocaeli

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan, beni destekleyen,
Anabilim Dalı Başkanımız, aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam,
Prof. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'ya ve
bu sürede bana bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimimde büyük
katkısı olan tüm değerli hocalarıma;
birlikte çalışmaktan her daim mutluluk duyduğum ve keyif aldığım tüm asistan
arkadaşlarıma;
tüm Patoloji Bölümü Laboratuvarı teknisyen ve sekreter personeline;
bugüne gelmemdeki en büyük emeğin sahibi biricik annem ve canım ablama,
varlığıyla beni her zaman mutlu eden, en büyük destekçim, sevgili eşim
Dr. Aykut Öztürk'e ve tüm aileme teşekkür ederim.
En güzel teşekkür ise henüz varlığını hissettiğim, tezimle birlikte büyümeyi tercih
eden canım kızıma...*

Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK

Kocaeli, 2019

KISALTMALAR DİZİNİ

AR: Androjen reseptörü ; **ER:** Östrojen reseptörü ; **PR:** Progesteron reseptörü

AUS: Andiferansiye Uterin Sarkom

AS: Adenosarkom

BBA: Büyük Büyütme Alanı

DDESS: Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESN: Endometrial Stromal Nodül

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

FISH: Floresan İn-Situ Hibridizasyon

HDAC 8: Histon Deasetilaz 8

KT: Kemoterapi

LMS: Leiomyosarkom

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu

LVI: Lenfovasküler invazyon

MMMT: Malign Mikst Müllerian Tümör

MF: Mitotik Figür

RT: Radyoterapi

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

STUMP: Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü

YDESS: Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom

TABLolar DİZİNİ

Sayfa:

Tablo 1.	Uterus sarkomlarının 2009 FIGO evrelemesi.	22
Tablo 2a.	Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre yaş ortalamaları ve yaş aralıkları.	26
Tablo 2b.	Olgularımızın histopatolojik tanılarının 50 yaşa göre dağılımları.	27
Tablo 2c.	Olgularımızın histopatolojik tanılarının yaş dekadlarına göre dağılımı.	28
Tablo 3.	Olguların histopatolojik tanılarına göre tümör çapları.	29
Tablo 4.	Olguların tanılarına göre mitotik indeks dağılımları.	30
Tablo 5.	Olguların tanılarına göre nekroz durumları.	31
Tablo 6.	Olguların tanılarına göre myometrium tutulumları.	33
Tablo 7.	Olguların tanılarına göre serviks uteri tutulumları.	34
Tablo 8.	Olguların tanılarına göre over tutulumları.	36
Tablo 9.	Olguların tanılarına göre omentum tutulumları.	37
Tablo 10.	Olguların tanılarına göre LVİ durumları.	38
Tablo 11.	Olguların tanılarına göre lenf nodu metastazı durumları.	39
Tablo 12.	Olguların nüks ve prognozları arasındaki ilişki.	40
Tablo 13.	Olguların tanılarına göre evreleri.	41
Tablo 14.	Tümörlerin mitotik aktivitesi ile prognozu arasındaki ilişki.	44
Tablo 15.	Tümörlerin myometrial invazyon derinliği ile prognozu arasındaki ilişki.	44
Tablo 16.	Olguların uzak organ metastazları ile prognozları arasındaki ilişki.	45
Tablo 17.	Olguların tanılarına göre h-kaldesmon ile immünoreaktivite sonuçları.	47
Tablo 18.	Olguların tanılarına göre CD10 ile immünoreaktivite sonuçları.	48
Tablo 19.	Olguların tanılarına göre Siklin D1 ile immünoreaktivite sonuçları.	49
Tablo 20.	Korpus uteri sarkomu tanılı olgularda kullanılması önerilen rapor formatı.	72
Tablo 21.	Düz kası farklılaşması gösteren uterus düz kas tümörleri tanısında kullanılan histolojik kriterler.	75

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa:

Resim 1.	Yüksek dereceli ESS ayırıcı tanısında önerilen algoritma.	12
Resim 2.	Tüm uterin sarkom olgularının histopatolojik tanılarının dağılımı.	25
Resim 3.	Olguların histopatolojik tanılarına göre sağkalım grafiği.	43
Resim 4.	Tüm uterin sarkom olgularının evrelerine göre sağkalım grafiği.	46
Resim 5.	DDESS olgusunda dil benzeri morfolojik görünüm. (HE x40)	51
Resim 6.	YDESS olgusu. (HE x100)	51
Resim 7.	AUS olgusu. (HE x100)	52
Resim 8.	AUS olgusu. (HE x400)	52
Resim 9.	LMS olgusu. (HE x100)	53
Resim 10.	MMMT olgusu. (HE x100)	53
Resim 11.	AS olgusu. (HE x100)	54
Resim 12.	AS olgusu. (HE x100)	54
Resim 13.	LMS olgusunda mitoz. (HE x400)	55
Resim 14.	YDESS olgusunda nekroz. (HE x100)	55
Resim 15.	DDESS olgusunda LVİ. (HE x100)	56
Resim 16.	MMMT olgusunda LVİ. (HE x400)	56
Resim 17.	YDESS olgusunda yaygın rabdoid diferansiyon. (HE x100)	57
Resim 18.	YDESS olgusunda yaygın rabdoid diferansiyon. (HE x200)	57
Resim 19.	MMMT olgusunda kondroid diferansiyon. (HE x100)	58
Resim 20.	MMMT olgusunda Siklin D1 ile immünoreaktivite. (x400)	58
Resim 21.	DDESS olgusunda CD10 ile immünoreaktivite. (x400)	59
Resim 22.	YDESS olgusunda CD10 ile immünoreaktivite, (x400)	59
Resim 23.	LMS olgusunda h-kaldesmon ile immünoreaktivite. (x400)	60
Resim 24.	LMS olgusunda p53 ile immünoreaktivite. (x400)	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Korpus uteri sarkomları sık görülmeyen, agresif seyir ile karakterize malign mezenkimal tümörlerdir. Uterin sarkomlar (US), tüm uterus malignitelerinin %2-6'sını temsil eden, heterojen bir mezenkimal tümör grubundan oluşur.^{1,2}

Uterus sarkomları genelde ileri yaş ve postmenapozal dönemde görülür. En sık görülen histopatolojik alt tipler US vakalarının %60'ında leiomyosarkomlardır (LMS) ve bunu %20-25 ile endometrial stromal sarkomlar (ESS) izlemektedir. Andiferansiye uterin sarkomlar (AUS) ve perivasküler epitelioid hücre neoplazmi (PEComa) ve rabdomyosarkomlar dahil olmak üzere saf heterolog sarkomlar gibi kalan alt tipler daha az sıklıkta görülür.²⁻⁴ Malign mikst Müllerian tümörler (MMMT) ve adenosarkomlar (AS) da geleneksel olarak, bu tümör grubunda tartışılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, 1998-2019 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı (AD) arşivinde yer alan tüm korpus uteri sarkomlarının dökümü yapılarak, bu olguların preparatlarının güncel literatür bilgilerine göre yeniden değerlendirilip; ayırıcı tanıda güncel bir immünohistokimya paneli oluşturulması ve hastaların klinikopatolojik özellikleri ile sağkalımlarının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Uterin sarkomlar (US) dünya çapında bilinmeyen etiyolojiye sahip nadir görülen kadın malignitelerdir ve agresif progresyon ve kötü prognoz ile karakterizedir.

Bununla birlikte, kadın genital sistem malignitelerinin sadece %1-3'ünü ve uterus malignitelerinin %2-6'sını oluştururlar.^{5,6}

Korpus uteri sarkomları, uterus korpusunun leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom (düşük ve yüksek dereceli), andiferansiye uterin sarkom (AUS), adenosarkom ve karsinosarkom (malign mikst Müllerian tümör: MMMT) tanılı olgularını içerir.

2.1. Leiomyosarkomlar

En sık iğsi hücreli morfoloji gösteren, ancak zaman zaman epitelioid veya miksoid özellikler de gösterebilen malign düz kas tümörleridir.

Leiomyosarkom, meme kanseri için tamoksifen tedavisi alan kadınlarda insidansı artış gösteren, tüm uterin malignitelerin %1-2'sini oluşturan, en yaygın uterin sarkomdur.⁷⁻⁹ Daha çok 50 yaş üstü hastalarda ortaya çıkar.^{10,11} En sık görülen semptomlar, anormal vajinal kanama (%56), palpabl pelvik kitle (%54) ve pelvik ağrıdır (%22). Bazen, ortaya çıkan bulgular, tümör rüptürü (hemoperitoneum), uterus dışına yayılım veya metastazlarla ilişkilidir.

Semptomlar ve belirtiler leiomyomlarda görülenlerle büyük ölçüde örtüştüğünden, hormonal replasman tedavisi almayan menopozal kadınlarda tümör büyümesi tespit edildiğinde maligniteden şüphelenilmelidir.^{12,13}

Gastrointestinal veya üriner semptomlar leiomyosarkomun lokal veya bölgesel olarak yayılması ile ilişkili olabilir. Hematojen yayılım, en sık akciğerlerdedir.

Makroskopik olarak, leiomyosarkomlar ya tek kitlelerdir ya da leiomyomlarla ilişkilendirildiğinde en büyük kitledir. Tipik olarak, ortalama 10 cm çapındadırlar; sadece %25'i <5 cm'dir. Yaklaşık üçte ikisi intramural, beşte biri submukozal ve onda biri subserozal olurken; servikste sadece %5'i görülür. Kesit yüzü tipik olarak

yumuşak, şişkin, etsi, nekrotik, hemorajik ve sınırları düzensizdir. Miksoid tümörler tipik olarak jelatinimsidir ve yanıtıcı bir şekilde iyi sınırlıdır.¹⁴

Leiomyosarkom tanısı için gerekli minimal histopatolojik kriterler problemlidir ve bazı durumlarda ayırıcı tanı, sadece değişken histolojik özellikler ve sıra dışı büyüme gösteren iyi huylu düz kas tümörlerini değil; aynı zamanda atipik düz kas tümörlerini de (malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri olarak adlandırılır [STUMP]) içerir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerinin uygulanması, geçmişte sıklıkla “iyi diferansiyel” veya “düşük dereceli” leiomyosarkomlar olarak yanlış tanı konulan sıra dışı leiomyomların ayırt edilmesine olanak sağlamıştır.

DSÖ kriterlerine göre tanı konulan leiomyosarkomlar, uterus ile sınırlı olsa bile, kötü prognoz ile ilişkilidir. Nüks oranı %53 ile %71 arasında değişmektedir. İlk nüks, hastaların %40'ında akciğerlerde, yalnızca %13'ünde pelviste görülür.

P53, p16, Ki-67 ve Bcl-2 dahil yardımcı belirteçler, leiomyosarkomlarda prognozu ön görmeye çalışmak için kullanılır.¹⁵ Evreden bağımsız olarak hareket edip etmedikleri açık değildir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, tümör büyüklüğü, mitotik indeks, Ki-67 ve Bcl-2 protein ekspresyonunun kombinasyonunun farklı sağkalımları olan iki leiomyosarkom grubunun ayırt edilmesine olanak verdiğini ortaya koymuştur. Çapı 10 cm'den büyük veya eşit olan veya Bcl-2 ile %10 veya daha fazla boyanan tümörlerin; 10 cm'den küçük, ancak 10 büyük büyütme alanında (BBA) 20 mitoz ve fazlası bulunan, Bcl-2 ile negatif olan tümörler, 10 BBA'da 20 mitoz ve daha az mitoz içeren veya Ki-67 ve Bcl-2 ile %10 veya daha az boyanan tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu rapor edilmiştir.¹⁶

Leiomyosarkomların tedavisi, total abdominal histerektomi ve uterus dışında mevcutsa, tümörün çıkarılmasını içerir. Overlerin çıkarılması ve lenf nodu diseksiyonu, bu organlara metastazlar vakaların yalnızca küçük bir yüzdesinde gerçekleştiğinden ve sıklıkla batın içi hastalıkla ilişkili olduğu için, tartışmalıdır. Erken evre leiomyosarkomları olan premenopozal hastalarda overlerin korunması düşünülebilir.¹⁷ Lenfadenektomi yapılan leiomyosarkomlu hasta serilerinde, lenf nodu metastazı %6,6 ve %11 oranında raporlanmıştır.^{17,18} Bazı endişe verici histolojik özellikler (nekroz, nükleer atipi veya mitozlar) gösteren ancak leiomyosarkom için tanısal kriterleri tam olarak karşılamayan uterus düz kas tümörleri, malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri (STUMP) kategorisine

girmektedir.¹⁹ Bununla birlikte, bu tanı nadiren kullanılmalı ve düz kas tümörünü mümkün olduğunca spesifik bir kategoride sınıflandırmak için her türlü çaba gösterilmelidir.¹⁹ Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri düz kas tümörleri (STUMP) olarak sınıflandırılan tümörlerin çoğu, iyi prognoz ile ilişkilidir ve bu durumlarda, sadece hastaların takibi önerilmektedir.

2.1.1. İğsi hücreli leiomyosarkomlar

Bunlar sitolojik olarak yüksek derecelidir ve genellikle iç içe geçmiş, ancak düzensiz fasiküller oluşturan, eozinofilik sitoplazmaya sahip iğsi ve/veya pleomorfik hücrelerden oluşur. Pleomorfizm genellikle aşıkardır, ancak az sayıda tümörde çarpıcı değildir.

2.1.2. Epitelioid leiomyosarkomlar

Epitelioid leiomyosarkomlar ağırlıklı olarak veya tamamen eozinofilik, poligonal, daha az yaygın olarak da şeffaf sitoplazmaya sahip yuvarlak hücrelerden oluşur.²⁰ Tümör hücreleri genel olarak diffüz, adalar veya kordonlar şeklinde büyür. Nükleer pleomorfizm genellikle hafif olmasına rağmen, bazı tümörlerde belirgin nükleer atipi görülür. Mitotik indeks, genellikle her 10 BBA için > 3'tür.²⁰

2.1.3. Miksoid leiomyosarkomlar

Miksoid leiomyosarkomlar bol miktarda miksoid stromaya sahiptir ve genellikle düzensiz myometrial invazyon ve bazen de vasküler invazyon gösterirler. Daha nadir mitozlar içerirken, hiposellüler görünürler.^{21,22}

İyi örneklenmiş tümörler, genellikle en azından fokal olarak, hücresel pleomorfizm ve kayda değer mitotik aktivite gösterirler.

Uterin miksoid LMS'nin uterus sarkomunun çok nadir görülen ve agresif bir çeşidi olduğu bildirilmektedir.²³ LMS miksoid varyantının inflamatuvar myofibroblastik tümörden ayırt edilmesi özellikle zordur.⁹

Bu tümörleri derecelendirmenin faydası tartışmalıdır ve evrensel olarak kabul edilmiş bir derecelendirme sistemi mevcut değildir. Multinükleer tümör hücreleri

vakaların %50'sinde bulunur ve osteoklast benzeri hücreler nadir görülür.²⁴ Mitotik indeks genellikle yüksektir.²⁵ Tümör hücresi nekrozu yaklaşık üçte birinde görülür ve tipik olarak perivasküler bir dağılıma sahip olan, canlı alanlardan canlı olmayan alanlara ani bir geçiş ile karakterizedir.

Nekrotik bölgelerde, atipik hücreler görülmeye devam edebilir. Enfarktüs tipi ve tümör nekrozu arasındaki ayrımın zorluğu nedeniyle hem sitolojik atipi hem de mitotik aktivite, genellikle leiomyosarkom tanısı koymak için gereklidir.²⁶ Vasküler alan invazyonu, vakaların %10-20'sinde saptanır.

İmmünohistokimyasal olarak desmin, h-kaldesmon, düz kas aktini ve histon deasetilaz 8 (HDAC8) çoğu tümörde pozitifdir.²⁷ Ancak kötü diferansiye, epitelioid veya miksoid tümörlerde boyanmayabilir veya zayıf boyanabilir. Genellikle CD10, sitokeratinler ve EMA ile (epitelioid tümörlerde en sık görülen) immünoreaktifler. Geleneksel leiomyosarkomlar vakaların yaklaşık %30-40'ında ER, PR ve androjen reseptörlerini (AR) eksprese eder.

Bazıları c-Kit (CD117) ve DOG1 eksprese etmesine rağmen, c-Kit mutasyonları tanımlanmamıştır.^{28,29} Çalışmalar, leiomyosarkomlarda, leiomyomlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek Ki-67 seviyelerini göstermiştir.³⁰⁻³⁴ p53 aşırı ekspresyonu ve mutasyonları az sayıda tümörde (%25-47) tanımlanmıştır.³⁰⁻

³² Güçlü ve yaygın p16 immünoreaksiyonu, özellikle p53 güçlü pozitifliği eşlik ettiğinde, leiomyosarkomu destekler (bizar çekirdekli leiomyomlar hariç).^{30,32,34}

Genetik profillerine bakıldığında, leiomyosarkomlar hem sayısal hem de yapısal olarak karmaşık kromozomal sapmalara sahiptir ve genomik instabilitenin uterus düz kas tümörlerinde malignitenin bir işareti olduğu öne sürülmektedir.³⁵ Özellikle, sık sık 10q ve 13q kayıplarının yanı sıra, zaman zaman 17p kazanç ve 2p ve 16q kayıpları gözlenmiştir.^{36,37} En azından bazı tümörler, eşlik eden leiomyomlardan farklı olarak, X inaktivasyonuna sahiptir; bu da leiomyosarkomun de novo meydana geldiğini düşündürmektedir. Bu tümörlerde MED12 mutasyonları nadir görülür ve HMGA2 ile ilişkili translokasyonlar görülmez.^{38,39}

C-MYC proto-onkogeninin aşırı ekspresyonu, leiomyomların ve leiomyosarkomların yaklaşık %50'sinde görülmektedir.⁴⁰ MDM2 proteini bazı leiomyosarkomlarda aşırı eksprese edilir, ancak leiomyomlarda görülmezken⁴¹; KRAS mutasyonu leiomyosarkomlarda (leiomyosarkomların az kısmı hariç) eksprese edilmez. Gama-

düz kas izoaktini geninin eksikliği, leiomyosarkomun histolojik teşhisi ile oldukça ilişkili görünmektedir.⁴² Retinoblastoma, siklin D yolağının anormallikleri, genler leiomyosarkomların dörtte üçünde kaybedildiği için, tümörlerin yaklaşık %90'ında bulunur.⁴³ Son zamanlarda, INK4 veya siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) olarak da bilinen p16 nm, leiomyosarkom gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır.^{44,45} P16 proteini, CDK4-siklin D kompleksini bağlar ve negatif bir hücre döngüsü düzenleyicisi olarak işlev görür. Sonuç olarak, p16 delesyonu sonucu tümör baskılanmasında kayıp yaşanır.

Prognoz açısından bakıldığında, leiomyosarkom, ilk tanı anında uterusu sınırlı olsa bile, kötü prognoz ile ilişkilidir.^{9,46} Genel olarak 5 yıllık sağkalım oranları %15-25 arasında değişirken^{25,47}; 5 yıllık sağkalım oranı evre I ve II tümörler için %40-70'tir.⁴⁸⁻⁵¹ Evre en güçlü prognostik faktördür. Korpusta sınırlı tümörler için boyut^{17,52,53}, önemli bir prognostik faktördür; çapı <5 cm olan tümörler, daha iyi hayatta kalma oranları ile ilişkilidir.^{16,17} Bazı serilerde mitotik indeksin prognostik öneme sahip olduğu¹⁶, diğerlerinde ise olmadığı^{52,54} saptanmıştır. Premenopozal kadınlarda, bazı serilerde daha iyi bir prognoz gözlenmiştir.^{11,48} İğsi hücreli leiomyosarkomlarda, nükslerin çoğu iki yıl içinde tespit edilirken; miksoid ve epitelioid varyantları sıklıkla geç (10 yıla kadar) dönemde nüks eder.

2.2. Endometrial Stromal ve İlişkili Tümörler

Endometrial stromal tümörler baskın olarak intramural neoplazmlardır ve tümör sınırına bağlı olarak iyi huylu veya malign olarak ayrılırlar. İyi sınırlandırılmış tümörler, iyi huylu stromal nodüllerdir; oysa myometrial invazyon ve myometrial lenfovasküler tutulum gösterenler sarkomdur.¹⁹ Endometrial stromal sarkomlar (ESS), proliferatif tip endometrial stromaya benzerlik gösterip göstermemesine bağlı olarak, en son 2014 DSÖ sınıflamasına göre aşağıdaki üç ana kategoride sınıflandırılır: (1) Düşük dereceli endometrial stromal sarkom (DDESS); (2) Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom (YDESS) ve (3) Andiferansiye uterin sarkom (AUS).¹⁹

2.2.1. Endometrial Stromal Nodül (ESN)

İyi sınırlı olan ve proliferatif faz endometrial stromaya benzeyen hücrelerden oluşan, iyi huylu bir endometrial stromal tümördür. Parmak benzeri çıkıntılar veya (hemen bitişik) tümör hücrelerinin yuvaları, ana kitleden en fazla <3 mm mesafede kabul edilebilir. Lenfovasküler invazyon varlığı bu tanıyı dışlar.

Bu tümör nadir görülen bir neoplazmdır. Olgular 23-86 (ortalama: 53) yaş aralığında bulunmaktadır. Hastalar sıklıkla anormal uterin kanama veya karın ağrısı ile başvururlar. Uterus korpusu genişleyebilir veya pelvik kitle olabilir.

Makroskopik olarak, tümörler genellikle submukozal veya intramural ve sadece nadiren subserozaldır; submukozal olanlar tipik olarak polipoiddir.

Tümör boyutu 22 (ortalama: 7) cm'e kadar ulaşan olgular bildirilmiştir ve iyi sınırlanmışlardır. Kesit yüzeyleri sarı-kahverengidir; kistik görülebilir, ancak baskın olarak kistik tümörler nadirdir. Nekroz ve kanama alanları bulunabilir.^{55,56} Çoğu tümör yoğun biçimde hücrelidir ve yuvarlak sitoplazmaya sahip, yuvarlak-oval çekirdekli, belli belirsiz çekirdekçikli ve tek tip küçük hücrelerin diffüz büyümesiyle karakterizedir.

Mitotik aktivite, atipik formlar hariç, değişkendir (genellikle düşük, ancak fazla da olabilir). Tümör hücrelerinin arteriyoller etrafında girdaplar yapması tipiktir.

Genellikle, tümör küçük boyutlu damarlar içerirken, özellikle periferinde büyük damarlar görülebilir.

Kollajen bantları, köpüksü histiyositler ve kolesterol yarıkları bulunabilir ve bunlar genellikle nekroz bölgelerinin yakınında gözlenir. Sıradışı varyantlar, düz veya iskelet kası farklılaşması (nadir), fibromiksoid değişiklik, seks-kord benzeri farklılaşma, endometrioid tipte bezler, rabdoid veya epitelioid morfoloji gösterebilir.^{55,56}

Endometrial stromal nodülün immünoprofilisi endometrial stromal sarkom ile aynıdır.

Genetik olarak tümörler, t (7; 17) 'yi ve (p21; q15) barındırır ve bu, JAZF1 ve SUZ12 arasında füzyona neden olur.^{57,58} Bu yeniden düzenlenme klasik tümörlerde daha sık görülür; ancak, aynı zamanda düz kas, fibroblastik / miksoid ve seks-kord benzeri farklılaşma olanlarda da görülebilir.⁵⁹

EPC1, PHF1 ve MEAF6'nın yeniden düzenlenmeleri bugüne kadar endometrial stromal nodüllerde saptanmamıştır.

ESN hastalarının mükemmel prognozu vardır. Göze çarpan permatif büyüme veya stromal sarkom tanısında lenfovasküler invazyonu dışlamak için, tümör-myometrial arayüzünü ayrıntılı bir şekilde örnekleme çok önemlidir.

2.2.2. Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (DDESS)

DDESS, proliferatif fazdaki endometriyumun stromal hücrelerine benzeyen, myometriyuma ve/veya lenfovasküler boşluklara infiltratif büyüme gösteren hücrelerden oluşan malign bir tümördür. Yüksek mitotik aktivite bu tanıyı dışlamaz. DDESS, tüm uterus malignitelerinin $\%1$'ini temsil eder; ancak uterusun en yaygın ikinci malign mezenkimal tümörüdür.^{7,9} Ortalama tanı yaşı 52 olmakla birlikte, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar⁶⁰; ancak hastalar diğer uterus sarkomlarına göre daha gençtirler.

Hastalar tipik olarak anormal uterin kanama veya karın ağrısı ile başvurur. Daha az olarak asemptomatiktir; bazen metastaz (en sık overler veya akciğerlere) ile tanılabılır. Uterusu genişletmiş veya pelvik kitle yapmış olabilir Adneksiyal tutulum ve lenf nodu metastazı sıklığı sırasıyla yaklaşık %10 ve %30'dur.⁶¹

Tamoksifen veya pelvik radyasyon öyküsü ve uzun süreli östrojenik stimülasyon ile bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Bu tümörler, sıklıkla kötü sınırları olan intrakaviter bir polipoid kitle veya intramural kitle olarak ortaya çıkar. Bazı tümörler yanıltıcı bir şekilde iyi sınırlanabilir. Boyut değişkendir, ancak çoğu tümör 5-10 cm arasındadır.⁶⁰ Genellikle sarı-bronz renktedirler. Kesit yüzü etsi olup, hemoraji ve nekroz görülebilir.⁵⁶

Histopatolojik incelemede, tümör hücrelerinin tipik olarak, ilişkili bir stromal yanıt olmaksızın, myometriyumda "dil benzeri" büyümeye neden olan adacıkları görülür; lenfovasküler invazyon belirgin olabilir. Tümör hücreleri tabakalar halinde büyür ve tipik olarak dar sitoplzmalı, küçük, oval-fusifform uniform çekirdeklerden oluşur. Sitolojik atipi göstermez ve düşük mitotik aktivite mevcuttur (genellikle 10 BBA'da <math><5</math>). Arteriyol ağı yaygın olmakla birlikte, yaygın kistik değişim, kanama ve nekroz da görülebilir.^{56,62} Hem endometrial stromal nodüller hem de düşük dereceli

endometrial stromal sarkomlar, birbiriyle karıştırılabilen aşağıdaki varyant morfolojileri gösterebilir: i) En sık olarak merkezi çevreleyen yuvarlak hücrelerde bulunan hyalinizasyon ve diffüz kollajen bantları ile ayrılan nodüller olarak görülen düz kas farklılaşması (küçük ve olgunlaşmamış düz kas demetleri ile birleşen “yıldız patlaması” görünümü)^{63,64}; ii) Fibromiksoid değişim karakteristik olarak hiposellüler bir görünüm verir; Bununla birlikte, tipik permatif büyüme paterni, tümör sitomorfolojisi ve damar ağı mevcuttur^{64,65}; iii) Seks-kord benzeri farklılaşma, overdeki seks-kord stromal (en yaygın olarak granüloza ve Sertoli hücreli) tümörlerin görünümüne benzer⁶⁶; iv) Tipik olarak “proliferatif” görünüme sahip endometrioid tip bezler vardır.^{67,68} İskelet kası farklılaşması, rabdoid, epitelioid, berrak hücre değişimi, fokal bizar çekirdekler (sarkom varsa), adipositik farklılaşma, psödopapiller görünüm ve multinükleer dev hücreler nadiren görülür.⁶⁹⁻⁷³

İmmünohistokimyasal olarak, tümör hücreleri tipik olarak CD10 ile her zaman diffüz ve kuvvetli bir şekilde pozitif; sıklıkla düz kas aktini ile ve bazen de desmin ile pozitif, ancak h-kaldesmon ve HDAC8 ile negatiftir. Desmin ve h-kaldesmon düz kas farklılaşması gösteren bölgelerde tipik olarak pozitif, seks-kord benzeri farklılaşma alanlarında ise genellikle pozitifdir. Androjen reseptörü (AR) ve pan-sitokeratin (AE1 / AE3), neoplastik stromal hücrelerde ve seks-kord benzeri ve epitelyal farklılaşma alanlarında pozitif olabilir. ER (sadece alfa izoformu), PR ve WT-1 tipik olarak pozitifdir. Nükleer beta-katenin ekspresyonu, DDESS’ların %40’ında gösterilmiştir. İnhibin, kalretinin, melan-A ve CD99, seks-kord benzeri farklılaşma alanlarında pozitif olabilir. Endometrial stroma türevi tümörler, aromataz⁷⁴ ve c-Kit’i (CD117) eksprese edebilir; ancak c- Kit mutasyonlarını göstermezler.⁷⁵ Histogenetik olarak, tümörler endometrial stroma türevidir. Genetik profillerine bakıldığında, çoğu endometrial stromal sarkom t (7; 17) (p21; q15) ve JAZF1 ve SUZ12 (JJAZ1) arasında füzyona neden olan translokasyonlar barındırır.^{57,59,76,77} Bu durum geleneksel morfolojiye sahip olan tümörlerde, düz kas ve seks-kord benzeri farklılaşma, fibromiksoid değişimi olan ve hatta benign epitel hücrelerinde de görülebilir.^{57,77-79} t(7; 17) (p21; q15), test edilen endometrial stromal sarkomların yaklaşık %50’sinde saptanan en yaygın genetik yeniden düzenlenme gibi görünmektedir.

Saptanan diğer düzenlenmeler arasında t (6; 7 (p21; p15), t (6; 10; 10) (p21; q22, p11) ve t (1; 6 (p34; p21) ile sonuçlanan PHF1-JAZF1, EPC1-PHF1 ve MEAF6-PHF1 değişiklikleri bulunur. Bunlardan EPC1- PHF1 ikinci en yaygın olanıdır ve 6p21'i içeren yeniden düzenlenmeler seks-kord benzeri farklılaşma gösteren tümörlerde daha sık görülür.¹⁶ Bu translokasyonlar, paylaşılan bir patogenetik mekanizmayı düşündüren çoklu gen ailesinin üyelerini içerir.⁶⁶

Prognoz açısından bakıldığında, evre en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II için 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım (DSS), evre III ve IV için %50'ye kıyasla, %90'dır.⁹

DDESS tedavisi, genellikle histerektomi ve bilateral salpingoforektomi şeklindeki cerrahidir.

Tümörler genellikle hormonlara duyarlıdır ve overlerin tutulduğu hastaların tekrarlama riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%100'e kadar).⁸⁰ Lenf nodu diseksiyonu, bu tümörlerin tedavisinde anlamlı görünmemektedir. Hastalar ayrıca progestasyonel ajanlar veya aromataz inhibitörleri ile adjuvan radyasyon veya hormonal tedavi alabilir. Hormon replasman tedavisi önerilmez.⁸¹

2.2.3. Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (YDESS)

Yüksek dereceli, yuvarlak hücreli, en sık fibromiksoid düşük dereceli iğsi hücreler ile ilişkili, endometriyum stromasından köken alan malign bir tümördür.

Daha önce andiferansiye uterin sarkom olarak kabul edilen tümörler bu kategoriye ait olabileceğinden, gerçek sıklığı bilinmeyen nadir bir tümördür.^{82,83} Hastalar 28-67 (ortalama: 50) yaş aralığında değişmektedir. En sık anormal vajinal kanama kliniği ile ortaya çıkar (menoraji veya peri/postmenopozal kanama) ve büyümüş uterus veya pelvik kitle saptanır.⁸³

Makroskopik olarak, tümörler bariz myometriyal invazyonu olan veya olmayan intrakaviter polipoid ve/veya intramural kitleler olarak görülebilir. Tipik olarak büyüklükleri 9 (ortalama: 7.5) cm'ye kadar ulaşır. Kesit yüzü; sarı-kahverenkli, etsi görünümündedir; hemoraji ve nekroz eşlik edebilir.⁸³ Histopatolojik incelemede, küçük büyütmelerde bu tümör, düşük dereceli karşınının tipik infiltratif büyümesine ve damarlanmasına sahip olabilir; ancak genellikle myometriyumun dış yarısına yayılıp, birlikte “*konfluent*” destrüktif büyüme gösterir.⁸³ Yan yana, yüksek dereceli yuvarlak

hücreli (genellikle baskın) ve düşük dereceli iğsi hücreli bileşenlerin karışımı vardır. Yuvarlak hücreli alanlar hücrelidir ve hücreler iyi sınırlı adalar şeklinde düzenlenmiş ve ince bir kılcal damar ağı ile ayrılmıştır. Yuvarlak hücreler, eozinofilik granüler sitoplazmaya, düzensiz sınırlı veziküler kromatinli nükleusa ve genellikle, değişken şekilli belirgin nükleollere sahiptir. Bazen yuvarlak hücreler, psödopapiller/glandüler görünümde, koheziv olmayan fokal rabdoid morfolojiye sahip olabilir. Nadiren, Flexner-Wintersteiner rozetleri veya Homer-Wright gibi psödorozetler şeklinde, ilkel nöroektodermal farklılaşma görülebilir.⁸² Mitotik aktivite, tipik olarak >10/10BBA'dır ve tipik olarak çok çarpıcıdır. Nekroz genellikle mevcuttur. İğsi hücreler genellikle fibromiksoid özelliklere sahiptir. Lenfovasküler invazyon tipik olarak bulunur.⁸⁴ Nadiren, konvansiyonel DDESS görünümünde olan alanlarla ilişkili olarak, yüksek dereceli bir sarkom görülür.

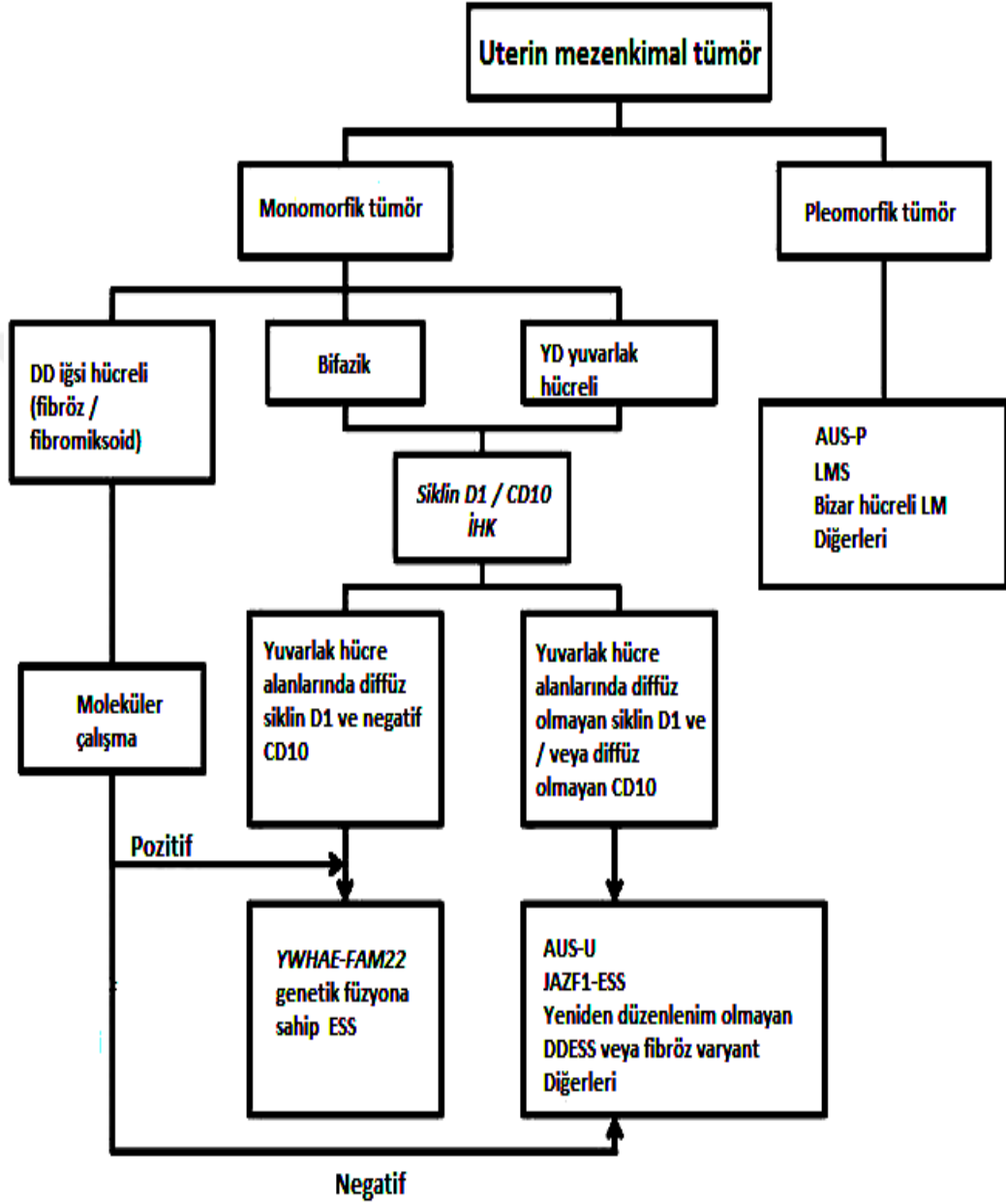
Tümörlerin yüksek dereceli t(10;17) bileşeni CD10, ER ve PR negatif, fakat güçlü difüz siklin D1 pozitifliği (>%70 çekirdek) gösterirken; düşük dereceli iğsi hücreli komponent, tipik olarak kuvvetli ve yaygın bir şekilde CD10, ER ve PR pozitifdir ve değişken siklin D1 ekspresyonu (<%50) gösterir.⁸³ Yüksek dereceli bileşen, ayrıca c-Kit pozitifken, DOG1 negatiftir.

Histogenetik olarak tümör endometrial stroma türevidir.

Genetik profillerine bakıldığında, YDESS tipik olarak, t(10;17) (q22;p13) sonucunda, YWHAЕ-FAM22 genetik füzyonunu barındırır.⁸³

YDESSların bu immunohistokimyasal ve genetik özellikleri nedeniyle, ayırıcı tanısı için bir algoritma önerilmektedir (**Resim 1.**)

Prognoz ve prediktif faktörler açısından, DDESS'a kıyasla, YDESS hastaları daha erken ve daha sık nökslere sahiptir (genellikle <1 yıl) ve hastalıktan ölme olasılıkları daha yüksektir. DDESS ile AUS arasında orta dereceli prognoz gösterirler.⁸³



(DD: düşük dereceli ; YD: yüksek dereceli ; AUS: andiferansiye uterin sarkom)

Resim 1. Yüksek dereceli ESS ayırıcı tanısında önerilen algoritma.⁸³

2.2.4. Andiferansiye Uterin Sarkom (AUS)

Endometrium veya myometriumdaki ortaya çıkan, proliferatif faz endometrial stroma ile benzerlik bulundurmeyen, yüksek dereceli sitolojik özelliklere sahip ve spesifik bir farklılaşma göstermeyen, nadir ve yüksek dereceli bir sarkomdur. Tümör, hassas bir damarlanma ile ayrılmış sıkı yuvalar oluşturan, yüksek mitotik aktiviteye sahip küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Hastaların bu tümörün tanısını aldığı ortalama yaş 60'tır ve yaklaşık üçte ikisi yüksek evre hastalığı (evre III / IV) olanlardır. Genellikle menopoza sonrası kanama veya ekstrasuterin yayılıma ikincil semptomlarla kendini gösterir.^{85,86} Makroskopik olarak, genellikle etsi kesit yüzeye sahip, kaviter nekroz ve/veya kanama alanları içeren, genellikle > 10 cm boyutlu, lümen içerisinde bulunan polipoid kitlelerdir.

Histopatolojik incelemede küçük büyütmede, kötü sınırlı, myometriyumu invaze etmiş görünümündedir. Tümör hücreleri tipik olarak tabakalar şeklinde, storiform veya balık sırtı görünümüne sahiptir ve belirgin sitolojik atipi gösterir. Rabdoid morfoloji veya miksoid zemin görülebilir.

Sık mitotik aktivite ve atipik mitoz görülürken, lenfovasküler invazyon da oldukça yaygındır. Nadiren, bazı tümörler, DDESS'a keskin bir geçiş gösterirken, bazı tümörler de endometrial stromal orijinli olarak kabul edilebilir. ("dediferansiye düşük dereceli endometrial stromal sarkom").

İmmünohistokimyasal olarak, bu tümörler değişken CD10 pozitif iken, ER ve PR zayıf pozitif veya negatif, siklin D1 difüz pozitif olabilir. Ancak bu durumlarda, tümörler ayrıca CD10 ile de (YWHAЕ-FAM22 sarkomları hariç) tipik olarak pozitifdir. Fokal düz kas aktini, desmin, EMA veya keratin pozitifliği görülebilir.⁸⁷ Histogenezi bilinmemektedir. Bununla birlikte, nadir görülen tümörler, mikroRNA çalışmalarında gösterildiği gibi, endometrial stroma türevi olabilir.

Genetik profillerine bakıldığında, bu tümörler, 2q, 4q, 6q, 7p, 9q, 20q kazançları (insersiyon) ve 3q, 10p, 14q kayıplarını (delesyon) içeren karmaşık kromozomal değişikliklere sahip olabilirler.⁸⁸

Prognoz açısından, hastaların çoğu (>%60) yüksek evre hastalık ile ortaya çıkar. Evre I tümörleri olan hastalar bile, genellikle iki yıl içinde kaybedilmektedir.^{85,86} Adjuvan tedavinin prognozu iyileştirmediği belirtilmektedir.⁸⁶

2.2.5. Adenosarkom (AS)

İçinde benign veya atipik epitelyal bileşenin ve düşük dereceli malign stromal bileşenin olduğu, mikst bir epitelyal ve mezenkimal tümördür. Tümörün en az %25'i yüksek dereceli bir sarkomatöz bileşen içerdiğinde, "sarkomatöz aşırı büyümesi olan adenosarkom" olarak sınıflandırılır.

Daha çok postmenopozal kadınlarda görülmekle birlikte, adolesanlar dahil premenopozal hastalarda yaklaşık %30 oranında görülür.⁸⁹⁻⁹¹ En sık semptomları anormal vajinal kanamadır; ancak vajinal akıntı veya vajinal kitle de bulunabilir. Pelvik radyoterapi, uzun süreli karşılanmamış östrojen tedavisi, özellikle de tamoksifen tedavisi ile ilişkisi bildirilmiştir.⁹²⁻⁹⁵ Uterus poliplerinden yeniden değerlendirilenler arasında, adenosarkom olarak yeniden yorumlananlar olabilir.⁹⁶ Bu tümörler tipik olarak polipoiddir ve nadiren intramural veya serozaldır. Ortalama 6,5 cm çapındadırlar ve uterus kavitesinin tamamını doldurabilirler. Kesit yüzleri seröz veya mukoid sıvı içeren küçük kistler ile doludur. Sarkomatöz bileşen fazla ise tümör daha büyük, etsi, hemorajik ve nekrotik kesit yüzeye sahip olup; myometrial invazyon olasılığı daha yüksektir.⁹⁷⁻¹⁰⁰

Küçük büyümede, kistik dilate glandların içerisine doğru büyüyen hücresel stroma papiller-polipoid projeksiyonlar şeklinde görülür. Bazı bezler uzamış ve sıkışmış olup, filloides benzeri görünümde olabilir. Stroma, bezlerin etrafında tipik olarak daha hücresel ve yoğundur. Epitel genellikle endometrioid tiptedir; ancak sıklıkla müsinöz, skuamöz veya tubal metaplazi görülür. Stroma tipik olarak neoplastik endometrial stromaya benzer, ancak bezlerden uzakta genellikle fibroblastiktir.^{89,90,101} Heterolog elemanlar (immatür kıkırdak ve iskelet kası dahil) ve seks-kord benzeri farklılaşma gösterebilir.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Stromal bileşen değişken mitotik aktivite gösterir; ancak hücresellik ve tipik yapısal özelliklerin varlığında, minimum derecede bile olsa, adenosarkom tanısı konur. Stroma miktarı hemen hemen her zaman epitelyal bileşenden fazladır. Sarkomatöz aşırı büyüme gösteren adenosarkom, stromal bileşenin yüksek dereceli bir sarkom

olduğu adenosarkomdur. Adenosarkomların yaklaşık %10'unda görülür ve sıklıkla myometrial ve vasküler invazyon gösterir. Sarkomatoz büyüme bölgeleri, adenosarkomatöz alanlara göre daha fazla nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite gösterir ve daha sıklıkla kıkırdak, iskelet kası veya liposarkom dahil heterolog elemanlar içerir.

Adenosarkomların mezenkimal bileşeni tipik olarak CD10, ER ve PR eksprese eder.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Bu belirteçler sıklıkla, sarkomatöz aşırı büyüme bölgelerinde kaybolur; ki bunlar ayrıca Ki-67 ve p53 ile tipik olarak kuvvetli immünoreaktivite gösterir.^{106,107} Uterin adenosarkomlar, özellikle vajinadaki vakalar %30 oranında lokal olarak nüksedebilir; nüks erken veya geç dönemde olabilir. Derin myometrial invazyon varlığı nüks için bir risk faktörüdür. Metastatik hastalık genellikle sarkomatöz büyüme gösteren tümörlerle ilişkilidir.¹⁰⁸ Bu hastalar için prognoz kötüdür.¹⁰⁰ 1990 yılında Clement ve Scully tarafından, 100 vakadan oluşan en büyük AS çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada, AS, düşük dereceli malign bir tümör olarak kabul edilmektedir.⁹⁰ Uzak metastazlar vakaların %5'inde bildirilmiştir.¹²⁹ Artmış rekürrens veya metastaz riski ile ilişkili patolojik bulgular, tanı sırasında ektrauterin yayılım, derin infiltrasyon gösteren tümörler ve sarkomatöz aşırı büyümeyi içerir.⁹

2.2.6. Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör: MMT)

Yüksek dereceli karsinom ve sarkomatöz elemanlardan oluşan iki fazlı bir tümördür; Malign mikst Müllerian tümör (MMT) olarak da adlandırılır. Bu tümörler, tüm uterin malignitelerin <%5'ini oluşturur. Tamoksifen tedavisi veya uzun süreli karşılanmamış östrojen kullanımı ile bir ilişkisi vardır.^{109,110} Pelvik radyoterapinin uzun dönemli bir komplikasyonu olarak da görülebilirler. Işınlamadan tümör gelişimine kadar geçen ortalama süre 10-20 yıl arasındadır.¹¹¹ Karsinosarkomlu hastalar endometrial karsinomda olduğu gibi, aynı predispozan risk faktörlerini paylaşır.

Bu tümörler tipik olarak, genellikle vajinal kanama ile başvuran postmenopozal kadınlarda görülür. Yaklaşık üçte birinin tanı anında ekstra-uterin yayılımı vardır. Klinik muayenede sıklıkla uterus büyümesi veya pelvik kitle vardır. Tümör hastaların yaklaşık yarısında, serviks dışına prolabe olur.^{16,112,113}

Tümör karakteristik olarak büyük ve polipoiddir; tüm uterus kavitesini doldurur ve sıklıkla servikal osa doğru çıkıntı yapar. Kesit yüzü yumuşak olup; hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları bulundurur. Sık myometrial invazyon ve bazen de servikal tutulum vardır.

Tipik olarak, yüksek dereceli atipik epitel ve mezenkimin iç içe geçişi vardır; biri veya diğeri baskın olabilir. İki bileşen genellikle belirgin ve keskin bir şekilde ayrılmıştır; ancak birleşme gözlenebilir. Epitel en sık endometrioid veya seröz tiptedir; ancak diğer Müllarian hücre tiplerine de rastlanabilir. Mezenkimal bileşen çoğunlukla, yüksek dereceli, spesifik olmayan bir sarkomdur; ancak rabdomyosarkom, kondrosarkom ve nadiren osteosarkom içeren heterolog elemanlar, vakaların %50'sinde görülür.¹¹¹ Nöroektodermal farklılaşma nadiren ortaya çıkabilir.¹¹⁴ Bu tümörler genellikle derin myometrial ve lenfovasküler invazyon gösterirler.

Bu tümörlerin, epitelyal-mezenkimal geçişi temsil eden, epitelyal bir türev (?) olduğu düşünülmektedir.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Çeşitli genetik ve moleküler çalışmalar, klonal kökenlerini doğrulamış ve TP53 mutasyonunun en yaygın moleküler değişim olduğu; yüksek dereceli endometrial karsinomlara benzer bir moleküler profile sahip olduklarını göstermiştir.¹¹⁵ Bu tümörlerin yaklaşık %50'si, PI3K / AKT ve/veya RAS / RAF yollarında mutasyonlar taşımaktadır. En sık olarak, tümörlerin yaklaşık %20'sinde görülen PIK3CA'yı etkileyenler saptanmıştır.¹¹⁸ Yakın zamanda, karsinosarkomlarda VEGFA, HMGA2, HPRT1 ve tek bir küçük baskılı kromozom 14q32 bölgesindeki mikroRNA'nın düzensizliğini etkileyen çeşitli başka moleküler düzensizlikler bildirilmiştir.^{119,120} Akt / beta-katenin yolağındaki ve E-kadherinin transkripsiyonel düzeyindeki değişiklikler, karsinosarkomun fenotipik özelliklerinin belirlenmesi için önemli görünmektedir.¹²¹

Bu tümörler, yüksek dereceli endometrial karsinomlara benzer bir yayılma paternine sahip olup; kötü prognoz ile ilişkilidir.^{122,123} Klinik olarak evre I hastalığı olan hastaların yüksek bir bölümünde tanı anında ekstraüterin yayılım vardır. Metastatik

yayılım tipik olarak pelvik ve para-aortik lenf düğümlerine, bazen akciğer, beyin ve kemiğe uzak hematojen metastazlar şeklindedir. Bununla birlikte, çoğu hasta lokal

pelvik / abdominal nüksün bir sonucu olarak ölmektedir. İleri evre hastalık ve metastaz riski, myometrial invazyonun derinliği ile yakından ilişkilidir. Seröz ve berrak hücreli karsinom elemanları, diğer olumsuz prognostik özelliklerin sıklığı ile ilişkilidir. Heterolog elemanların varlığı, evre I hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktördür; rabdomyosarkomatöz bileşenin varlığı en kötü prognoza sahiptir.¹²⁴

Histopatolojik olarak uterus sarkomları, başlangıçta karsinosarkomlar (malign mikst Müllerian tümörler) (olguların %50'si), leiomyosarkomlar (%30), endometrial stromal sarkomlar (%15) ve andiferansiye sarkomlar (%5) olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra, karsinosarkom, büyük ölçüde yayılma düzenine dayanılarak, endometrial karsinomun bir farklılaşmış veya metaplastik formu olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

Ancak, karsinosarkom klasik endometrial karsinomdan daha agresif davrandığından, 2014 DSÖ sınıflamasına göre mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler olarak ayrı sınıflandırılmasının yanısıra, çoğu retrospektif çalışmalarda hala uterus sarkomları arasında yer almaktadır.¹⁵

Tümör evresi en önemli tek prognostik faktördür. Geçmişte, uterin sarkomlar 1988'de endometrial karsinom için önerilen bir evreleme sistemi kullanılarak evrelenmiştir. Bu tatmin edici olmamış ve 2009'da uterus sarkomları için yeni bir FIGO evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1).⁸¹ Yeni evreleme sistemi, biri leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom (ESS) için, diğeri adenosarkom için olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Karsinosarkom hala endometrial karsinom evreleme sistemi kullanılarak evrelenmektedir.⁸¹

2.3. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler:

2.3.1. H-kaldesmon:

H-kaldesmon, hücresel kasılmayı düzenleyen aktin ve tropomiyosin ile birleştirilmiş bir proteindir. H-kaldesmonun vasküler ve visseral düz kas hücrelerinde eksprese edildiği düşünülmektedir.¹²⁵

2.3.2. CD10:

Bombesin de dahil olmak üzere biyoaktif peptidleri etkisiz hale getiren 3q21-27'de 90-110 kDa hücre zarı metallopeptidazıdır. Epitel hücrelerinde, metilasyondan CD10 kaybı neoplastik gelişimde rol alan hücre göçü, hücre büyümesi ve hücre yaşamında artışa neden olur.¹²⁶

2.3.3. Siklin D1:

DNA replikasyonunu başlatmak için transkripsiyon faktörlerini serbest bırakan retinoblastom gen ürününü fosforile ederek, S fazına geçişten sorumludur. Çoğu tümörde eksprese edilir. Aşırı ekspresyonu malign dönüşümle ilişkilidir. BCL-1 olarak da bilinir.¹²⁷

2.3.4. p53:

17p13'te bulunan, 53 kDa olan, tümör supresördür. Hücre bölünmeden önce zarar görmüş DNA'nın onarılmasını sağlar. Mutasyonları, insan tümörlerinde en sık saptanan genetik anormallikler arasındadır. Bununla birlikte, p53 mutasyonunun varlığı, genellikle tek başına malignite tanısı için yeterince spesifik değildir ve yokluğu da maligniteyi ekarte ettirmez.¹²⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması:

Çalışmamızda; 1998- Ağustos 2019 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, uterus sarkomu tanısı almış toplam 84 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait yaş, adjuvan tedavi, prognoz gibi klinik bilgiler, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Uterin sarkom tanısı alan tüm hastaların patoloji raporları tarandı. Çalışma grubu oluşturulurken; orijinal patoloji raporuna göre, endometrial stromal sarkom tanısı alan 3 olgu, düşük dereceli endometrial stromal sarkom (DDESS) tanısı alan 17 olgu, yüksek dereceli endometrial stromal sarkom (YDESS) tanısı alan 8 olgu, leiomyosarkom (LMS) tanısı alan 23 olgu, andiferansiye uterin sarkom (AUS) tanısı alan 10 olgu, malign mikst müllerian tümör (MMMT) tanısı alan 20 olgu, adenosarkom tanısı alan 3 olgu olmak üzere toplam 84 olgunun biyopsilerine ait H-E ve immünohistokimya boyalı preparatları arşivden çıkarılarak, Olympus BX50 ışık mikroskopunda yeniden incelendi.

Değerlendirilecek klinikopatolojik parametreler; hasta yaşı, tümör çapı, mitoz, nekroz, myometrial invazyon derinliği, servikal, adneksiyal, omental tutulum, lenf nodu metastazı, nüks, metastaz, prognoz ve immünohistokimyasal bulgular olarak belirlendi.

3.2. Klinikopatolojik Değişkenler:

Olgular klinikopatolojik olarak; yaş, nüks durumu, metastaz, kemoterapi (KT) / radyoterapi (RT) kullanımını ve prognoz açısından değerlendirildi.

Yaş: Olgular; 50 yaş altı, 50 yaş ve üzeri, olmak üzere gruplandırıldı. Ayrıca yaş dekadlarına göre de değerlendirme yapıldı.

Nüks durumu: Nüks olan olgular; klinik ve radyolojik olarak nüks etmiş, cerrahi materyalleri Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen

olgulardır. Nüks olmayan olgular ise; klinik ve radyolojik olarak nüks etmediği bilinenlerdir. Nüks durumu bilinmeyen (hastanın radyolojik ve klinik takiplerinin bilinmemesi ve hastalara ulaşılamaması nedeniyle) olgular da bulunmaktadır.

Metastaz: Olguların uzak metastaz durumu, klinikopatolojik olarak uzak metastazı olan ve olmayanlar şeklinde değerlendirildi.

Kemoterapi (KT) / radyoterapi (RT) kullanımı: Olguların rezeksiyon sonrasında kemoterapi ve/veya radyoterapi alma durumları hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Prognoz: Olguların son 5-152 aylık takipleri, hastane otomasyon sisteminden yararlanılarak ve telefon görüşmeleriyle değerlendirildi.

3.3. Olguların Histopatolojik Değerlendirmesi:

Çalışmamızda sarkomların histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan parametrelerden tümör çapı, mitoz, nekroz, myometrial invazyon derinliği, var ise over, tuba, omentum ve lenf nodlarına yayılım, lenfovasküler invazyon, yeniden değerlendirildi. Uterus sarkomlarının 2014 DSÖ sınıflamasında bazı güncellemeler yapıldığından, çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm olguların patolojik preparatlarına yeniden bakılıp, güncel literatüre göre tekrar değerlendirme yapıldı.

Mitoz: Mitotik indeks, 10 BBA başına görülen mitotik figür (MF) sayısı olarak ifade edildi. Mitoz sayım yapılırken sitolojik atipi olup olmadığı veya tümör nekrozu olup olmadığı gibi ilişkili özelliklere de dikkat edildi. Mitotik indeks, önce en yüksek MF yoğunluğuna sahip olan alan bulunarak, bu alanda saymak suretiyle belirlendi. Kesit, mitotik açıdan en aktif olan alan için küçük büyütmede tarandı; sonra, mitotik sayımlar, on bitişik alanda büyük büyütmede gerçekleştirildi. Mitotik indeks, 10 BBA başına görülen MF sayısı olarak ifade edildi. Lenfositlerin, karyorektik parçacıkların çökmüş hematoksilen veya mast hücrelerinin MF olarak sayılmamasına özen gösterildi. En güvenilir şekliyle metafaz, anafaz veya telofazda MF sayıldı.

Mitotik figür sayılacak alan, tespit edilebiliyorsa, mitotik aktivitenin en yüksek olduğu sıcak noktalardan; tespit edilemiyorsa, ilk mitotik figürün görüldüğü alandan seçildi. Sayım, iki farklı gözlemci tarafından, Olympus BX50 mikroskopta 400 büyütme altında, aynı anda yapıldı. Her olgu için, her iki gözlemcinin de mitoz olarak kabul ettiği ilk figür, 400'lük BBA'nın merkezine alınarak, ardışık 10 BBA sayıldı.

Nekroz: Nekrozun varlığı veya yokluğu ve tipi, klinik davranışın güçlü öngörücüleridir. Uterus düz kas tümörlerinde iki nekroz paterni tanısal olarak önemlidir: koagülasyon nekrozu ve hyalinize (veya "enfarktüs tipi") nekroz. Koagülasyon nekrozunda, nekrotik ve korunmuş hücreler arasında keskin bir geçiş vardır. Çekirdeğin hematoksileni, nekrotik hücrelerde kalır ve genellikle ilişkili inflamasyon yoktur. Küçük büyütmede karakteristik görünüm, nekrozdan zengin tümör hücreleri ile canlı hücreler tarafından çevrili kan damarlarından biridir. Koagülasyon nekrozu genellikle, klinik olarak kötü huylu düz kas tümörlerinde bulunur. Buna karşılık, enfarktüs tipi nekroz, santral nekroz ile; merkezi dejenere bölge ve periferi korunmuş düz kas hücreleri arasında değişken miktarda hyalin, eozinofilik kollajen zonu ile keskin bir şekilde ayrılır.¹³⁰ Bu bilgiler ışığında, tümör nekrozunun varlığı HE kesitlere bakılarak, yeniden değerlendirildi.

Myometrial invazyon derinliği: Myometriumun derinliğinin ½'sinden fazlasını / azını invaze eden ve etmeyen şeklinde, yeniden değerlendirme yapıldı.

Servikal, overyan, tubal, omental tutulum: Olgulardan cerrahi materyalleri olanların servikal stroma, tuba, overler ve omentum tutulumları var / yok şeklinde değerlendirildi.

Lenfovasküler invazyon : Olguların H-E kesitleri yeniden lenfatik-damar invazyonu açısından incelenerek, invazyon var / yok şeklinde değerlendirildi.

Lenf nodu metastazı: Lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda metastaz varlığı / yokluğu değerlendirildi.

Evreleme: Olguların her biri FIGO 2009 Evreleme Sistemi'ne göre evrelendirildi (Tablo 1).⁸¹

Tablo 1. Uterus Sarkomlarının 2009 FIGO Evrelemesi ⁸¹

Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Sarkomlar	
EVRE	TANIMLAMA
I	Uterusa sınırlı tümör
IA	5 cm'den daha küçük
IB	5 cm'den daha büyük
II	Pelvis içinde sınırlı, uterus dışına yayılmış
IIA	Adneksiyal tutulum var
IIB	Diğer pelvik dokuların tutulumu
III	Tümör abdominal organları invaze etmiş
IIIA	Bir alan
IIIB	Bir alandan daha fazla
IIIC	Pelvik metastaz ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IV	
IVA	Mesane ve/veya rektumu invaze etmiş
IVB	Uzak metastaz var
Adenosarkomlar	
I	Uterusa sınırlı tümör
IA	Myometriyum invazyonu yok, endometrium/endoserviks
IB	Myometrial invazyon ½ veya daha az
IC	Myometrial invazyon ½ 'den fazla
II	Pelvis içinde sınırlı, uterus dışına yayılmış
IIA	Pelvis sınırlı tümör
IIB	Adneksiyal tutulum var
III	Tümör abdominal organları invaze etmiş
IIIA	Bir alan
IIIB	Bir alandan daha fazla
IIIC	Pelvik metastaz ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IV	
IVA	Mesane ve/veya rektumu invaze etmiş
IVB	Uzak metastaz var
Karsinosarkomlar	
Karsinosarkomlar, endometrium karsinomu gibi evrenmelidir.	

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Tüm olgulardan, immünohistokimyasal inceleme için birer adet, tümörü temsil edici parafin blok seçildi. %10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait seçilen bloklardan 2-3 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler, büyüklüklerine göre, bir lamda bir veya bir lamda iki olgu içerecek şekilde, biyopsi numaraları belirtilerek, pozitif şarjlı lamlara alındı.

H-kaldesmon (*Caldesmon* [monoklonal], CellMarque, 1:100 dilüsyon); CD10 (*anti CD10* [monoklonal], Ventana, 1:100 dilüsyon) ve Siklin D1 (*anti-Cyclin D1* [monoklonal], Ventana, 1:100 dilüsyon) antikoları kullanılarak, otomatik immünohistokimya boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı boyama cihazında yapıldı.

Pozitif kontrol olarak, h-kaldesmon için myometrial düz kas dokusu; CD10 için tonsil dokusu; Siklin D1 için endotel hücreleri kullanıldı. Uygulanan immünohistokimyasal boyama yönteminin basamakları aşağıda sıralanmaktadır: Pozitif şarjlı lamlara 2-3 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.

Lamlar Ventana cihazına yerleştirildi.

Antijen gerikazanım yöntemi olarak, standart CC1 metodu kullanıldı.

Primer antikor inkübasyonu için, h-kaldesmon cihazda 1 saat bekletildi.

Renk vererek, görüntülemeyi sağlamak için, "*Roche Ultraview Universal DAB Detection Kit*" kullanıldı.

Hematoksilen I (Ventana) ile zıt boyama tamamlandı.

Lamlar çeşme suyunda yıkanıp; sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutuldu.

Lamlar entellan kullanılarak, kapatıldı.

3.5. İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi:

H-kaldesmon ve **CD10** için tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her olguda lam üzerindeki tüm doku mikroskopta (Olympus BX50) incelenerek, tümör hücrelerindeki intrasitoplazmik boyanma oranı kaydedildi. **Siklin D1** için tümör hücrelerinde nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her olguda lam üzerindeki tüm doku mikroskopta (Olympus BX50) incelenerek, tümör hücrelerinde intranükleer boyanma oranı kaydedildi.

3.6. Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek:

Bu çalışma için, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun, 26 Aralık 2018 tarihli, 370 nolu kararı ile yerel etik kurul onayı alındı.

Olguların incelenmesinde; laboratuvarımızda daha önceden hazırlanmış Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı preparatlara ek olarak immünohistokimyasal boyama yapıldığından, finansal kaynak olarak, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) Koordinasyon Birimi'nin 'Hızlı Destek Projesi Yardımı' kullanıldı (HD-028).

3.7. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı.

Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen numerik değişkenler median (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılıklar "*student-t*", Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile belirlendi.

Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile değerlendirildi.

Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

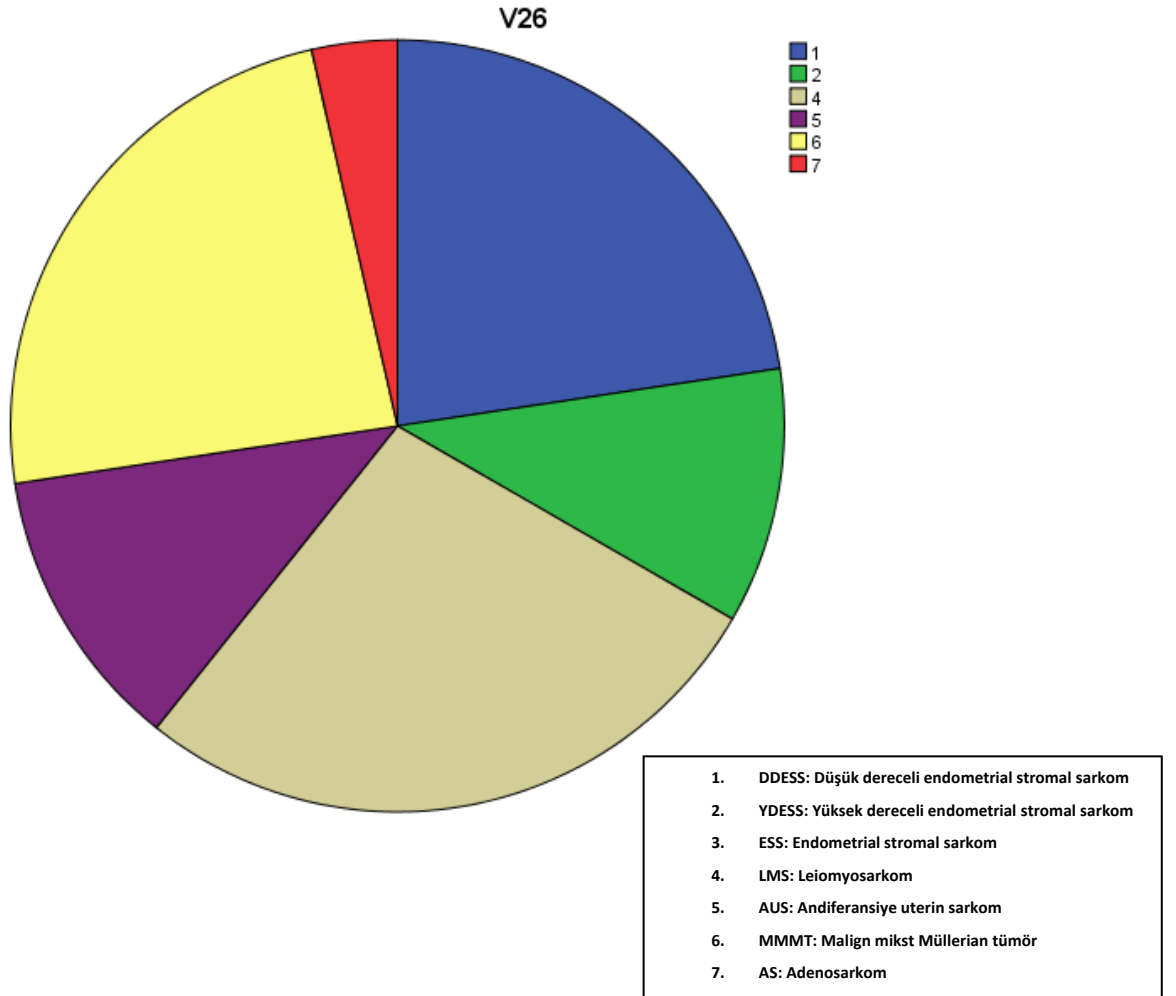
4. BULGULAR

4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri:

Çalışmada; 1998-2019 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uterus sarkomu tanısı almış toplam 84 olgu değerlendirildi.

4.1.1. Histopatolojik Tanı / Sarkom Subtipi:

Olgular ESS, LMS, AUS, adenosarkom ve MMMT olarak gruplandırıldı. Olguların histopatolojik tanıların dağılımı, Resim 2.'de görülmektedir. Çalışmamızda, güncel literatüre göre histopatolojik olarak yeniden değerlendirilen toplam 84 olgunun, 19'u DDESS, 9'u YDESS, 23'ü LMS, 10'u AUS, 20'si MMMT ve 3'ü AS'dur.



Resim 2. Tüm uterin sarkom olgularının histopatolojik tanıların dağılımı.

4.1.2. Yaş:

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması 55,9 yaş (SS:13,26) olarak belirlendi. Hastalar, minimum 20, maksimum 81 yaşındadır. Olguların; 29'u 50 yaş ve altı, 55'i 50 yaş ve üzeri yaş grubundadır. Olguların histopatolojik tanılarına göre yaş dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 2a, 2b, 2c.'de gösterilmektedir.

Tablo 2a. Olguların histopatolojik tanı gruplarına göre yaş ortalamaları ve yaş aralıkları

Histopatolojik Tanı Grupları	Olgu Sayısı	Yaş Ortalaması	Yaş Aralığı	Standart Sapma
DDESS	19	47,8	28 - 81	12,29
YDESS	9	56,1	23 - 68	13,29
LMS	23	55,7	41 - 76	10,21
AUS	10	57,6	34 - 74	12,72
MMMT	20	65,4	45 - 81	10,27
AS	3	38,3	20 - 58	19,03
Toplam	84	55,9	20 - 81	13,26

(p= 0,000)

En yüksek yaş ortalamasının MMMT tanılı grupta (65,4 yaş) olduğu görüldü.

Tablo 2b. Olgularımızın histopatolojik tanılarının 50 yaşa göre dağılımları.

(p=0,001)

Histopatolojik Tanı Grupları	Olgu Sayısı		
	<50 Yaş	≥50 Yaş	Toplam
DDESS (%)	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)
YDESS (%)	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)
LMS (%)	8 (34,8)	15 (65,2)	23 (100)
AUS (%)	3 (30)	7 (70)	10 (100)
MMMT (%)	2 (10)	18 (90)	20 (100)
AS (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
Toplam (%)	29 (34,5)	55 (65,5)	84 (100)

Elli yaş altı yaş grubundaki hastaların çoğunu DDESS tanılı olgular oluşturuyordu. Olguların 50 yaş altı ve üstü yaş gruplarına göre histopatolojik tanılarının dağılımı anlamlı derecede farklılık gösterdi (p=0,001).

Tablo 2c. Olgularımızın histopatolojik tanıların yaş dekadlarına göre dağılımı.

Tanı	≤ 40	41-50	51-60	61-70	>70	Toplam
DDESS	3	11	3	1	1	19
(%)	(15,8)	(57,9)	(15,8)	(5,3)	(5,3)	(100)
YDESS	1	0	4	4	0	9
(%)	(11,1)	(0)	(44,4)	(44,4)	(0)	(100)
LMS	0	8	8	5	2	23
(%)	(0)	(34,8)	(34,8)	(21,7)	(8,7)	(100)
AUS	1	3	1	4	1	10
(%)	(10)	(30)	(10)	(40)	(10)	(100)
MMMT	0	2	4	6	8	20
(%)	(0)	(10)	(20)	(30)	(40)	(100)
AS	2	0	1	0	0	3
(%)	(66,6)	(0)	(33,3)	(0)	(0)	(100)
Toplam	7	24	21	20	12	100
(%)	(8,4)	(28,6)	(25)	(23,8)	(14,3)	(100)

(p=0,004)

Olguların histopatolojik tanıların yaş dekadlarına göre dağılımı da anlamlı ölçüde farklıydı (**p=0,004**). MMMT tanı grubundaki hastaların %70'i 60 yaş üstü yaş dekadlarında yer alırken; DDESS grubundaki hastaların %73,7'si 50 yaşın altında yer aldı.

4.1.3. Tümör Çapı:

Tümör çapları ESS'ler için 1,3-18 cm; LMS'ler için 4,5-68 cm; AUS için 4-22,5 cm; MMT için 1,7-15 cm adenosarkomlarda ise 4-22 cm arasında değişmektedir.

Ortalama tümör çapı AUS olgularında belirgin olarak yüksekti.

Olguların tanılarına göre tümör çapları Tablo 3.' te görülmektedir. Tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde, AUS grubundaki olguların %90'ının 10 cm üzerinde tümör çapına sahip olduğu görüldü. DDESS grubundaki olguların %63,2'sinin tümör çapı ise 5 cm'nin altındaydı ($p=0,001$).

Tablo 3. Olguların histopatolojik tanılarına göre tümör çapları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Tümör Çapı ≤ 5 cm	Tümör Çapı 5-10 cm	Tümör Çapı >10 cm	Olgu Sayısı
DDESS (%)	12 (63,2)	3 (15,8)	4 (21,1)	19 (100)
YDESS (%)	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)	9 (100)
LMS (%)	3 (13)	8 (34,8)	12 (52,2)	23 (100)
AUS (%)	0 (0)	1 (10)	9 (90)	10 (100)
MMMT (%)	5 (25)	9 (45)	6 (30)	20 (100)
AS (%)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
Toplam (%)	24 (28,6)	27 (32,1)	33 (39,3)	84 (100)

($p=0,001$)

4.1.4. Mitoz:

Mitoz sayısı 10 BBA’da ESS tanıli olgularda 1-92; LMS’lerde 4-69; AUS tanıli olgularda 7-40; adenosarkomlarda 6-25 ve MMMT tanıli olgularda 4-35’ti.

Mitoz açısından DDESS ile diğer yüksek dereceli sarkomlar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yüksek dereceli sarkomların mitoz sayıları daha yüksekti. Olgularımızın %48,8’inde, mitotik indeks >20/10 BBA idi. DDESS grubunda, olguların %89,5’inde mitotik indeksin $\leq 15/10$ BBA olduğu dikkati çekti ($p=0,008$). Olguların tanılarına göre mitotik indeks dağılımları Tablo 4.’ te gösterilmektedir.

Tablo 4. Olguların tanılarına göre mitotik indeks dağılımları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Olgu Sayısı			Toplam
	≤ 10 Mitoz	10-20 Mitoz	>20 Mitoz	
DDESS (%)	16 (84,2)	1 (5,3)	2 (10,5)	19 (100)
YDESS (%)	0 (0)	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)
LMS (%)	6 (26,1)	4 (17,4)	13 (56,5)	23 (100)
AUS (%)	1 (10)	3 (30)	6 (60)	10 (100)
MMMT (%)	3 (15)	5 (25)	12 (60)	20 (100)
AS (%)	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)	3 (100)
Toplam (%)	27 (32,1)	16 (19)	41 (48,8)	84 (100)

($p= 0,000$)

4.1.5. Nekroz:

Nekroz ise AUS tanılı olguların tamamında (%100); LMS tanılı olguların 20'sinde (%87); MMT tanılı olguların 8'inde (%40); adenosarkom tanılı olguların 1'inde (%33,3) görüldü.

Olgularımızın %66,7'sinde (51/84) tümör nekrozu izlendi. Tümör nekrozunun en sıklıkla görüldüğü tanı grubu AUS (%100, 10/10) ve ardından LMS (%87, 20/23) idi (**p=0,000**). Olguların tanılarına göre nekroz durumları Tablo 5.'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Olguların tanılarına göre nekroz durumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Nekroz		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
DDESS (%)	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)
YDESS (%)	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)
LMS (%)	3 (13)	20 (87)	23 (100)
AUS (%)	0 (0)	10 (100)	10 (100)
MMMT (%)	12 (60)	8 (40)	20 (100)
AS (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
Toplam (%)	33 (39,3)	51 (66,7)	84 (100)

(**p=0,000**)

4.1.6. Heterolog Eleman:

Olgularımızın 13'ünde (%15,5) tümörde heterolog eleman alanları görüldü. Bu olguların 9'u (%69,2) MMMT tanılı idi. MMMT olgularının %45'inde heterolog eleman görüldü. Bu heterolog elemanlar rabdoid, kondroid ve seks-kord benzeri yapılarıdır.

4.1.7. Myometrial İnvazyon:

Bu olgularımızın %68,5'inde (50/73) derin myometrial invazyon saptanırken; DDESS grubunda olguların %62,5'inde (10/16) yüzeysel myometrial invazyon izlendi.

Myometrial invazyon DDESS tanılı olguların 6'sında (%37,5); YDESS tanılı olguların 7'sinde (%87,5); LMS tanılı olguların 14'ünde (%77,8); AUS tanılı olguların 9'unda (%90); MMMT tanılı olguların 13'ünde (%65); adenosarkom tanılı olguların 1'inde myometrial duvar kalınlığının $\frac{1}{2}$ 'sinden fazlaydı (**p=0,024**).

Myometrial invazyon açısından histopatolojik değerlendirme 73 olguda yapılabildi.

Olguların tanılarına göre myometrium tutulumları Tablo 6.' da gösterilmektedir.

Tablo 6. Olguların tanılarına göre myometriyum tutulumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Myometrial İnvazyon Derinliği		Toplam Olgu Sayısı
	≤1/2	>1/2	
DDESS (%)	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (100)
YDESS (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100)
LMS (%)	4 (22,2)	14 (77,8)	18 (100)
AUS (%)	1 (10)	9 (90)	10 (100)
MMMT (%)	7 (35)	13 (65)	20 (100)
AS (%)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Toplam (%)	23 (31,5)	50 (68,5)	73 (100)

(p=0,024)

4.1.8. Serviks Uteri Tutulumu:

Servikal stromal invazyon YDESS tanılı olguların 2'sinde; LMS tanılı olguların 3'ünde; AUS tanılı olguların 4'ünde; MMT tanılı olguların 9'unda; adenosarkom tanılı olguların 1'inde vardı.

MMT tanılı olgularımızın %45'inde (9/20) ve YDESS (2/5) ve AUS (4/10) tanılı olgularımızın %40'ında servikal stromal invazyon saptandı. DDESS tanılı olgularımızın hiçbirinde servikal tutulum görülmedi (**p=0,025**). Olguların tanılarına göre serviks uteri tutulumları Tablo 7.' de gösterilmektedir.

Tablo 7. Olguların tanılarına göre serviks uteri tutulumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Serviks Uteri Tutulumu		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
DDESS	15	0	15
(%)	(100)	(0)	(100)
YDESS	3	2	5
(%)	(60)	(40)	(100)
LMS	19	3	22
(%)	(86,4)	(13,6)	(100)
AUS	6	4	10
(%)	(60)	(40)	(100)
MMT	11	9	20
(%)	(55)	(45)	(100)
AS	2	1	3
(%)	(66,7)	(33,3)	(100)
Toplam	56	19	75
(%)	(74,7)	(25,3)	(100)

(p=0,025)

4.1.9. Over / Tuba Tutulumu:

Overlerin cerrahi olarak çıkarıldığı olguların (n=69) 6'sında (%7,8) overlerde malign tümör infiltrasyonu saptandı. Tubalarda sadece 3 olguda (%3,9) malign tümör infiltrasyonu görüldü.

ESS tanılı olguların 2'sinde her iki overde sarkom infiltrasyonu, 2'sinde ise tek taraflı over infiltrasyonu; 1'inde her iki tuba infiltrasyonu, 2'sinde tek taraflı tuba infiltrasyonu vardı.

LMS tanılı olguların 1'inde tek taraflı over infiltrasyonu varken, tubalarda tümör görülmedi.

AUS ve adenosarkom tanılı olguların her iki over ve tubaları özelliiksizdi.

MMMT tanılı olguların 3'ünde tek taraflı over infiltrasyonu varken, tubalarda infiltrasyon görülmedi.

Olguların tanılarına göre over ve tuba tutulumları Tablo 8.' de gösterilmektedir.

Tablo 8. Olguların tanılarına göre over tutulumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Over Tutulumu		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
DDESS (%)	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100)
YDESS (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)
LMS (%)	19 (95)	1 (5)	20 (100)
AUS (%)	10 (100)	0 (0)	10 (100)
MMMT (%)	17 (85)	3 (15)	20 (100)
AS (%)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Toplam (%)	67 (90,5)	7 (9,5)	74 (100)

(p= 0,245)

4.1.10. Omentum Tutulumu:

Omentektomi tüm sarkom olgularımızın 52'sine uygulanmış olup, bunların 7'sinde (%13,5) omentumda malign tümör infiltrasyonu saptandı. Olguların tanılarına göre omentum tutulumları Tablo 9.'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Olguların tanılarına göre omentum tutulumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Omentum Tutulumu		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
DDESS (%)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
YDESS (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)
LMS (%)	13 (92,9)	1 (7,1)	14 (100)
AUS (%)	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100)
MMMT (%)	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100)
AS (%)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Toplam (%)	45 (86,5)	7 (13,5)	52 (100)

(p= 0,676)

4.1.11. Lenfovasküler İnvazyon (LVİ):

Toplam 17 (%20,2) olguda LVİ görüldü. LVİ'nin en sıklıkla gözlemlendiği tanı grupları MMT (%35) ve DDESS (%26,3) idi.

Olguların tanılarına göre LVİ durumları Tablo 10.'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Olguların tanılarına göre LVİ durumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	LVİ		Toplam Olgu Sayısı
	Var	Yok	
DDESS	14	5	19
(%)	(73,7)	(26,3)	(100)
YDESS	8	1	9
(%)	(88,9)	(11,1)	(100)
LMS	20	3	23
(%)	(87)	(13)	(100)
AUS	9	1	10
(%)	(90)	(10)	(100)
MMMT	13	7	20
(%)	(65)	(35)	(100)
AS	3	0	3
(%)	(100)	(0)	(100)
Toplam	67	17	84
(%)	(79,8)	(20,2)	(100)

(p= 0,330)

4.1.12. Lenf Nodu Metastazı:

Lenf nodu disseksiyonu yapılan toplam 52 olgunun 5'inde (%9,6) lenf nodlarında sarkom metastazı saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan bu olguların 4'ü (%26) MMT, 1'i (%14,3) DDESS tanılı olgulardı. Diğer tanı gruplarında yer alan olguların hiçbirinde lenf nodu metastazı görülmedi. Olguların tanılarına göre lenf nodu metastazı durumları Tablo 11.'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Olguların tanılarına göre lenf nodu metastazı durumları.

Histopatolojik Tanı Grupları	Lenf Nodu		Toplam Olgu Sayısı
	Reaktif	Metastatik	
DDESS (%)	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)
YDESS (%)	6 (100)	0 (0)	6 (100)
LMS (%)	14 (100)	0 (0)	14 (100)
AUS (%)	7 (100)	0 (0)	7 (100)
MMMT (%)	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)
AS (%)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Toplam (%)	47 (90,4)	5 (9,6)	52 (100)

(p= 0,123)

4.1.13. Nüks ve Uzak Organ Metastazı:

Toplam 23 LMS olgumuzun 7'si (%30,4), toplam 20 MMT olgumuzun 2'si (%10) bir kez; toplam 28 ESS olgumuzun 1'i (%5,9) iki kez nüks etmiş olup; AUS ve adenosarkomlarda nükse rastlanmadı.

Nükseden olgulardan ikisi izlem sürecinde hayatını kaybederken; 7 olgu halen hayattaydı (Tablo 12.).

Tablo 12. Olguların nüks ve prognozları arasındaki ilişki.

Prognoz	Nüks		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
Sağ (%)	57 (89,1)	7 (10,9)	64 (100)
Ex (%)	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Toplam (%)	65 (87,8)	9 (12,2)	74 (100)

(p=0,600)

Toplam 23 LMS olgumuzun 5'i (%21,7), toplam 28 ESS olgumuzun 1'i (%5,9); toplam 20 MMT olgumuzun 5'i (%25); toplam 10 AUS olgumuzun 3'ü (%33,3) uzak organ metastazı yapmış olup; adenosarkom olgularında uzak metastaz görülmedi.

ESS tanıli hastaların birinde akciğer ve karaciğer; diğer ikisinde ise kolon, appendiks metastazı mevcuttu.

LMS tanıli hastaların 5'inde uzak metastaz olup; bunlardan biri ince barsak, biri kolon, bir diğeri kolon ve akciğer; bir diğeri ise kolon ve cilde metastaz yapmıştı.

AUS tanıli hastaların 3'ünde uzak metastaz olup; bunlardan biri pelvis ve akciğere; biri pelvis ve beyine, diğeri ise sadece akciğere metastaz yapmıştı.

4.1.14. Evre:

Olgularımızın %17,9'u (15/84) evre IV hastalık dönemindeydi. Bu hastaların ağırlıklı olarak AUS, MMTT ve LMS gruplarında yer aldığı görüldü (p=0,123).

Olguların tanılarına göre evreleri Tablo 13.'te gösterilmektedir.

Tablo 13. Olguların tanılarına göre evreleri.

Histopatolojik Tanı Grupları	Evre						Toplam Olgu Sayısı
	I	II	Erken	III	IV	Geç	
DDESS	16	2	18	0	1	1	19
(%)	(84,2)	(10,5)	(94,7)	(0)	(5,3)	(5,3)	(100)
YDESS	5	1	6	2	1	3	9
(%)	(55,6)	(11,1)	(66,7)	(22,2)	(11,1)	(33,3)	(100)
LMS	17	1	18	1	4	5	23
(%)	(73,9)	(4,3)	(78,3)	(4,3)	(17,4)	(21,7)	(100)
AUS	5	1	6	0	4	4	10
(%)	(50)	(10)	(60)	(0)	(40)	(40)	(100)
MMMT	4	5	9	6	5	11	20
(%)	(20)	(25)	(45)	(30)	(25)	(55)	(100)
AS	0	3	3	0	0	0	3
(%)	(0)	(100)	(100)	(0)	(0)	(0)	(100)
Toplam	31	47	60	5	15	24	84
(%)	(59,5)	(11,9)	(71,4)	(10,7)	(17,9)	(28,6)	(100)

(p=0,123)

4.1.15. Adjuvan Tedavi:

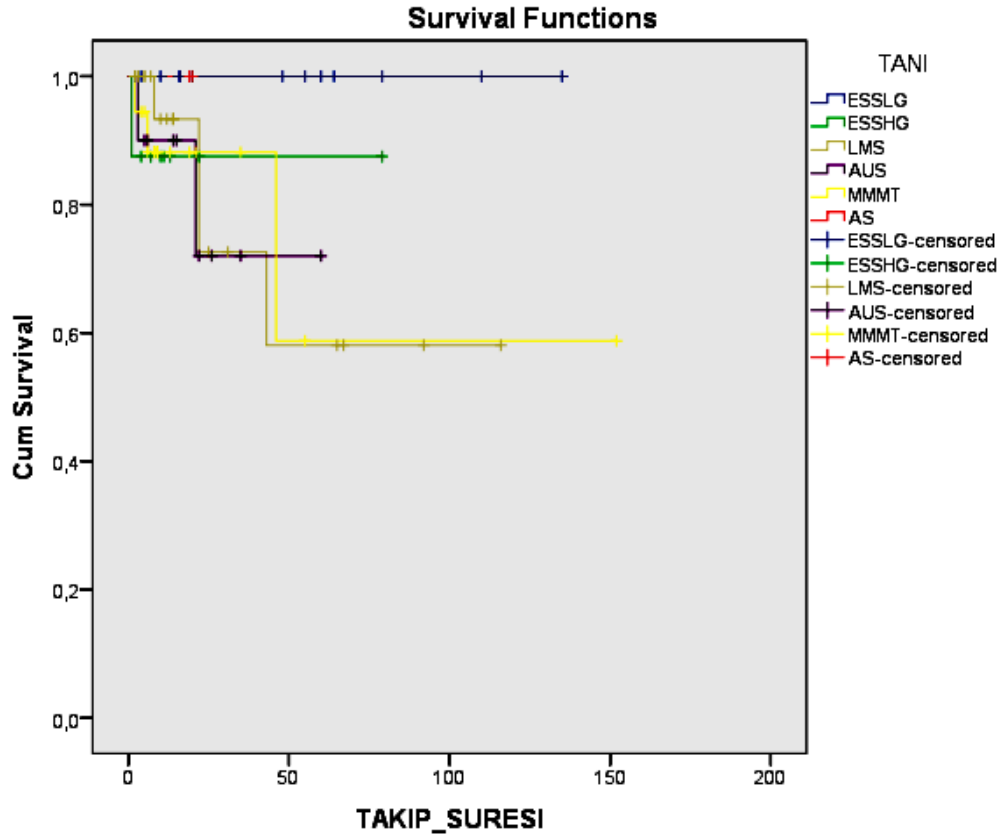
Bir DDESS tanılı hasta, bir YDESS tanılı hasta, iki LMS tanılı hasta, iki AUS tanılı hasta, iki de MMMT tanılı hasta sadece radyoterapi (RT); üç LMS tanılı hasta, üç AUS tanılı hasta, iki MMMT tanılı hasta sadece kemoterapi (KT) almış olup; iki LMS tanılı hasta hem RT hem de KT almıştı.

4.1.16. Prognoz ve Sağkalım:

Çalışmamızda, olgularımızın takip süreleri 2-152 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 27,5 aydır (SD: 32,7). Olgularımız içerisinde 4 LMS, 3 MMMT, 2 AUS tanılı hastalardan olmak üzere 10'unun, 4 yıllık takiplerinde hayatlarını kaybettiği saptandı.

Prognoz ve sağkalım bilgisine ulaşılabilen toplam 73 olgudan 10'u (%13,7) ilk 4 yıllık takip süresinde hayatını kaybetmişti. Kaybedilen olguların 5'i ilk yıl içerisinde, 3'ü ikinci yıl ve 2'si dördüncü yıl içerisinde ölmüştü. DDESS grubundaki olguların tümü sağdı.

Hastaların prognozları ile tümör boyutları arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde, hayatını kaybeden olgularda ortalama tümör çapı 17,4 cm iken, sağ kalan olgularda ortalama tümör çapı 9,4 cm idi. Ancak, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,145$).



“ESSLG” : DDESS: Düşük dereceli endometrial stromal sarkom
“ESSHG” : YDESS: Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom

LMS: Leiomyosarkom

AUS: Andiferansiye uterin sarkom

MMMT: Malign mikst Müllerian tümör

AS: Adenosarkom

Resim 3. Olguların histopatolojik tanılarına göre sağ kalım grafiği.

Histopatolojik tümör subtipleri arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte; DDESS olgularının tamamının hayatta olduğu dikkati çekti.

İzlem sürecinde hayatını kaybetmiş toplam 10 hastanın tamamı, histopatolojik incelemede 10 BBA’da 10’un üzerinde mitotik figür görülen olgular arasındaydı. Mitotik aktivitesi <10 MF/10 BBA olan olgularımız arasında kaybedilen hasta yoktu.

Tablo 14. Tümörlerin mitotik aktivitesi ile prognoz arasındaki ilişki.

Prognoz	Mitoz Sayısı		Toplam Olgu Sayısı
	≤10	>10	
Sağ	22 (34,4)	42 (65,6)	64 (86,5)
Ex	0 (0)	10 (100)	10 (13,5)
Toplam	22 (29,7)	52 (70,3)	74 (100)

(p= 0,028)

İzlem sürecinde kaybedilen hastaların %90’ında (9/10), myometriyumun ½ kalınlığından daha fazlasında malign tümör infiltrasyonu görüldü (p= 0,264).

Tablo 15. Tümörlerin myometrial invazyon derinliği ile prognoz arasındaki ilişki.

Prognoz	Myometrial İnvazyon Derinliği		Toplam Olgu Sayısı
	<1/2	>1/2	
Sağ	17 (30,4)	39 (69,6)	56 (84,8)
Ex	1 (10)	9 (90)	10 (15,2)
Toplam	18 (27,3)	48 (72,7)	74 (100)

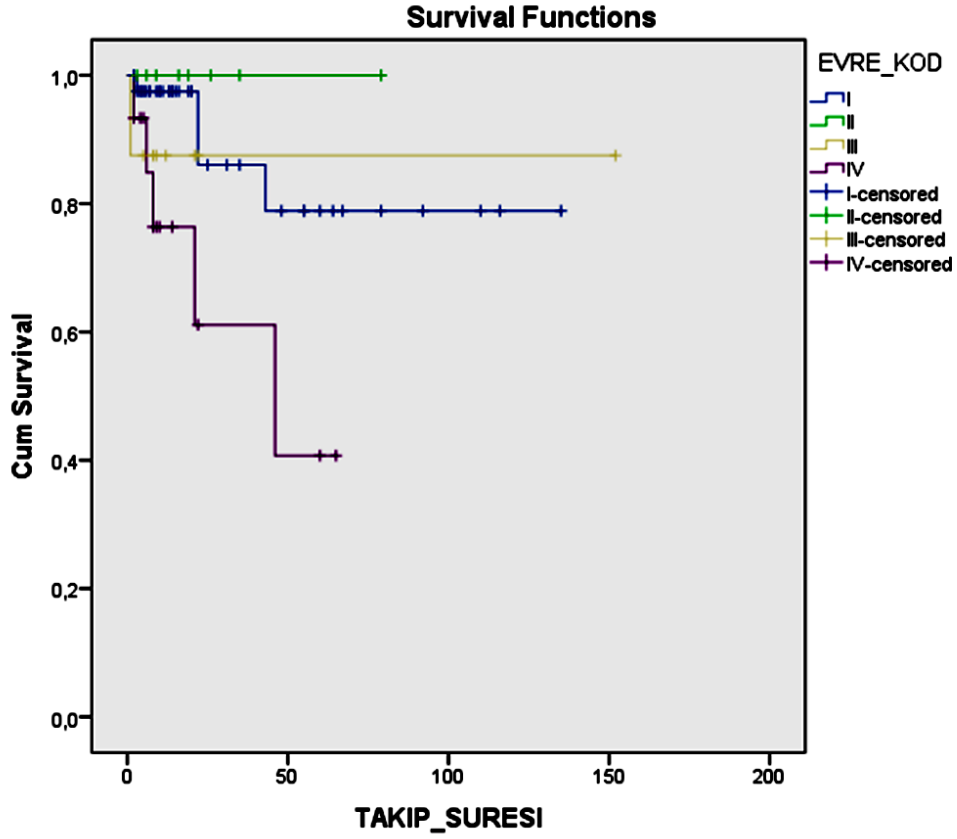
Öte yandan, hastaların prognozları ile klinikopatolojik parametrelerden uzak organ metastazı varlığı / yokluğu arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**p=0,005**). İzlem sürecinde hayatını kaybeden toplam 10 hastanın 6'sında (%60) uzak metastaz vardı. Uzak metastazın bulunmadığı toplam 57 olguluk grupta ise sadece 4 hasta (%7) yaşamını yitirmişti.

Tablo 16. Olguların uzak organ metastazları ile prognozları arasındaki ilişki.

Prognoz	Uzak Organ Metastazı		Toplam Olgu Sayısı
	Yok	Var	
Sağ	53 (84,4)	10 (15,6)	63 (100)
Ex	4 (40)	6 (60)	10 (100)
Toplam	57 (78,4)	16 (21,6)	73 (100)

(p=0,005)

Olgularda, hastalığın evresi ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte ($p= 0,056$), hayatını kaybeden toplam 10 olgunun 5'i (%50) evre IV'te yer alıyordu. Evre I'de olup, izlem sürecinde kaybedilen 4 hastanın klinikopatolojik verileri araştırıldığında, bu vakalarda mitotik indeksin 20 MF / 10 BBA olduğu; çapları >10 cm, nekrotik ve belirgin hücresel atipi gösteren, LMS tanımlı tümörleri olduğu dikkati çekti.



Resim 4. Olguların evrelerine göre sağkalım grafiği.

Evre I-II grubundaki hastaların ortalama sağkalım süreleri (114,9 ay) ile evre III-IV grubundaki olguların ortalama sağkalım süreleri arasında (91,5 ay) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (**p=0,026**)

Cerrahi girişimin ardından KT, RT ya da her ikisini birden alan toplam 18 hastanın izlemlerinde sağ oldukları saptandı. İzlem sürecinde yaşamını yitiren toplam 10 hastanın hiçbiri adjuvan tedavi almamıştı. Ancak, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

4.1.17. Olguların İmmunohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları:

H-kaldesmon ile LMS olgularının %34,8'inde (8/23) kuvvetli ve diffüz, 3'ünde (%13) fokal pozitif immünoreaktivite saptandı. AUS ve MMTT grubundan birer olguda da h-kaldesmon ekspresyonu izlendi. ESS grubunda hiçbir olguda pozitiflik görülmedi ($p=0,008$).

Tablo 17. Olguların tanılarına göre H-Kaldesmon ile immünoreaktivite sonuçları.

TANI	H-Kaldesmon			
	Negatif	Fokal Pozitif	Diffüz / Kuvvetli Pozitif	Toplam Olgu Sayısı
DDESS	19	0	0	19
(%)	(100)	(0)	(0)	(100)
YDESS	9	0	0	9
(%)	(0)	(0)	(0)	(100)
LMS	12	3	8	23
(%)	(52,2)	(13)	(34,8)	(100)
AUS	9	0	1	10
(%)	(90)	(0)	(10)	(100)
MMMT	19	0	1	20
(%)	(95)	(0)	(5)	(100)
AS	3	0	0	3
(%)	(100)	(0)	(0)	(100)
Toplam	71	3	10	84
(%)	(84,5)	(3,6)	(11,9)	(100)

($p=0,008$)

Tablo 18. Olguların tanılarına göre CD10 ile immünoreaktivite sonuçları.

TANI	CD10			
	Negatif	Fokal Pozitif	Diffüz / Kuvvetli Pozitif	Toplam Olgu Sayısı
DDESS (%)	5 (26,3)	4 (21,1)	10 (52,6)	19 (100)
YDESS (%)	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	9 (100)
LMS (%)	22 (95,7)	0 (0)	1 (4,3)	23 (100)
AUS (%)	4 (40)	2 (20)	4 (40)	10 (100)
MMMT (%)	16 (80)	1 (5)	3 (15)	20 (100)
AS (%)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	3 (100)
Toplam (%)	54 (64,3)	9 (10,7)	21 (25)	84 (100)

(p=0,002)

CD10 ile, DDESS'ların %52,6'sı (10/19) diffüz ve kuvvetli; %21,1 (4/19) fokal pozitif immünoreaktivite gösterdi. Diğer tanı gruplarından AUS grubunda yer alan 4, MMMT grubundan 3, LMS ve AS gruplarından birer olguda CD10 ekspresyonu dikkati çekti (**p=0,002**)

Tablo 19. Olguların tanılarına göre Siklin D1 ile immünoreaktivite sonuçları.

TANI	Siklin D1			
	Negatif	Fokal Pozitif	Diffüz / Kuvvetli Pozitif	Toplam Olgu Sayısı
DDESS	17	0	2	19
(%)	(89,5)	(0)	(10,5)	(100)
YDESS	2	2	5	9
(%)	(22,2)	(22,2)	(55,6)	(100)
LMS	21	0	2	23
(%)	(91,3)	(0)	(8,7)	(100)
AUS	9	0	1	10
(%)	(90)	(0)	(10)	(100)
MMMT	16	3	1	20
(%)	(80)	(15)	(5)	(100)
AS	2	1	0	3
(%)	(66,7)	(33,3)	(0)	(100)
Toplam	67	6	11	84
(%)	(79,8)	(7,1)	(13,1)	(100)

(p=0,002)

Siklin D1 ile, YDESS olgularının %55,6'sı (5/9) diffüz ve kuvvetli (>%70 hücrede) pozitif immünoreaksiyon gösterdi. Diğer tanı gruplarında da seyrek olarak, pozitif ekspresyon gösteren olgular vardı (**p=0,002**).

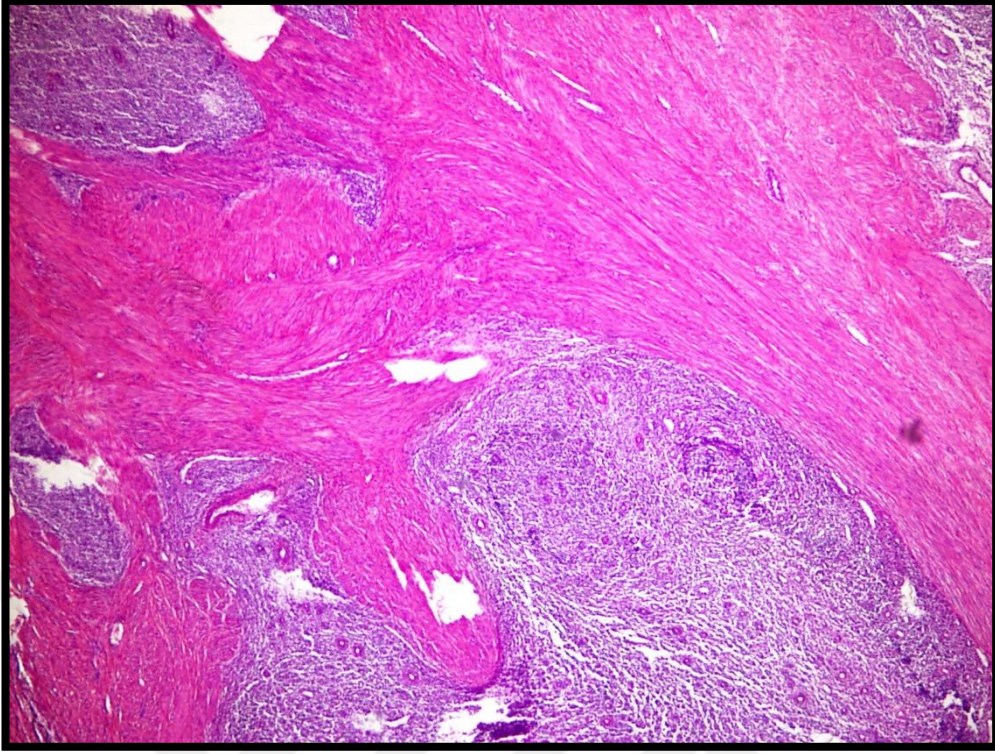
Olgulara immünohistokimya yöntemi ile uygulanan h-kaldesmon, CD10 ve Siklin D1 belirteçleri ile hastaların prognozları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Siklin D1 ile pozitif immünoreaksiyon gösteren olguların tümünde hastalarımız hayattaydı. Yaşamını yitiren toplam 10 hastanın hiçbirinde Siklin D1 ile pozitiflik görülmedi (p=0,170).

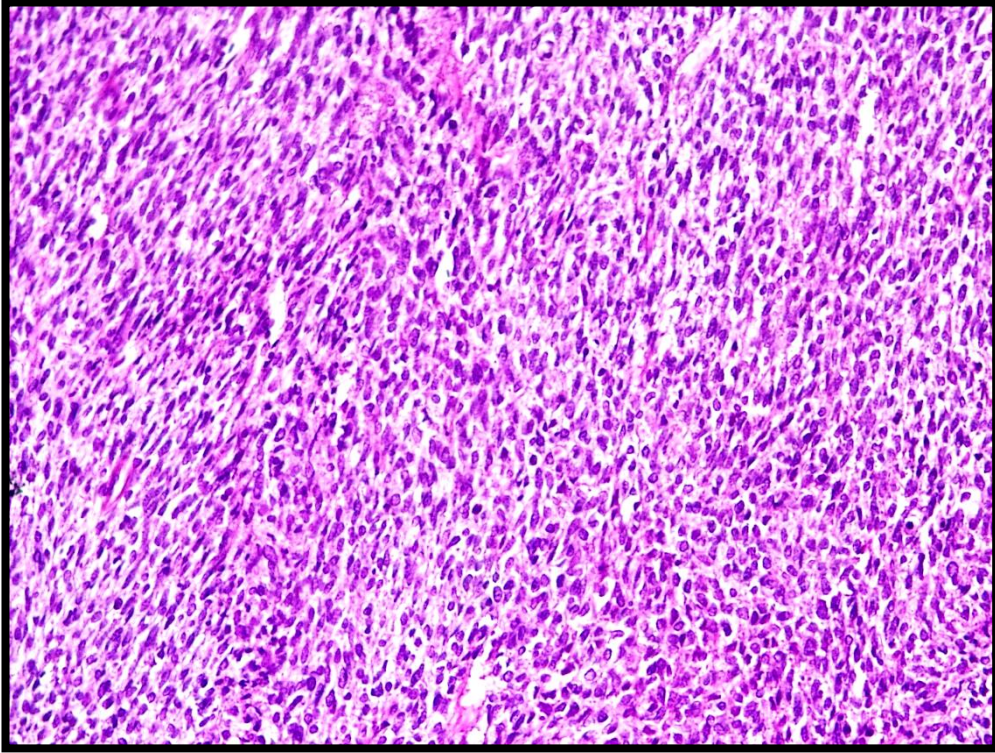
YDESS grubunda, Siklin D1 pozitifliği ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,125). YDESS tanılı ve prognostik bilgisine ulaşılabilen toplam 8 olgunun 1'i izlem sürecinde kaybedilmişti ve bu olgu da Siklin D1 ile negatif immünoreaksiyon vermişti. Pozitif immünoreaktivite gösteren toplam 7 YDESS olgusu ise halen hayattaydı.

LMS grubundaki olgulara uygulanan p53 ile, olguların %50'sinde (11/22) diffüz / kuvvetli pozitif intranükleer immünoreaktivite saptandı. Ancak, bu gruptaki olguların p53 immünoreaktivitesi ile prognozları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

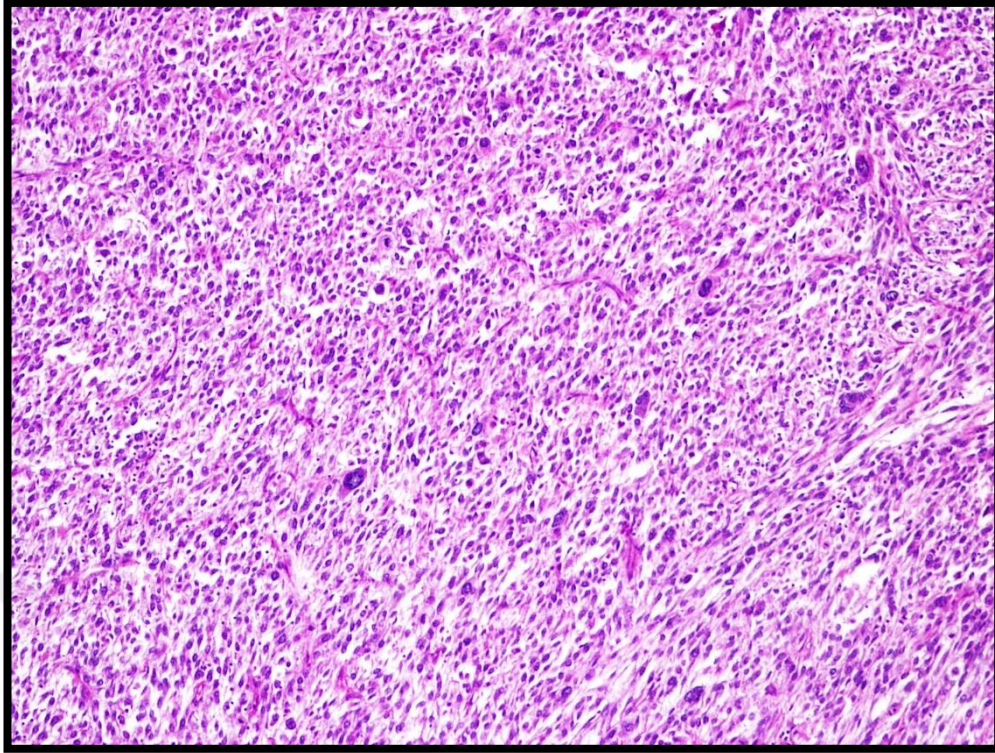
Olgularımızdan örnek resimler, **Resim 5 – 24.** arasında, ardışık olarak sunulmaktadır.



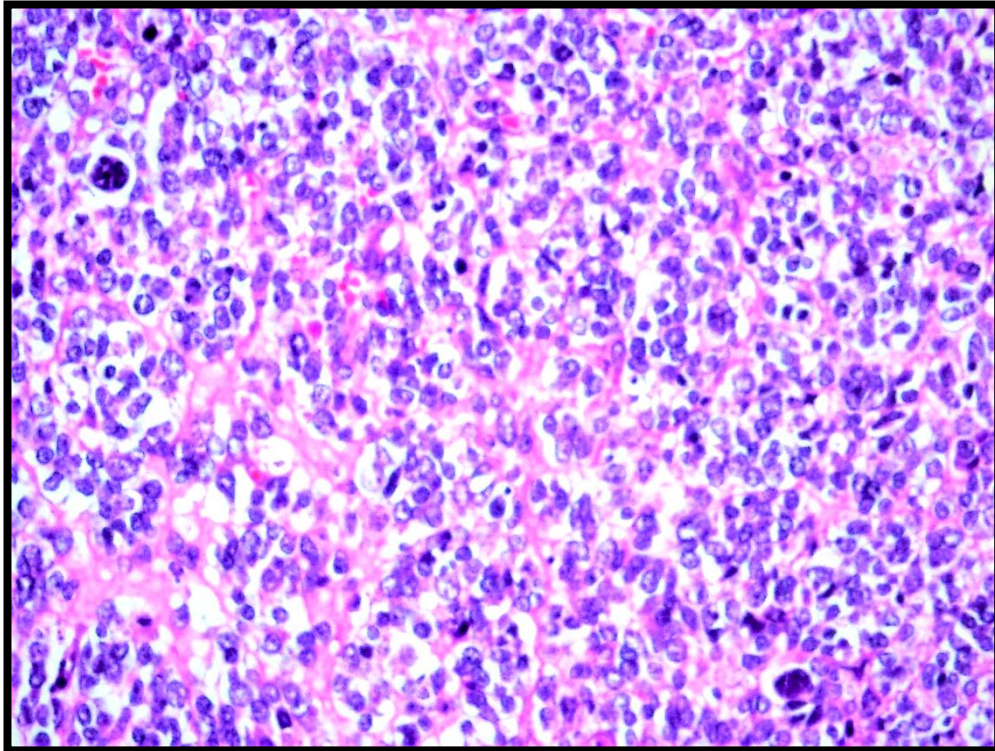
Resim 5. DDESS olgusunda dil benzeri morfolojik görünüm. (HE x40)



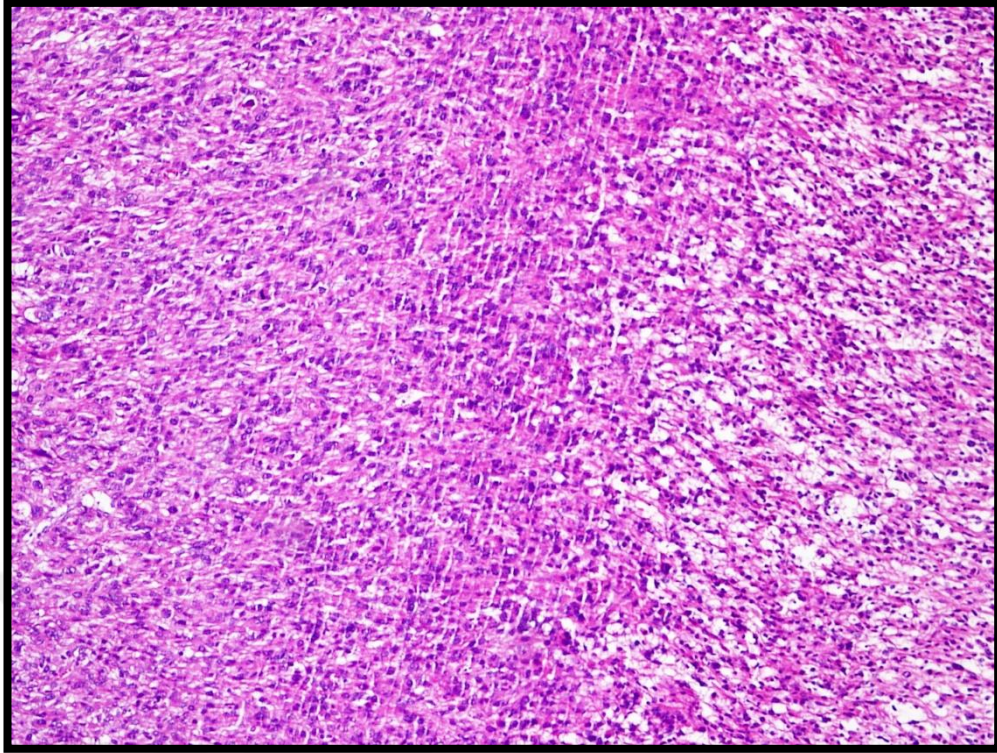
Resim 6. YDESS olgusu. (HE x100)



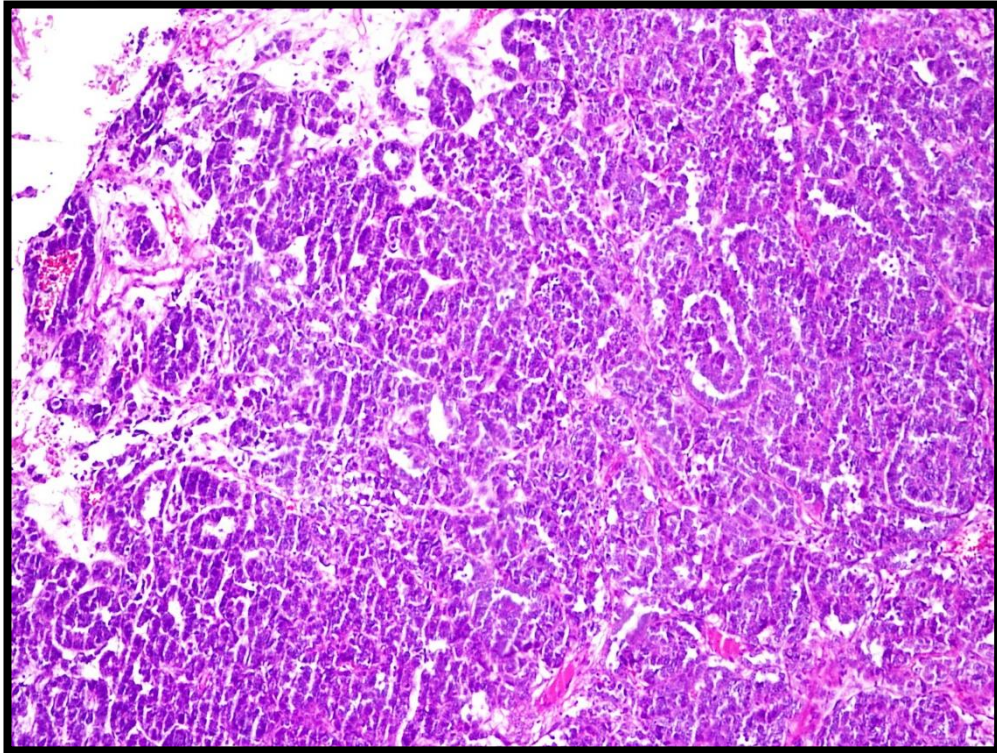
Resim 7. AUS olgusu. (HE x100)



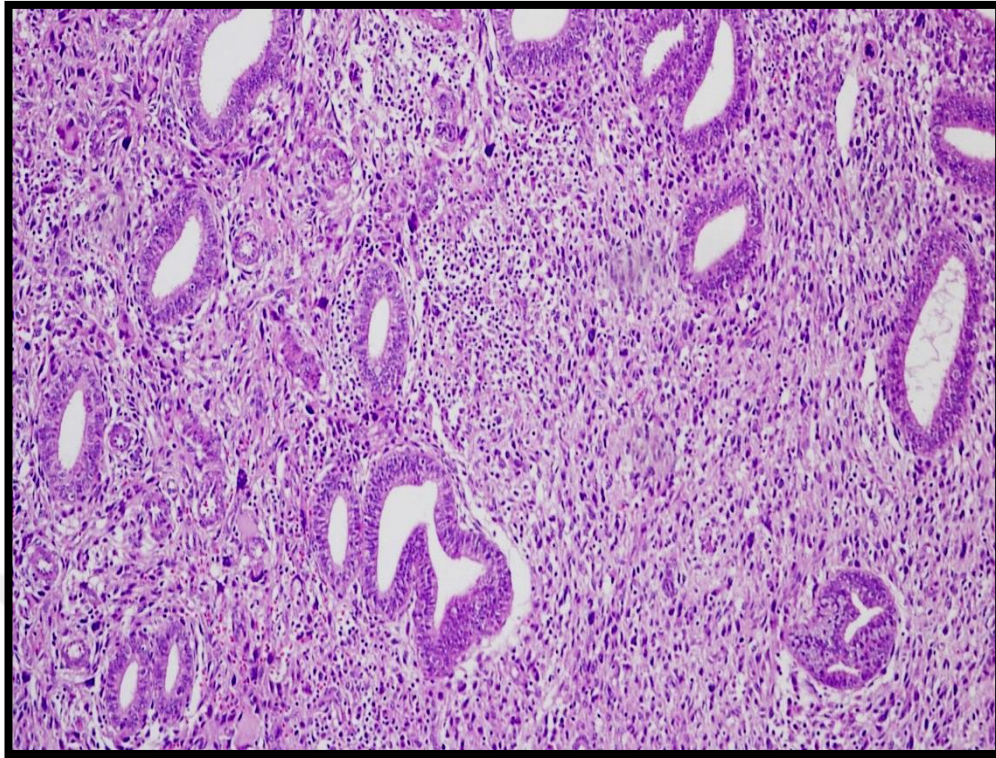
Resim 8. AUS olgusu. (HE x400)



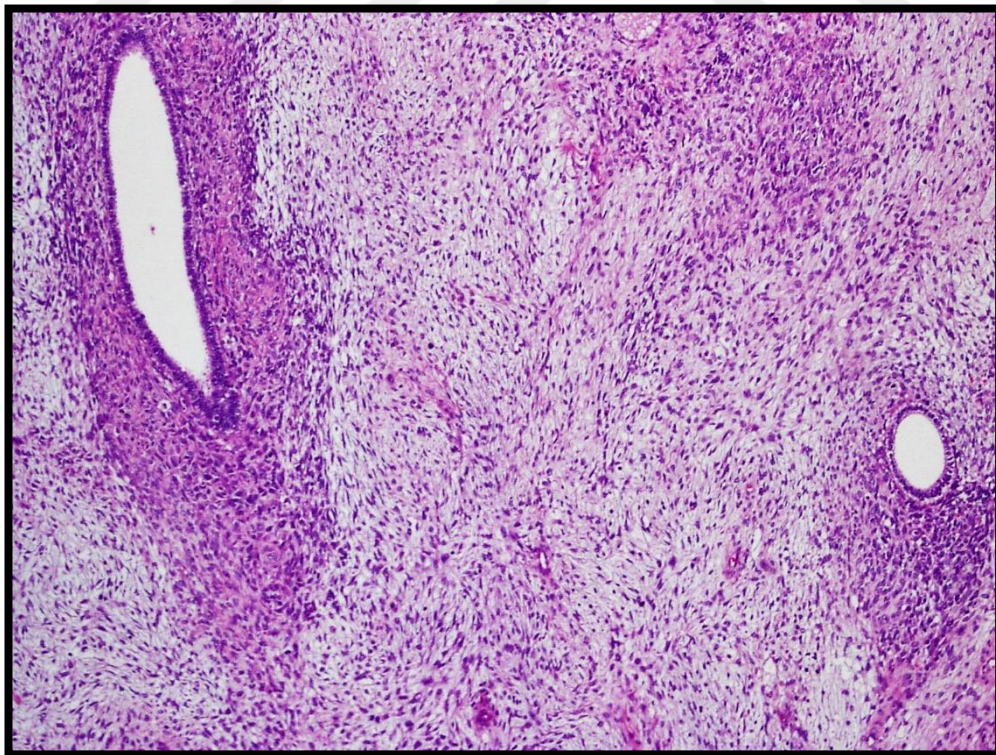
Resim 9. LMS olgusu. (HE x100)



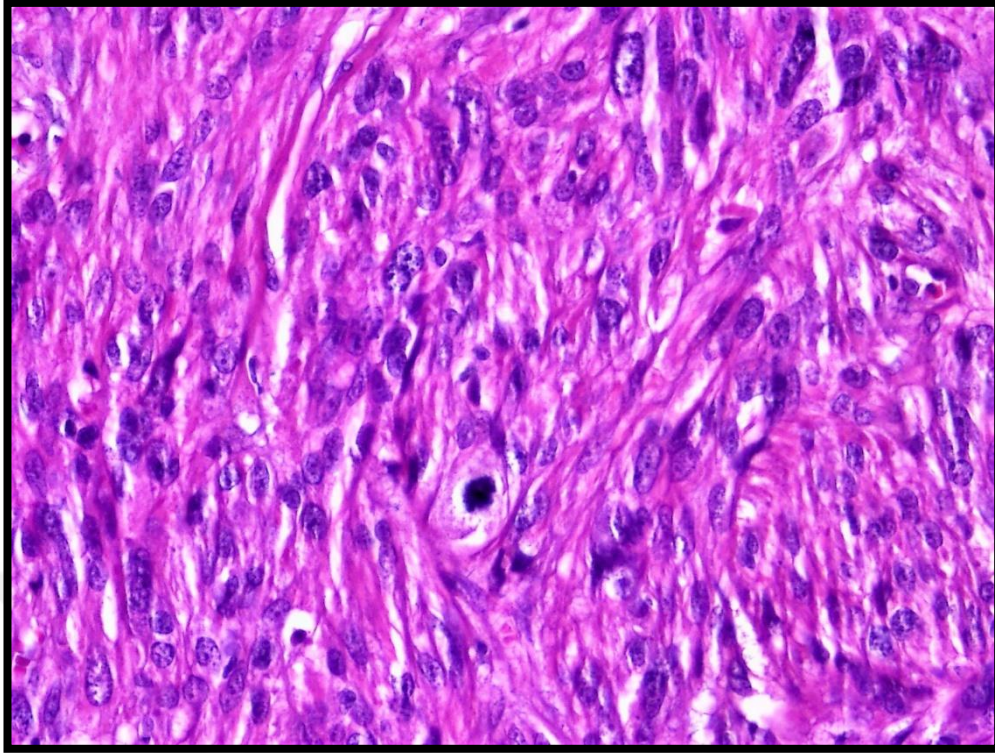
Resim 10. MMMT olgusu. (HE x100)



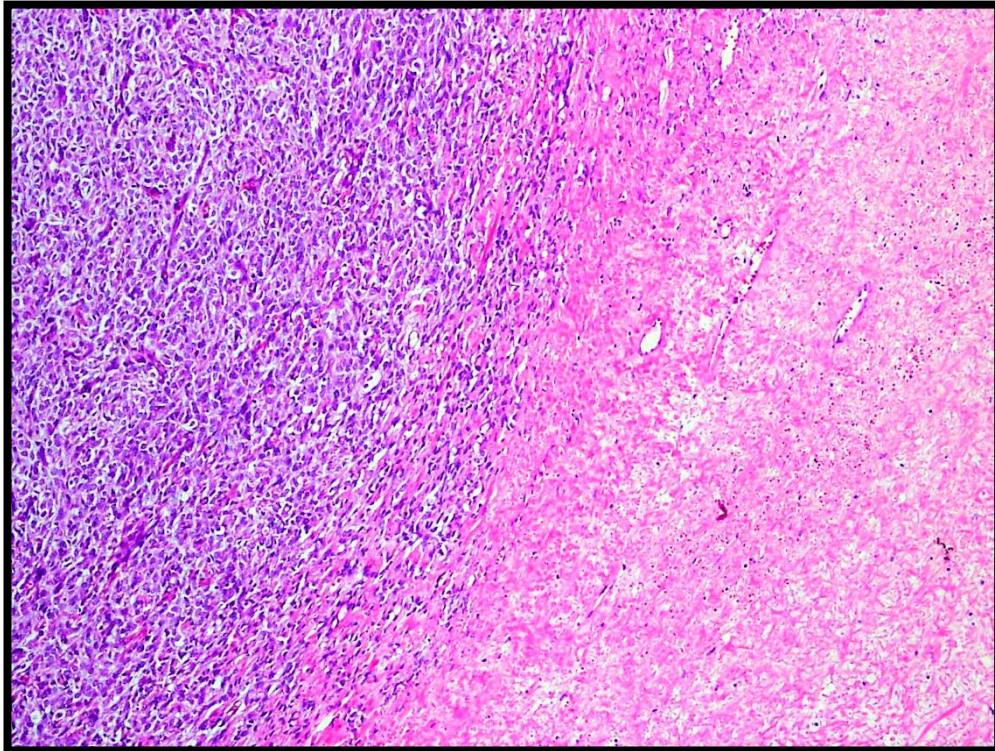
Resim 11. AS oligusu. (HE x100)



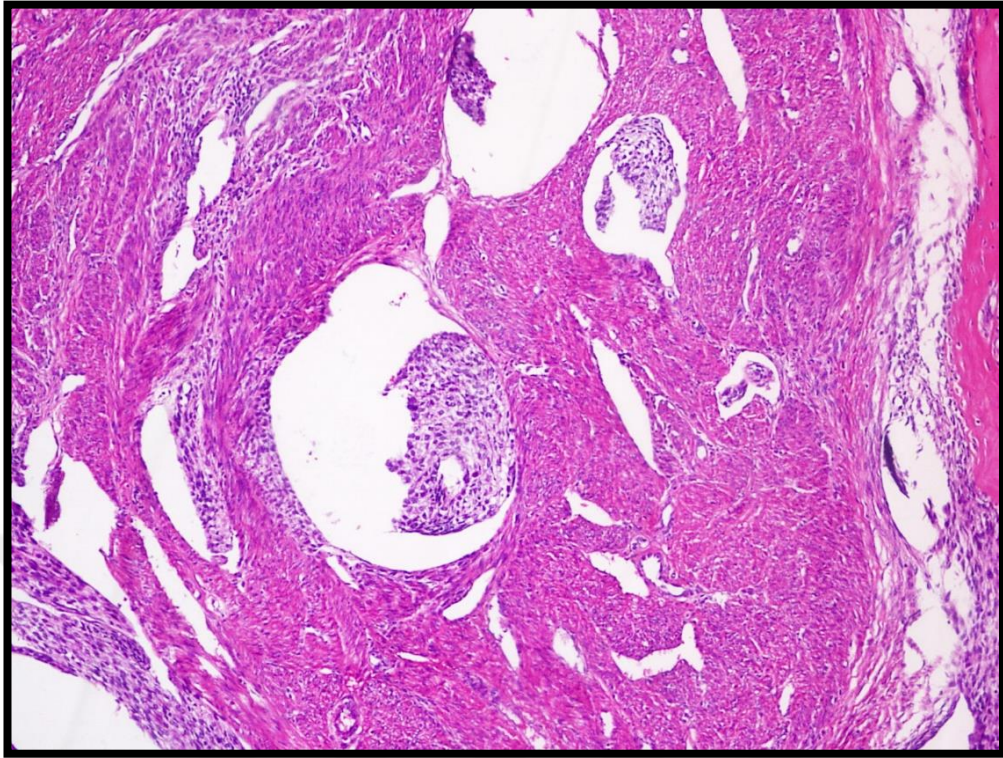
Resim 12. AS oligusu. (HE x100)



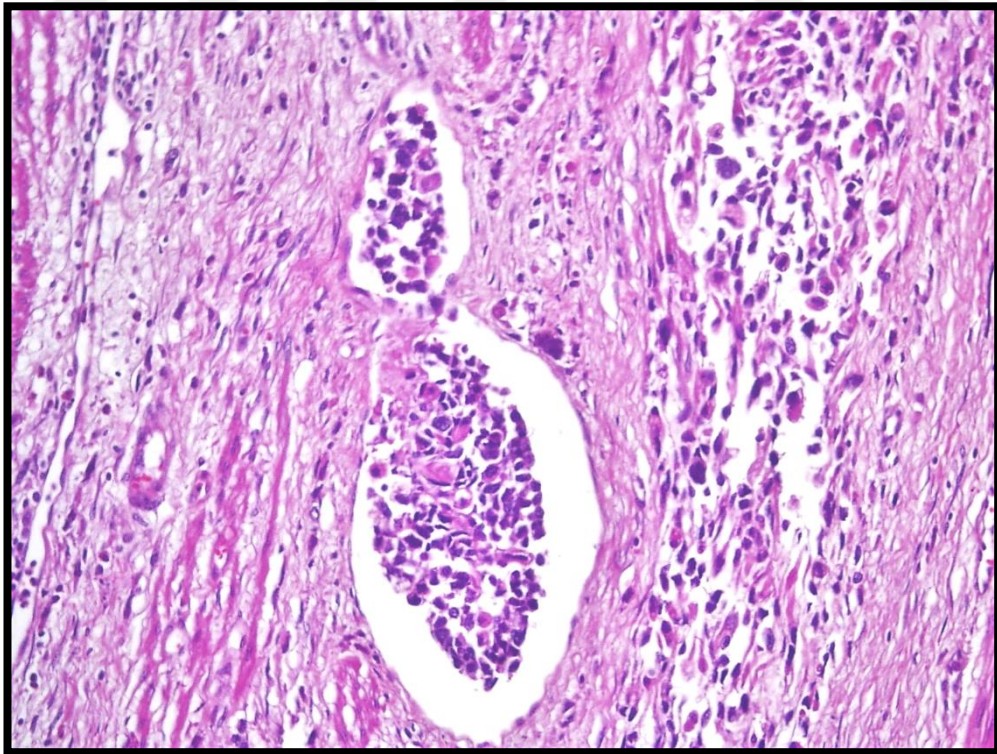
Resim 13. LMS olgusunda mitoz. (HE x400)



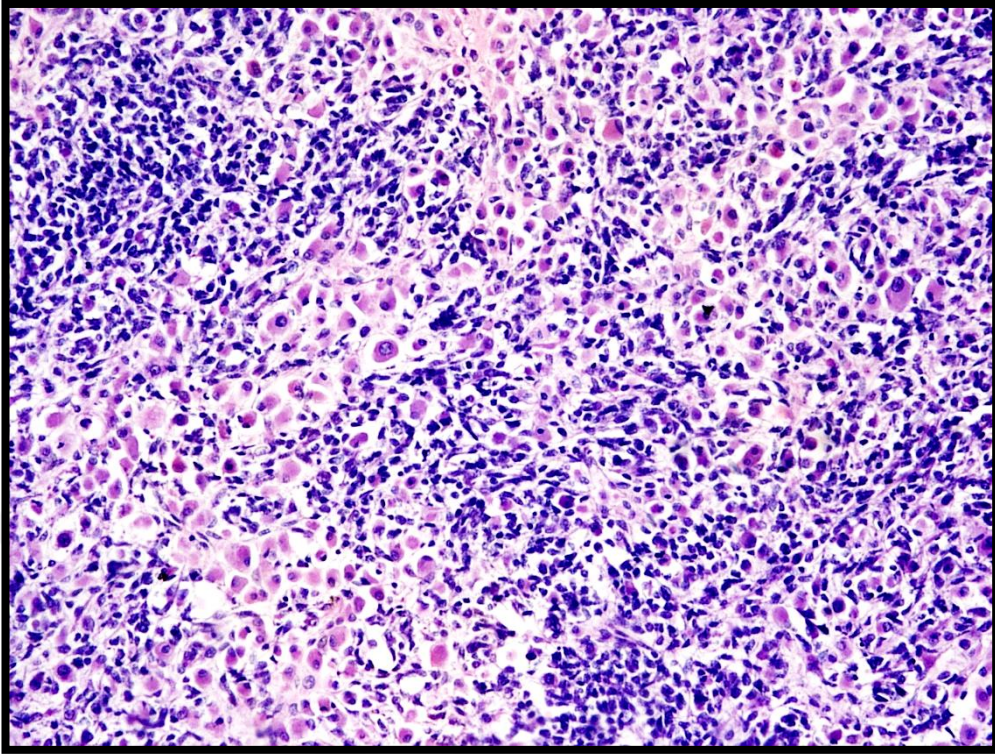
Resim 14. YDESS olgusunda nekroz. (HE x100)



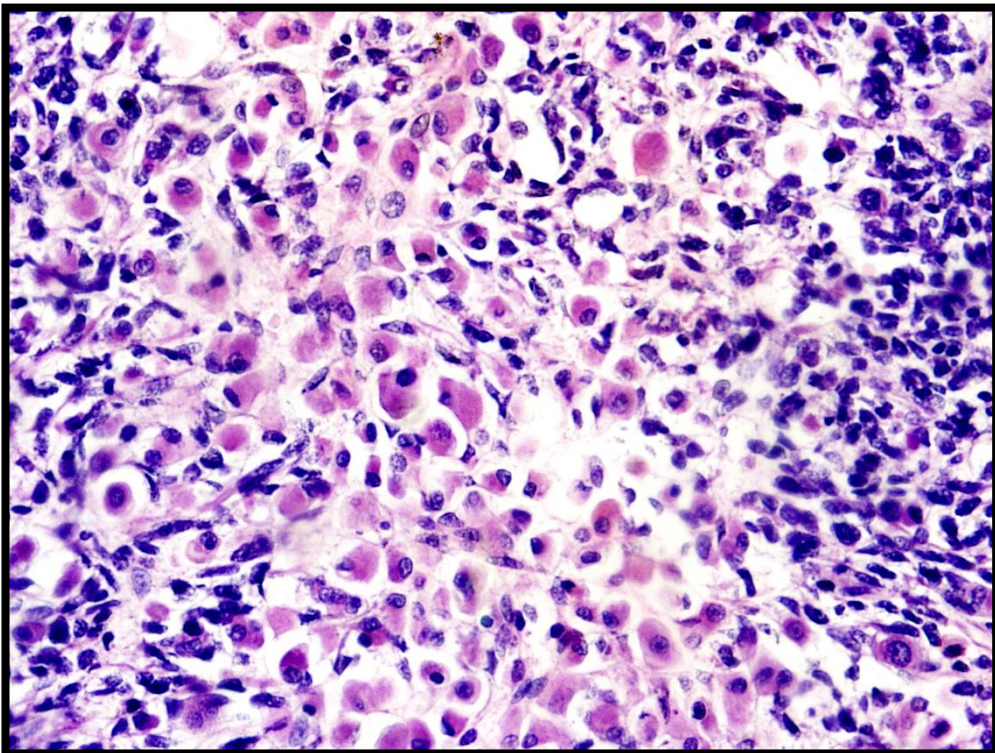
Resim 15. DDESS olgusunda LVİ. (HE x100)



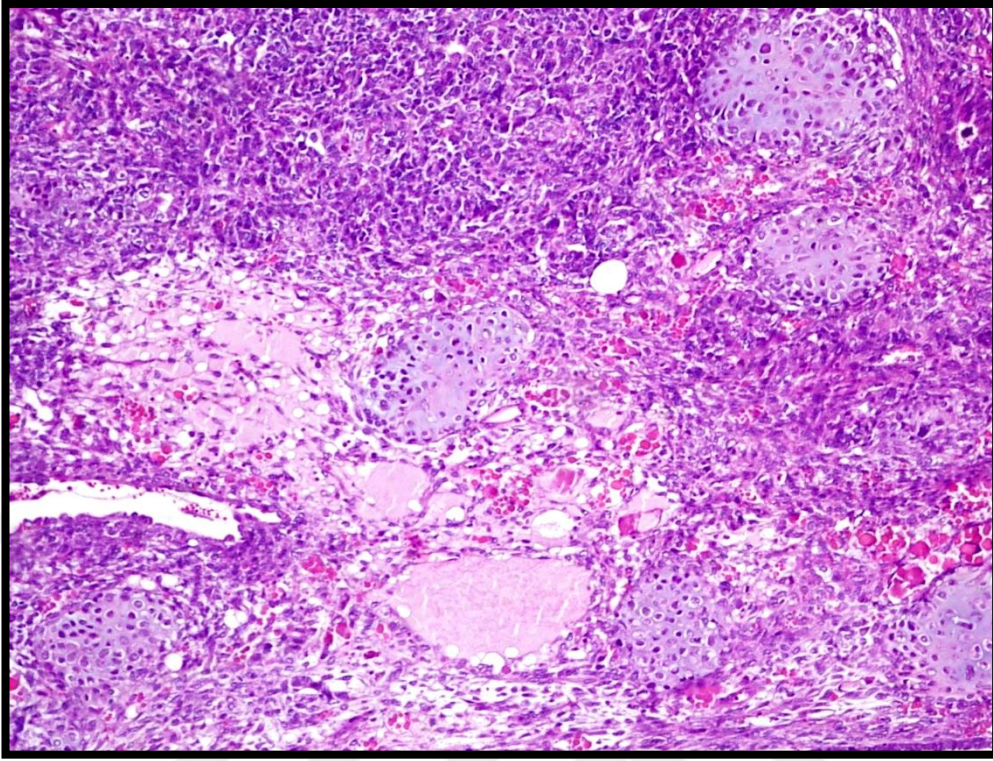
Resim 16. MMT olgusunda LVİ. (HE x400)



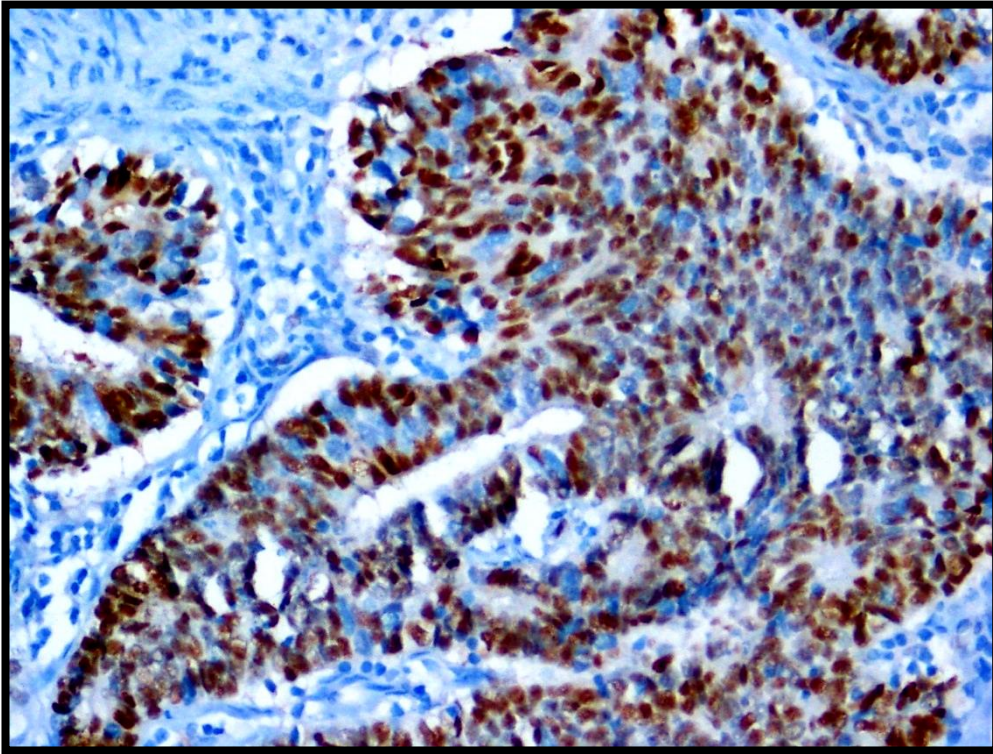
Resim 17. YDESS olgusunda yaygın rabdoid diferansiasyon. (HE x100)



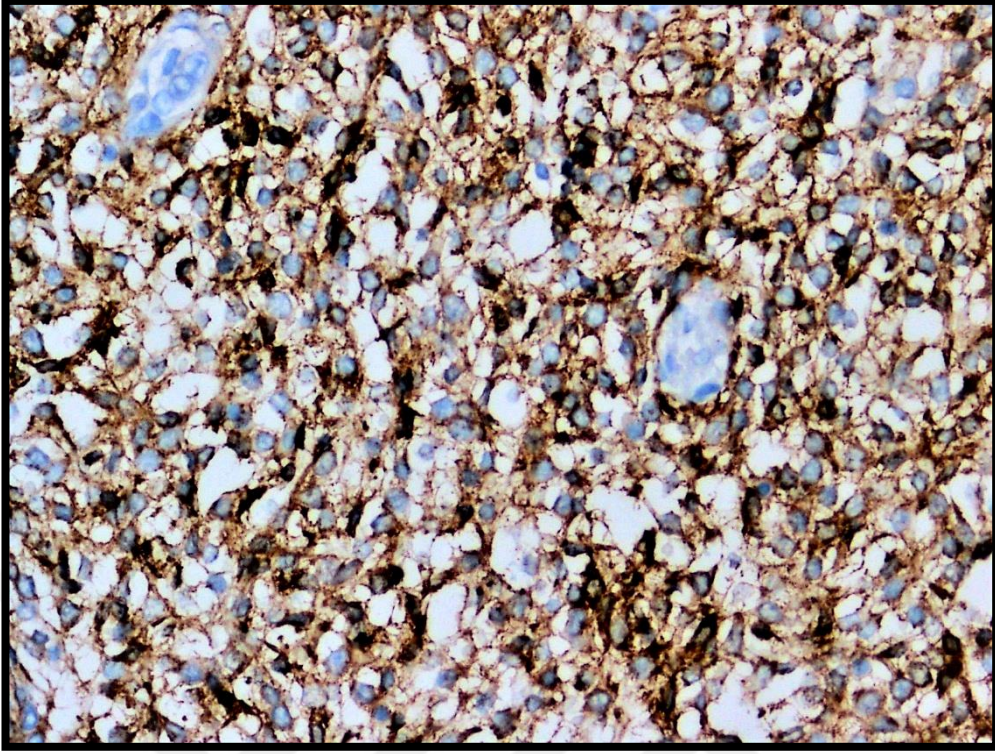
Resim 18. YDESS olgusunda yaygın rabdoid diferansiasyon. (HE x200)



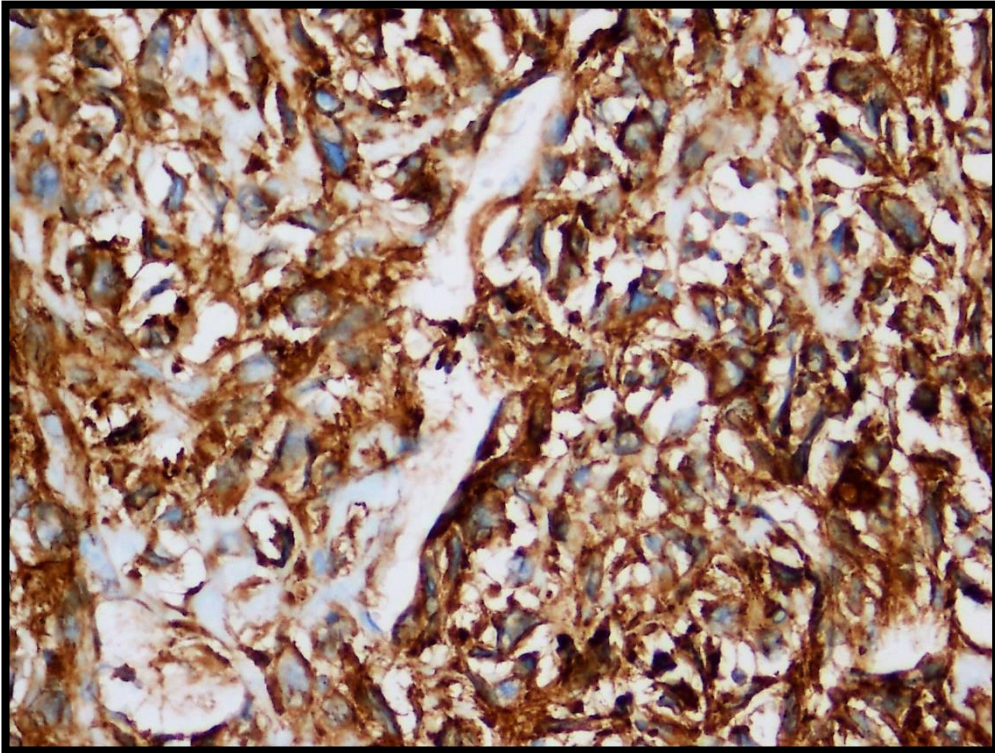
Resim 19. MMT olgusunda kondroid diferansiyasyon. (HE x100)



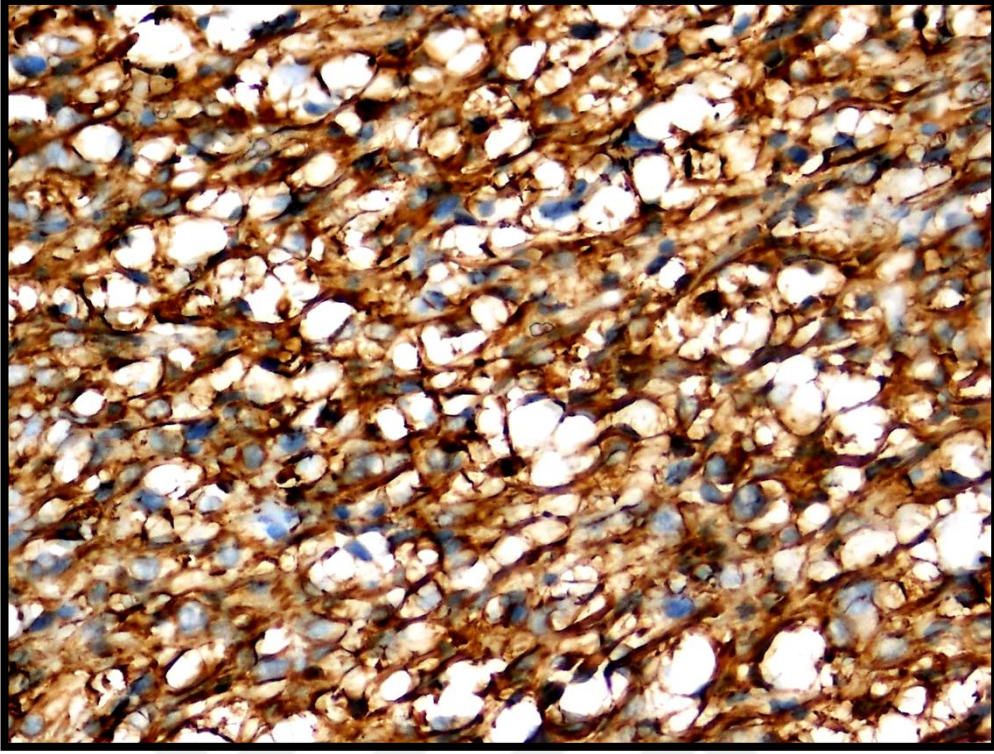
Resim 20. MMT olgusunda Siklin D1 ile immünoreaktivite. (x400)



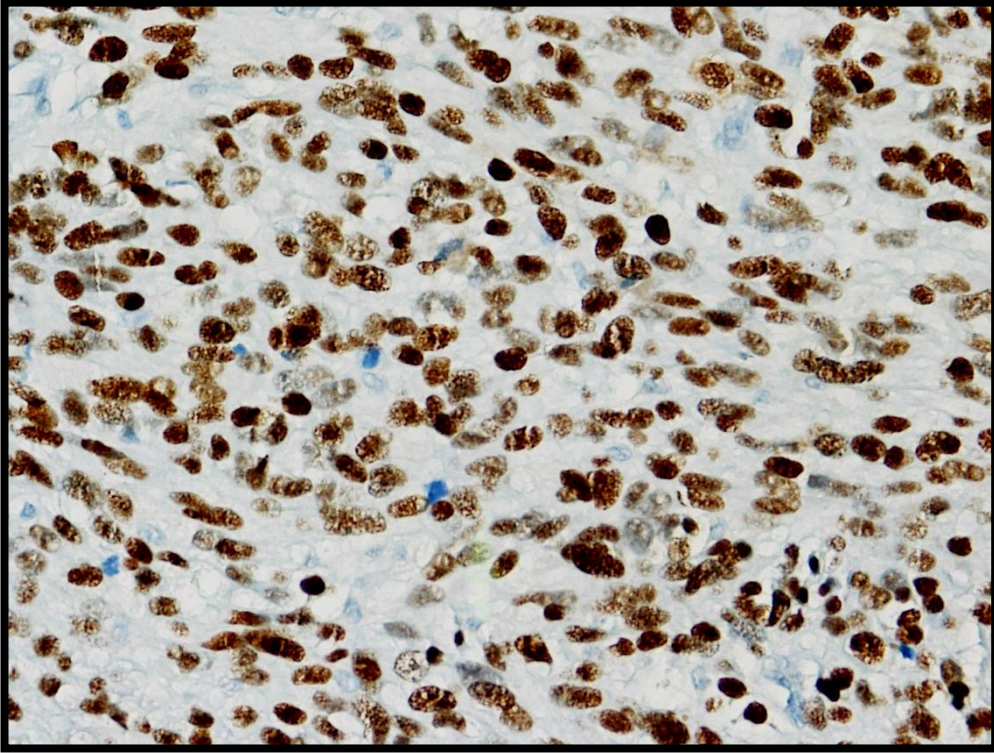
Resim 21. DDESS olgusunda CD10 ile immünoaktivite. (x400)



Resim 22. YDESS olgusunda CD10 ile immünoaktivite, (x400)



Resim 23. LMS olgusunda h-kaldesmon ile immünoaktivite. (x400)



Resim 24. LMS olgusunda p53 ile immünoaktivite. (x400)

5. TARTIŞMA

Uterus sarkomları (US), uterusun agresif seyirli ve nadir görülen tümörleridir. Olguların azlığı nedeniyle, literatürdeki serilerin çoğu kısıtlı hasta sayısından oluşmaktadır. Bu sebeple, güncel literatürde, US'nın prognostik faktörleri ve dolayısıyla klinik sonuçları ile tedavi stratejileri konusunda, henüz görüş birliği sağlanmış değildir. D'Angelo (2010) ve Gadducci (2011) tarafından yapılan iki büyük derlemede, uterus sarkomlarının, uterus kanserlerinin %3-7'sini oluşturdukları rapor edilmektedir.^{11,15} Bu tez çalışmasında, 1998-2019 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 84 olguluk US serisinin klinikopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları sunulmaktadır.

Uterus sarkomları ile ilgili olarak, bugüne kadar yayınlanmış en büyük seri, Nordal ve ark.nın çalışmasıdır. Bu çalışma, Norveçli kadın popülasyonunda uterus sarkomlarının insidansını ve sağ kalımını 37 yıllık bir süreç boyunca yansıtmaktadır.¹²² Daha sonraki yıllarda, aynı ülkeden Abeler ve ark. prognozu bilinen 419 olgunun ayrıntılı histopatolojik ve sağkalım verilerini yayınlamış; her tanı grubunun risk faktörlerini belgelemiştir.⁹

Uterus sarkomlarının farklı histopatolojik subtiplerinin görülme insidansının; LMS için %42-60¹³¹ MMMT için %40¹⁵ ve ESS için %10-15¹³² oranlarında olduğu ifade edilmektedir. Çalışmamızda, ESSlar %33,3 oranıyla birinci sıklıkta, ardından da sırasıyla LMS (%27,3), MMMT (%24), AUS (%11,9) ve AS (%3,5) yer almakta idi. ESS grubunu kendi içinde DDESS ve YDESS olarak iki farklı subgrup olarak değerlendirdik. Yirmisekiz ESS olgusunun 19'u DDESS olup, 9'u YDESS'du.

Uterus sarkomlarının yaş dağılımına bakıldığında, genelde ileri yaşlarda ortaya çıktıkları dikkati çekmektedir. Gao Y. ve ark.nın yaptığı çalışmada, ESSun premenapozal grubunda ortalama yaş 45 olup, 36 ile 54 arasında değişmektedir. Öte yandan, MMMT her zaman 50 yaş ve üzerinde bildirilmiştir.^{6,133} Bizim çalışmamızda ise DDESSlarda yaş ortalaması 47,8 iken, YDESS grubunda ortalama yaş 56, MMMTlerde 65,4 olup; bu değerler literatür ile uyumludur.

Uterus sarkomlarının farklı histopatolojik tiplerinin yaşa özgü görülme sıklığındaki fark, etiyojilerinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Uterin leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom insidansı, endometrial adenokarsinom ve meme kanseri ile benzerlik göstermektedir. Bu, etiyojilerinde hormonal etkinin varlığını desteklemektedir.¹²²

Gao Y. ve ark.nın yaptığı çalışmada, MMMTde, LMSda ve ESSda görülen 5 yıllık genel sağ kalım oranları, histopatolojik tipin anlamlı bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir (sırasıyla %11,1 ; 22,7 ve 65,8). MMMTnin diğer uterus sarkomu tiplerinden daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir.⁶ Aynı çalışmada, yaş, kan grubu, menopoz durumu ve evrenin sağkalım üzerinde bağımsız etkileri olduğu saptanmıştır.⁶

Nordal ve Thoresen çalışmalarında, uterin sarkomlarda yaşın önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur. Birçok çalışmada bildirilen leiomyosarkomlu genç hastaların daha iyi prognozu, bu çalışmada doğrulanmıştır.¹²²

Bazı çalışmalar, 50 yaşından genç hastaların daha uzun süre hayatta kaldıklarını bildirmektedir.¹³⁴ Çalışmamızda izlem süresinde hayatını kaybeden olguların yaşları 49 ile 72 yaş arasındadır.

Uterin sarkomlarda ırksal farklılıklar üzerinde de çalışılmıştır. Siyah ırkın uterin leiomyosarkom ve MMMT gelişimi için beyaz ırktan daha fazla risk altında olduğu vurgulanmaktadır.⁸

Literatürde, uterus sarkomlarında tümör çapının prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{9,135} Özellikle evre I hastalıkta tümörün büyüklüğünün prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.^{47,52,53} Çalışmamızda tüm uterus sarkomlarının; 33'ünün 10 cm'den büyük tümör çapı vardır. Hayatını kaybeden 10 olgudan 6'sında tümör çapı 10 cm'den büyüktür.

Nordal ve ark.nın yaptığı çalışmada, primer cerrahide serbest rezeksiyon sınırları en önemli prognostik faktör ve bunu takiben tümör derecesi, tümör çapı ve menopoz durumunun önemi saptanmıştır.⁵³

Birçok çalışmada, özellikle leiomyosarkomların aşırı teşhisine bağlı olarak uterin leiomyosarkomların aşırı rapor edildiği ortaya çıkınca, LMS tanısında ortak kriterler kullanılmaya başlanmıştır.^{9,47,122}

Bell ve ark.nın LMS tanısı için önerdiği mitoz sayısı, atipi ve nekroz olmak üzere üç kriterin analizine dayanan stratejide, LMS tanısı için gerekli olan mitotik figürlerin sayısı diğer iki kritere bağlıdır.²⁶ Nekroz yoksa ve belirgin hücresel atipi yoksa, LMS tanısı koymak için 10 BBA başına en az 20 mitotik figür gereklidir ve mitoz sayısının, LMS için tek histopatolojik prognostik faktör olduğu ifade edilmektedir.⁵¹ Mitoz sayısı bazı serilerde anlamlı bulunmasına rağmen,^{11,47,51} diğerlerinde anlamlı bulunmamıştır.^{52,53} Bu tutarsızlığın nedeni, cerrahi materyalin örneklenmesinde, kesit kalınlığında, BBAnın boyutunda ve mitotik figürlerin yorumlanmasındaki farklılıklar olabilir.⁹ Literatürde tümör hücresi nekrozu varsa, 10'dan az mitoz/10 BBA ve tümör nekrozu olmayanlar düşük risk grubundaki hastalar kabul edilirken; bu risk faktörlerinden birine sahip hastalarda mortalite riski üç kat daha yüksek ve her iki risk faktörüne sahipse, ölüm riskinin 15 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁹ Çalışmamızda, 41 (%51,2) olguda mitoz sayısı 10 BBAda 20'den az olup, 43'ünde (%48,8) ise 10 BBAda 20 ve daha fazla mitoz vardır. Kaybedilen hastaların 7'sinde yüksek mitotik aktiviteye sahip sarkomlar görülmüştür. Yine çalışmamızda 51 (%60,7) olguda nekroz saptanmıştır ve bunlardan 7'si hayatını kaybetmiştir.

Tümör büyüklüğü ve myometrial invazyonun derinliği prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.^{6,136} Çalışmamızda myometrial invazyon açısından histopatolojik değerlendirme yapılan olgularımızın %68,5'inde (50/73) derin myometrial invazyon saptanırken; DDESS grubunda olguların %62,5'inde (10/16) yüzeysel myometrial invazyon izlendi. Hayatını yitiren olgulardan 9'unda derin myometrial invazyon vardı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı.

Heterolog elemanların varlığı, evre I hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktördür; rabdomyosarkomatöz bileşenin varlığı ise en kötü prognoza sahiptir.¹²⁴ Bizim olgularımızın 13'ünde (%15,5) heterolog eleman görüldü ve bu olguların 9'u MMMT idi. Heterolog eleman saptanan olgulardan yalnızca 1 olgu hayatını kaybetmişti.

Uterus sarkomlarında cerrahi her zaman en etkili tedavi olarak tanımlanmıştır. Tüm tümör kitlesinin çıkarılmasının, ESSlu hastalarda hayatta kalma şansını optimize ettiği belirtilmektedir. Düşük dereceli ESSlarda overlerin de çıkarılması önerilir; çünkü bu tümörler yüksek düzeyde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı ile karakterizedir ve sıklıkla hormonal tedaviye yanıt verirler.¹³⁷ Hormon tedavisinin, primer ve tekrarlayan ER-pozitif uterin sarkomu olan hastalarda tedavi seçeneklerinden biri olması gerektiği savunulmaktadır.¹³⁸

Schwartz ve ark.nın serisinde, DDESS tanılı olgularda, overlerde nüks oranı %100 (6/6) iken, ilk ameliyatta ooforektomi yapılan hastalarda nüks oranı %43 idi.¹³⁹ ESS olgularımızın 21'ine (21/28) bilateral salphingooferektomi uygulanmıştı. Bu olguların 3'ünde over invazyonu, 3'ünde ise tuba invazyonu görüldü. Tüm olgularımızın 71'ine bilateral salphingooferektomi uygulanmıştı; bunların 7'sinde over, 3'ünde tuba invazyonu görüldü. Ancak hastaların sağkalımları ile over/tuba invazyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Lenfatik ve/veya vasküler invazyonun da prognozu olumsuz etkilediği bazı çalışmalarda bildirilmiştir.^{131,140} Mayerhofer ve ark. evre I-IV LMSlu hastalarda, LVİ'nun total sağkalımı etkileyen bağımsız, kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.⁵⁰ Pelmus ve ark.nın çalışmasında da evre I-II hastalıkta, LVİ'nun daha kısa metastazsız dönem ile ilişkili olduğu görülmüştür.²⁵ Abeler ve ark. AUS hastalarında, LVİ'nun istatistiksel öneme sahip tek prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, beş yıllık sağkalım oranı; LVİ olmayan hastalarda %83, LVİ olanlarda %17 olarak rapor edilmiştir.⁹ Diğer taraftan, başka bazı çalışmalarda ise LVİ, kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmamıştır.⁵³ MMMTleri ele alan çalışmaların bir kısmında da, LVİ'nun anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir.^{141,142}

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun yanı sıra, Yamada ve ark.nın çalışmalarında da, LVİnun, univaryant analizde önemli bir prognostik faktör olduğu saptanırken; multivaryant analizde, LVİnun prognoz ile ilişkisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.^{123,143} Bizim çalışmamızda toplam 17 (%20,2) olguda LVİ görüldü. LVİnun en sıklıkla gözlendiği tanı grupları MMMT (%35) ve DDESS (%26,3) idi. Lenfovasküler invazyon saptanan olgulardan 3'ü hayatını kaybetmişti; ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

MMMT'lerde, TAH+BSOnun yanında, metastaz şüphesi olan yerlerden biyopsi alınması, omentektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonundan oluşan tam evreleme ve batın sıvısı örnekleme önerilmektedir.¹¹ Çalışmamızda, batın sıvıları sitopatolojik olarak incelenen toplam 18 MMMT olgusunun 9'unda (%50), batın sıvısında malign tümör hücreleri görülmüştür.

Temkin ve ark. MMMTde %20 civarında bölgesel lenf nodu metastazı saptamışlardır.¹⁴² Nemani ve ark. Uluslararası Kanser Veritabanından (SEER) faydalanarak yaptıkları araştırmada, lenfadenektominin, MMMTlerde sağkalım üzerinde olumlu katkısı olduğunu göstermişlerdir (LND yapılanlarda 54 aya karşı, yapılmayanlarda 25 ay).¹⁴⁴

MMMT grubunda lenf nodu metastazı sıklığı nedeniyle ek pelvik lenfadenektominin endike olduğu, bazı çalışmalarda özellikle vurgulanmaktadır.^{6,143} Gao Y. ve ark.nın çalışmasında MMMT vakalarının %88,9'una pelvik lenfadenektomi uygulanmış ve bunların %72,2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. LMS ve ESS için, lenf nodlarının tutulumu insidansının, MMMTdekinden nispeten düşük olduğu bildirilmektedir.⁶

Kapp ve ark.nın çalışmasında, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların %6,6'sında lenf nodu metastazı bulunmuştur ve bunların %70'inde beraberinde ekstrauterin hastalık saptanmıştır. Ancak, LNDnün hastalısız sağkalım üzerinde olumlu etkisi görülmemiştir.¹³¹ Gadducci'nin 2011'de yayınladığı derlemesinde, makroskopik yayılım olmadığı sürece, lenf nodlarının "okült" tutulumunun %4-11 arasında değiştiği bildirilmiştir.¹¹ Giuntoli ve ark.nın 208 vakalık retrospektif çalışmalarında,

LND yapılan 36 hastanın 4'ünde (%11) lenf nodları pozitif bulunmuştur ve bunların 3'ünde uterus dışı hastalık tespit edilmiştir.¹⁷

Ayhan ve ark.nın 63 LMS vakası üzerinde yaptıkları çalışmada, lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan hastaların hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım değerleri, istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.¹⁴⁵ Bu bulgular, LMSlarda rutin lenfadenektomi yapılmasının yararının belirsiz olduğunu göstermektedir.

Bizim olgularımızdan 52'sine lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı; bunların 5'inde (%9,6) metastaz mevcuttu. Literatürle uyumlu olarak, bunlardan 4'ü MMTT iken, 1'i ESS idi. LMS, AUS ve ASlarda metastatik lenf nodu saptanmadı.

Nüks ve uzak organ metastazı açısından bakıldığında; DDESSa kıyasla, YDESS hastaları daha erken ve daha sık nükslere sahiptir (genellikle <1 yıl) ve hastalıktan ölme olasılıkları daha yüksektir. YDESS olgularında, overlerin tutulduğu hastaların tekrarlama riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%100'e kadar).⁸⁰

LMSlarda ise bildirilen nüks oranı %53 ile %71 arasında değişmektedir. İlk nüks, hastaların %40'ında akciğerlerde görülürken, yalnızca %13'ünde pelviste görülür.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızda, toplam 10 olguda (%11,9) nüks görülmüştür; bunların 7'si LMS, 2'si MMTT ve 1'i DDESSdur. Serimizde LMSlarda nüks oranı %31,8'dir (7/22).

Uterus sarkomları üzerinde yapılan çalışmaların çoğu evreyi en önemli prognostik faktör olarak vurgulamaktadır.^{6,11,48,122,147-150} Beş yıllık sağ kalım oranlarının evre I için %29 ile %74 arasında ve diğer evreler için %20 ile %40 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{147,151,152}

Kokawa ve ark.nın sunduğu seride, evreye göre prognoz açısından, Gao Y. ve ark.nın yaptığı çalışmadaki verilerde (%50) olduğu gibi, III. - IV. evrede benzer bir oran (%52) vardır.^{6,134} Gao Y. ve ark.nın yaptığı çalışmada LMS grubundaki hastaların %63,6'sına evre I-II, MMTT grubundakilere daha ileri evrelerde tanı konmuştur (evre III-IV, %66,6). Çalışmamızda evre I-II grubundaki hastaların ortalama sağkalım süreleri (114,9 ay) ile evre III-IV grubundaki olguların ortalama sağkalım süreleri arasında (91,5 ay) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Pautier, P. ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, evre ve histolojik alt tip ne olursa olsun, uterin sarkom tanısının kendisi ile ilişkili kötü prognoz doğrulanmaktadır. Sadece DDESSun, tek başına ameliyatla olumlu bir prognoz taşıdığı ve daha ileri terapötik girişimleri gerektirmediği belirtilmektedir. Ayrıca, MMMT için, evre ve yaşın güçlü prognostik faktörler olduğu vurgulanmaktadır.⁵¹

1970'li yılların sonlarından beri sarkomların tedavisinde kemoterapi uygulanmasına rağmen, uterin sarkomu olan hastaların 5 yıllık sağ kalımında uzun yıllar önemli bir gelişme olmamıştır.¹²² Adjuvan tedavinin uterin sarkomlu hastaların sağ kalımı üzerinde bir etkisi olup olmadığı da belirsizdir. İleriye dönük prospektif çalışmalar eksiktir; bu sık görülmeyen kanser tipi nedeniyle yürütülmesi güçtür ve literatürde bildirilen sonuçlar çok heterojendir. Öte yandan prognostik faktörlerin netleştirilmesi adjuvan tedavilerin planlanmasında yararlı olabilir.⁵¹ Zivanovic ve ark. analizlerinde, postoperatif adjuvan tedavi alan ve almayan hastalar arasında sağkalım bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir.¹⁵³ Diğer taraftan, ameliyatın yanı sıra radyoterapi alan ve uterus dışında hastalığı olan kadınlarda, sadece ameliyat olanlara göre sağ kalımın iyileştiğini saptayan çalışmalar da vardır.⁸ Bizim çalışmamızda da, adjuvan tedavi alan hasta grubunda sağkalımın, almayan gruba göre daha iyi olduğu görüldü.

2012'de Zivanovic ve ark. tarafından 5 yıllık sağkalımı öngörmek için uterin LMSa özgü bir nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogram, uterin LMSları için prognostik faktörler ile sağkalım arasındaki daha karmaşık ilişkileri dikkate alma yeteneğinde olup; genel sağ kalımın bireyselleştirilmiş bir tahminine olanak vermektedir. Uterin LMSa özgü bu nomogram, ekstrauterin yayılıma ek olarak, Mİ ve tümör boyutunun ek prognostik bilgisine, sürekli (kategorik değil) değişken olarak izin verir. Ancak bu çalışmada yaş, tümör boyutu ve servikal tutulum sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır.¹⁵³

Uterus sarkomları üzerinde yapılan farklı çalışmalarda İHK analizlerinin karşılaştırılması, hala tartışmaya açıktır. Birçok çalışmada bildirilen boyanmadaki farklılıklar, antikordaki farklılıklar, antikörlerin dilüsyonları, farklı boyama teknikleri ve farklı hasta popülasyonlarının sonucu olabilir. Ayrıca boyalara ilişkin eşik değerler de literatürde her zaman açıkça tanımlanmamıştır ve bu nedenle sonuçlar değişken olabilir.¹⁵⁴

Lee ve ark. 2012'de yayınladıkları çalışmalarında, Siklin D1-pozitif ve CD10 / ER / PR negatif immünoprofile sahip, yüksek dereceli, monomorfik yuvarlak hücrelerden oluşan uterus tümöründe, myopermeatif büyüme paterninin varlığının, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESSu işaret ettiğini gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, diffüz (> %70) ve kuvvetli Siklin D1 immünoreaktivitesi, AUS-U (uniform nukleusa sahip AUS) alt grubunda ve nadiren uterin leiomyosarkom vakalarında da görülmüştür;⁸³ ancak bunlarda FISH analizi ile YWHAE (veya JAZF1 / PHF1) düzenlemeleri saptanmamıştır. Önemli olarak, Siklin D1 pozitif AUS-U vakaları, sürekli olarak CD10 negatif olan YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip yuvarlak hücre komponentli YDESSLarın aksine, diffüz güçlü CD10 boyanması da göstermiştir. Bu nedenle, histopatolojik olarak yüksek dereceli fakat pleomorfik olmayan bir uterus sarkomuna, kombine bir Siklin D1 ve CD10 paneli uygulandığında, CD10 boyanması yokluğunda diffüz güçlü Siklin D1 immünoreaktivitesinin varlığının, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip YDESS için oldukça hassas ve spesifik olduğu savunulmaktadır.⁸³

Diffüz güçlü Siklin D1 immünoreaktivitesinin, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip yüksek dereceli ESSda korele şekilde gözlemlendiği vurgulanarak, uterin YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESSu tanımlamak için morfolojik ve immünofenotipik özellikleri içeren tanısal bir algoritma önerilmektedir (**Resim 1**).⁸³ Bu çalışmanın ardından, DSÖ 2014 sınıflamasında, ESSlar tekrar düşük dereceli ESS ve yüksek dereceli ESS olarak yeniden ayrılmıştır.¹⁴⁶ Öte yandan, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESSda Siklin D1 aşırı ekspresyonunun mekanizması ise açıklanamamıştır.⁸³

Siklin D1 immünoaktivitesi, Kurihara ve ark. tarafından hem endometrial stromal tümörlerde hem de AUSda daha önce değerlendirilmiştir.¹⁵⁵ Siklin D1 immünoaktivitesi daha önce uterin MMMT' de de incelenmiştir.^{156,157} De Jong ve ark., 31 MMMT vakasının 7'sinin mezenkimal komponentinde Siklin D1 pozitifliği bulmuşlardır; ancak bu yazarlar çok daha düşük (%10) bir nükleer “*cut-off*” boyanma skoru kullanmıştır.¹⁵⁶

Ewing sarkomlarında da önemli bir alt grup, diffüz güçlü nükleer Siklin D1 immün boyanma gösterebilmektedir.¹⁵⁸ YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS, ayrıca diffüz kuvvetli CD99 immünoaksiyonu da gösterebilir.¹⁵⁹

İmmünofenotipteki bu örtüşme, pelvik bir kitlenin biyopsisinde malign yuvarlak hücreli bir tümörle karşılaşıldığında tanısal zorluk ortaya çıkarmaktadır.⁸³ YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS ile Ewing sarkomunun ayırıcı tanısı için moleküler analiz (FISH veya RT-PCR) gereklidir.⁸³

Çalışmamızda YDESS tanı ve prognostik bilgisine ulaşılabilen toplam 8 olgunun 1'i izlem sürecinde kaybedilmiştir ve bu olgu da Siklin D1 ile negatif immünoaksiyon vermiştir. Pozitif immünoaktivite gösteren toplam 7 YDESS olgusu ise halen hayattadır. Bu olgularda, ileri çalışmalarda genetik olarak değerlendirme yapıp, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna bakılması planlanmıştır.

Her ne kadar YWHAE-FAM22 genetik yeniden düzenlemesinin RT-PCR ve / veya FISH analizi, tanı için altın standart olarak düşünülse de, çalışmamızın sonuçları, diffüz ve kuvvetli Siklin D1 immünohistokimyasının, geçici YWHAE teşhisini desteklemek için kullanılabilir olsa da, prognozu öngörmede pek anlamlı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan, Koivisto-Korander, p53, ER ve PR belirteçleriyle, LMS hastalarının sağ kalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir.

Çalışmalarında p53 pozitifliği, MMMTlerinin %30'unda, LMSların %26'sında ve ESS vakalarının %12'sinde saptanırken; p53-negatif LMS olgularında daha uzun sağ kalım (p53 pozitif hastalarda 11 ayla karşılaştırıldığında, median sağ kalım süresi 123 ay) rapor etmişlerdir.¹⁵⁴

Bizim çalışmamızda LMS grubundaki olgulara uygulanan p53 ile, olguların %50'sinde (11/22) diffüz / kuvvetli pozitif intranükleer immünoreaktivite gözlendi. Ancak, bu gruptaki olguların p53 immünoreaktivitesi ile prognozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar arasındaki farkların nedeni, çalışmaların az sayıda LMS vakası ile gerçekleştirilmiş olması ve immünohistokimya kullanılan antikorların dilüsyonlarının farklılığı olabilir.

Bu çalışmanın sınırlılıklarından birisi, olgu sayısının azlığı, histopatolojik tanı gruplarında insidansa bağlı kalınmış olma zorunluluğudur. Bu nedenle, daha büyük vaka serilerinde saptanan anlamlı prognostik faktörlerin, bizim vaka serimizde belirgin olarak kendini göstermesi mümkün olamamış olabilir.

Ayrıca, tedavisi ve izlemi multidisipliner yapılan bu tümör grubunda, hastaların izlem, nüks ve metastaz bilgilerine ait verilerde, hastane otomasyon sistemine bağlı kalınmıştır. Bu nedenle de, kayıtların eksikliği olasılığı göz önünde bulundurulmak durumundadır. Nüks ve prognoz verilerinin daha sağlıklı ve eksiksiz hale getirilebilmesi için, bu hasta grubunda multidisipliner bir çalışma grubunun kurularak; hastaların eş zamanlı ve detaylı olarak son kontrollerinin yapılması da planlanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Anabilim Dalımızda, 20 yıllık süreçte değerlendirilen tüm korpus uteri sarkomu vakalarını, güncel literatüre göre yeniden incelediğimiz bu retrospektif kanser çalışmasında, aynı zamanda bu vaka grubunda çalışılması önerilen immünohistokimyasal belirteçlerden üçü, tüm vakalarımıza eş zamanlı olarak uygulandı. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, günlük pratiğimizde oldukça ender görülen bu vakaların ayırıcı tanısı, sınıflandırılması ve raporlanması konusunda, Anabilim Dalımızda standardizasyon sağlanabilmesi amacıyla yönelik olarak bir algoritma ve rapor formatı düzenlendi (**Tablo 20.**). Bu rapor formatında, literatürde yer alan ve bizim çalışmamızda da dikkati çeken histopatolojik prognostik parametrelerin eksiksiz yer alabilmesi için standart bir kontrol listesi oluşturuldu. Yorum kısmında, olguya özgü nüks ve prognoz ile ilişkili risk faktörlerinin tekrar vurgulanması önerildi.

Tablo 20. Korpus uteri sarkomu tanılı olgularda kullanılması önerilen rapor formatı.

T.C. Kimlik No:	Protokol No: B - /
Hastanın Adı - Soyadı:	Yaşı:
Makroskopi:	Tümörün yerleşimi:
	Tümörün boyutu:
	Cerrahi sınırlar:
Mikroskopi:	Tümör hücrelerinde belirgin atipi <input type="checkbox"/> var / <input type="checkbox"/> yok
	Tümör nekrozu <input type="checkbox"/> var / <input type="checkbox"/> yok
	Mitotik indeks ... mitoz / 10 BBA
	Myometrial invazyon derinliği <input type="checkbox"/> <1/2 , <input type="checkbox"/> >1/2
	Servikal invazyon <input type="checkbox"/> var / <input type="checkbox"/> yok
	Over / tuba invazyonu var / yok / bilinmiyor
	Omentum invazyonu var / yok / bilinmiyor
	Lenfovasküler invazyon <input type="checkbox"/> var / <input type="checkbox"/> yok
	Lenf nodu metastazı var / yok / bilinmiyor
	Uzak organ metastazı var / yok / bilinmiyor
İmmünohistokimya:	CD10 <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	Siklin D1 <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	Kaldesmon-h <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	Desmin <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	ER- α <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	PR <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	P53 <input type="checkbox"/> pozitif <input type="checkbox"/> negatif
	Ki-67 indeksi % ...
TANI:	Sarkom
Histopatolojik Tip:	(DSÖ 2014 sınıflaması)
YORUM:	

7. ÖZET

Uterus Sarkomlarının Güncel Literatüre Göre Yeniden Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Bu tez çalışmasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda son 20 yıllık sürede tanı almış uterus sarkomu olgularının güncel bilgilere göre yeniden değerlendirilmesi ve bu olguların ayırıcı tanısında ve raporlanmasında bölüm içi standardizasyon sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Toplam 84 uterus sarkomu olgusuna ait tüm arşiv materyali yeniden incelendi. Olguların nüks, metastaz ve prognoz bilgileri, hasta dosyalarından derlendi. Temsil edici tümör dokularına CD10, Kaldesmon-h ve Siklin D1'den oluşan immünohistokimya paneli uygulandı. Çalışılan tüm parametrelerin birbiriyle ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Uterus sarkomlarının farklı histopatolojik tipleri arasında, yaş dağılımı, tümör çapı, mitotik indeks, nekroz, myometrial invazyon derinliği, servikal, adneksiyal ve omental tutulum, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, nüks ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Hastaların prognozu ile tümörlerinin mitotik aktivitesi ve uzak organ metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi.

Kullanılan immünohistokimya panelinin, ayırıcı tanıda, histomorfolojiye anlamlı katkısı olduğu görüldü.

Sonuç: Kaldesmon-h, CD10 ve Siklin D1'in uterus sarkomlarının histopatolojik değerlendirmesinde rutin kullanılmasının; ayırıcı tanıda ve prognostik parametrelerin raporlanmasında güncellenmiş standart kontrol listesi oluşturulmasının yararlı olacağı düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Uterus, sarkom, endometrial stromal sarkom, malign mikst müllerian tümör, leiomyosarkom.

8. SUMMARY

Histopathologic and Immunohistochemical Re-evaluation of Uterine Sarcomas According to Current Literature

Introduction and Aim: In this study, it was aimed to reevaluate the cases of uterine sarcoma diagnosed in the Kocaeli University Faculty of Medicine, Pathology Department within the last 20 years according to current information and to provide intra-departmental standardization in the differential diagnosis and reporting of these cases.

Materials and Methods: A total of 84 uterine sarcoma cases were re-examined. Recurrence, metastasis and prognostic data were collected from the patient files. Immunohistochemistry panel consisting of CD10, Caldesmon-h and Cyclin D1 was applied simultaneously to the representative tumor tissues. The relationships between the parameters studied were evaluated statistically.

Results: Statistically significant differences were found between different histopathological types of uterine sarcomas in terms of age distribution, tumor diameter, mitotic index, necrosis, depth of myometrial invasion, cervical, adnexial, omental involvement, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, recurrence and distant metastasis. Statistically significant correlation was determined between the prognosis of the patients and the presence of distant metastasis and mitotic activity of their tumors. The immunohistochemistry panel was found to have significant contribution to the histomorphological examination in the differential diagnosis.

Conclusion: The routine use of h-caldesmon, CD10 and cyclin D1 in the histopathological evaluation of uterine sarcomas and establishing an updated standard checklist was thought to be beneficial for the differential diagnosis and reporting the prognostic parameters.

Keywords: Uterus, sarcoma, endometrial stromal sarcoma, malignant mixed müllerian tumor, leiomyosarcoma

9. EK

Tablo 21. Standart düz kası farklılaşması gösteren uterus düz kas tümörleri tanısında kullanılan histopatolojik kriterler.¹³⁰

Tümör hücre nekrozu	Atipi	MF / 10BBA	Tanı
Var	Diffüz, orta-şiddette	Herhangi bir sayı	LMS
Var	Yok - hafif	≥ 10	LMS
Var	Yok - hafif	< 10	STUMP (enfarktüs içeren LM ekarte edilecek)
Yok	Diffüz, orta-şiddette	≥ 10	LMS
Yok	Diffüz, orta-şiddette	< 5	Düşük tekrarlama riskine sahip atipik leiomyom (LM)
Yok	Diffüz, orta-şiddette	5-9 veya atipik mitoz	STUMP
Yok	Yok - hafif	< 5	LM
Yok	Yok-hafif	≥ 5	Mitotik aktif LM
Yok	Fokal orta-şiddette	≥ 5	STUMP
Yok	Fokal orta-şiddette	< 5	Atipik LM

10. KAYNAKÇA

- 1.** Santos P, Cunha TM. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015 Jan;21(1):4.
- 2.** Barquet-Muñoz S. A., Isla-Ortiz D., Montalvo Esquivel ve ark. Prognostic factors associated with uterine sarcomas: the experience of a single institution. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2019;39(2):231-236.
- 3.** El-Khalifaoui K., du Bois A., Heitz F. ve ark. Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2014;6(1):21-28.
- 4.** Fadare O. Heterologous and rare homologous sarcomas of the uterine corpus: a clinicopathologic review. *Advances in Anatomic Pathology* 2011;18(1):60-74.
- 5.** Piura B., Rabinovich A., Yanai Inbar I., Cohen Y. ve Glezerman M. Uterine sarcoma in the south of Israel: study of 36 cases. *Journal of Surgical Oncology*, 1997;64(1):55-62.
- 6.** Gao Y., Meng H., Zhang Y., Jiao T. ve Hui N. Retrospective analysis of 80 cases with uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in China, 1988-2007. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014;7(4):1616-24.
- 7.** Harlow B. L., Weiss N. S. ve Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *Journal of the National Cancer Institute* 1986;76(3):399-402.
- 8.** Brooks S. E., Zhan M., Cote T., ve Baquet, C. R. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecologic Oncology* 2004;93(1):204-208.
- 9.** Abeler V. M., Røyne O., Thoresen S.ve ark. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009; 54(3):355-364.

- 10.** Major F. J., Blessing J. A., Silverberg S. G., Morrow ve ark. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71(S4):1702-1709.
- 11.** Gadducci A., Landoni F., Sartori E. ve ark. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecologic Oncology* 1996;62(1):25-32.
- 12.** Parker W. H., Fu, Y. S. ve Berek J. S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology* 1994;83(3):414-418.
- 13.** Perri T., Korach J., Sadetzki S., Oberman B. ve ark. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009;19(2):257-260.
- 14.** King M. E., Dickersin G. R. ve Scully R. E. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1982; 6(7):589-598.
- 15.** D'Angelo E. ve Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic Oncology*, 2010;116(1):131-139.
- 16.** D'Angelo E., Espinosa I., Ali R. ve ark. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. *Gynecologic Oncology* 2011;121(2):328-333.
- 17.** Giuntoli II R. L., Metzinger D. S., DiMarco C. S. ve ark. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecologic Oncology* 2003;89(3):460-469.
- 18.** Hensley M. L., Ishill N., Soslow R. ve ark. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecologic Oncology*, 2009;112(3):563-567.
- 19.** Oliva E., Egger J. F. ve Young R. H. Primary endometrioid stromal sarcoma of the ovary: a clinicopathologic study of 27 cases with morphologic and behavioral features similar to those of uterine low-grade endometrial stromal sarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2014;38(3):305-315.

- 20.** Prayson R. A., Goldblum J. R. ve Hart W. R. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *The American Journal of Surgical Pathology* 1997;21(4):383-391.
- 21.** Peacock G. ve S. Archer Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: case report and review of the literature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1989;160(6):1515-1519.
- 22.** Burch D. M. ve F. A. Tavassoli Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. *Histopathology* 2011;59(6):1144-1155.
- 23.** Botsis D., Koliopoulos C., Kondi-Pafitis A. ve Creatsas G. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus in a patient receiving tamoxifen therapy: a case report. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2006;25(2):173-175.
- 24.** Marshall R. J., Braye S. G. ve Jones D. B. Leiomyosarcoma of the uterus with giant cells resembling osteoclasts. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1986;5(3):260-268.
- 25.** Pelmus M., Penault-Llorca F., Guillou L. ve ark. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009;19(3):385-390.
- 26.** Bell S. W., Kempson R. L. ve Hendrickson M. R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1994;18(6):535-558.
- 27.** Chiang S. ve E. Oliva Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Human Pathology* 2011;42(5):609-617.
- 28.** Raspollini M. R., Pinzani, P., Simi L. ve ark. Uterine leiomyosarcomas express KIT protein but lack mutation (s) in exon 9 of c-KIT. *Gynecologic Oncology* 2005;98(2):334-335.
- 29.** Sah S. P. ve W. G. McCluggage DOG1 immunoreactivity in uterine leiomyosarcomas. *Journal of Clinical Pathology* 2013;66(1):40-43.

- 30.** Moloshok T., Pearce G. ve Ryan C. A. Oligouronide signaling of proteinase inhibitor genes in plants: structure-activity relationships of di- and trigalacturonic acids and their derivatives. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1992;294(2):731-734.
- 31.** Jeffers M. D., Farquharson M. A., Richmond J. A. ve McNicol A. M. p53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumours of the uterine corpus. *The Journal of Pathology* 1995;177(1):65-70.
- 32.** Akhan S. E., Yavuz, E., Tecer A. ve ark. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecologic Oncology* 2005;99(1):36-42.
- 33.** O'Neill C. J., McBride H. A., Connolly L. E. ve McCluggage W. G. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology* 2007;50(7):851-858.
- 34.** Chen L. ve B. Yang Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors." *International Journal of Gynecological Pathology* 2008;27(3):326-332.
- 35.** Fletcher J. A., Morton C. C., Pavelka K. ve Lage J. M. Chromosome aberrations in uterine smooth muscle tumors: potential diagnostic relevance of cytogenetic instability. *Cancer Research* 1990;50(13):4092-4097.
- 36.** Quade B. J., Pinto, A. P., Howard D. R. ve ark. Frequent loss of heterozygosity for chromosome 10 in uterine leiomyosarcoma in contrast to leiomyoma. *The American Journal of Pathology* 1999;154(3): 945-950.
- 37.** Hu J., Khanna V., Jones M. ve Surti U. Genomic alterations in uterine leiomyosarcomas: potential markers for clinical diagnosis and prognosis. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2001;31(2):117-124.
- 38.** Mäkinen N., Vahteristo P., Kämpjärvi K. ve ark. MED12 exon 2 mutations in histopathological uterine leiomyoma variants. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21(11):1300-3.

- 39.** Markowski D. N., Huhle S., Nimzyk R. ve ark. MED12 mutations occurring in benign and malignant mammalian smooth muscle tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2013;52(3):297-304.
- 40.** Jeffers M. D., Richmond J. A. ve Macaulay E. M. Overexpression of the c-myc proto-oncogene occurs frequently in uterine sarcomas. *Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1995;8(7):701-704.
- 41.** Hall K. L., Teneriello M. G., Taylor R. R. ve ark. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecologic Oncology* 1997;65(2):330-335.
- 42.** Trzyna W., McHugh M., McCue P. ve McHugh K. M. Molecular determination of the malignant potential of smooth muscle neoplasms. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1997;80(2):211-217.
- 43.** Dei Tos A. P., Maestro R., Doglioni C. ve ark. Tumor suppressor genes and related molecules in leiomyosarcoma. *The American Journal of Pathology* 1996;148(4):1037-45.
- 44.** Kawaguchi K. I., Oda Y., Saito T. ve ark. Mechanisms of inactivation of the p16INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue: decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2003;201(3):487-495.
- 45.** Bodner-Adler B., Bodner K., Czerwenka K. ve ark. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecologic Oncology* 2005;96(1):62-66.
- 46.** Olah K. S., Dunn J. A. ve 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. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1992;99(7):590-594.

- 47.** Larson B., Silfverswärd C., Nilsson B. ve Pettersson F. Prognostic factors in uterine Leiomyosarcoma: a clinical and Histopathological study of 143 cases the Radiumhemmet series 1936-1981. *Acta Oncologica* 1990;29(2):185-191.
- 48.** Wolfson A. H., Wolfson D. J., Sittler S. Y. ve ark. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecologic Oncology* 1994;52(1):56-62.
- 49.** Blom R., Guerrieri C., Stål O., Malmström H. ve Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecologic Oncology* 1998;68(1):54-61.
- 50.** Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G. ve ark. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecologic Oncology* 1999;74(2):196-201.
- 51.** Pautier P., Genestie C., Rey A. ve ark. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88(6):1425-1431.
- 52.** Evans H. L., Chawla S. P., Simpson C. ve Finn K. P. 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):2239-2247.
- 53.** Nordal R. R., Kristensen G. B., Kern J. ve ark. The Prognostic Significance of 'Stage, Tumor Size, Cellular Atypia and DNA Ploidy in Uterine Leiomyosarcoma. *Acta Oncologica* 1995;34(6):797-802.
- 54.** Wang W. L., Soslow R., Hensley M. ve ark. Histopathologic prognostic factors in stage I leiomyosarcoma of the uterus: a detailed analysis of 27 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2011;35(4):522-529.
- 55.** Tavassoli F. ve H. Norris Mesenchymal tumours of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981;5(1):1-10.

- 56.** Chang K. L., Crabtree G. S., Lim-Tan S. K. ve ark. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1990;14(5):415-438.
- 57.** Koontz J. I., Soreng A. L., Nucci M. ve ark. Frequent fusion of the JAZF1 and JAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(11):6348-6353.
- 58.** Nucci M. R., Harburger D., Koontz J. ve ark. Molecular analysis of the JAZF1-JAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology* 2007;31(1):65-70.
- 59.** Chiang S., Ali, R., Melnyk N. ve ark. Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors. *The American Journal of Surgical Pathology* 2011;35(9):1364-1372.
- 60.** Chan J. K., Kavar N. M., Shin J. Y. ve ark. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British Journal of Cancer* 2008;99(8):1210.
- 61.** Dos Santos L. A., Garg K., Diaz J. P. ve ark. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic Oncology* 2011;121(2):319-322.
- 62.** Norris H. J. ve H. B. Taylor Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966;19(6):755-766.
- 63.** Khalifa M. A., Hansen C. H., Moore J. J. ve ark. Endometrial stromal sarcoma with focal smooth muscle differentiation: recurrence after 17 years: a follow-up report with discussion of the nomenclature. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1996;15(2):171-176.
- 64.** Yilmaz A., Rush D. S. ve Soslow R. A. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002;26(9):1142-1150.

- 65.** Oliva E., Young R. H., Clement P. B. ve Scully R. E. Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1999;18(4):310-319.
- 66.** Clement P. B. ve R. E. Scully Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors: a clinicopathologic analysis of fourteen cases. *American Journal of Clinical Pathology* 1976;66(3):512-525.
- 67.** Clement P. B. ve R. E. Scully Endometrial stromal sarcomas of the uterus with extensive endometrioid glandular differentiation: a report of three cases that caused problems in differential diagnosis. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1992;11(3):163-173.
- 68.** McCluggage W. G., Ganesan R. ve Herrington C. S. Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis. *Histopathology* 2009;54(3):365-373.
- 69.** Lloreta J. ve J. Prat Endometrial stromal nodule with smooth and skeletal muscle components simulating stromal sarcoma. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1992;11(4):293-298
- 70.** Oliva E., Clement P. B. ve Young R. H. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Advances in Anatomic Pathology* 2000;7(5):257-281.
- 71.** Fadare O., McCalip B., Mariappan M. R. ve ark. An endometrial stromal tumor with osteoclast-like giant cells: Expanding Harlow, Weiss et al. 1986, the morphological spectrum. *Annals of Diagnostic pathology* 2005;9(3):160-165.
- 72.** Baker P. ve E. Oliva Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. *Journal of Clinical Pathology* 2007; 60(3):235-243.

- 73.** McCluggage W. G. ve R. H. Young Endometrial stromal sarcomas with true papillae and pseudopapillae. *International Journal of Gynecological Pathology* 2008;27(4):555-561.
- 74.** Reich O. ve S. Regauer Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Modern Pathology* 2004;17(1):104.
- 75.** Rushing R. S., Shajahan S., Chendil D. ve ark. Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation (s) in exon 11 or 17 of c-KIT. *Gynecologic Oncology* 2003;91(1):9-14.
- 76.** Franquemont D. W., Frierson J. H. ve Mills S. E. An immunohistochemical study of normal endometrial stroma and endometrial stromal neoplasms. Evidence for smooth muscle differentiation. *The American Journal of Surgical Pathology* 1991;15(9):861-870.
- 77.** Micci F., Walter C. U., Teixeira M. R. ve ark. Cytogenetic and molecular genetic analyses of endometrial stromal sarcoma: nonrandom involvement of chromosome arms 6p and 7p and confirmation of JAZF1/JJAZ1 gene fusion in t (7; 17). *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2003;144(2):119-124.
- 78.** Huang H. Y., Ladanyi M. ve Soslow R. A. Molecular detection of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity. *The American Journal of Surgical Pathology* 2004;28(2):224-232.
- 79.** Oliva E., de Leval L., Soslow R. A. ve Herens C. High frequency of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal tumors with smooth muscle differentiation by interphase FISH detection. *The American Journal of Surgical Pathology* 2007;31(8):1277-1284.
- 80.** Spano J. P., Soria J. C., Kambouchner M. ve ark. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Medical Oncology*, 2003;20(1):87-93.
- 81.** Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009;104(3):177-178.

- 82.** Amant F., Tousseyn T., Coenegrachts L. ve ark. Case report of a poorly differentiated uterine tumour with t (10; 17) translocation and neuroectodermal phenotype. *Anticancer Research* 2011;31(6):2367-2371.
- 83.** Lee C. H., Mariño-Enriquez A., Ou W. ve ark. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American Journal of Surgical Pathology* 2012;36(5):641-653.
- 84.** Waldhorn R. E. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: is mandibular surgery an advance? *Chest* 1990;98(6):1315-1316.
- 85.** Kurihara S., Oda Y., Ohishi Y. ve ark. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008;32(8):1228-1238.
- 86.** Tanner E. J., Garg K., Leitao Jr M. M. ve ark. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic Oncology* 2012;127(1):27-31.
- 87.** Koenig C., Turnicky R. P., Kankam C. F. ve Tavassoli F. A. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1997;21(8):915-921.
- 88.** Halbwedl I., Ullmann R., Kremser M. L. ve ark. Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization. *Gynecologic Oncology* 2005;97(2):582-587.
- 89.** Clement P. B. ve R. E. Scully Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of Müllerian mixed tumor. *Cancer* 1974;34(4):1138-1149.
- 90.** Clement, P. B. ve R. E. Scully Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Human Pathology* 1990;21(4):363-381.

- 91.** Kaku T., Silverberg S. G., Major F. J. ve ark. Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1992;11(2):75-88.
- 92.** Bocklage T., Lee K. R. ve Belinson, J. L. Uterine mullerian adenosarcoma following adenomyoma in a woman on tamoxifen therapy. *Gynecologic Oncology* 1992;44(1):104-109.
- 93.** Clement P. B., Oliva E. ve Young R. H. Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen-associated endometrial lesions. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1996;15(3):222-229.
- 94.** Arici D. S., Aker H., Yildiz E. ve Tasyurt A. Mullerian adenosarcoma of the uterus associated with tamoxifen therapy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2000;264(2):105-107.
- 95.** Jessop F. ve P. Roberts Müllerian adenosarcoma of the uterus in association with tamoxifen therapy. *Histopathology* 2000;36(1):91-2.
- 96.** Kerner H. ve C. Lichtig Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstetrics and Gynecology* 1993;81(5 (Pt 1)):655-659.
- 97.** Clement P. B. Müllerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth. A clinicopathological analysis of 10 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1989;13(1):28-38.
- 98.** Hallak M., Peipert J. F., Heller P. B. ve ark. Mullerian adenosarcoma of the uterus with sarcomatous overgrowth. *Journal of Surgical Oncology* 1992;51(1):68-70.
- 99.** Yilmaz F., Ozdemir N., Akalin T. ve ark. Uterine adenosarcoma with rhabdomyosarcomatous overgrowth. Brief communication. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2000;21(4):430-432.

- 100.** Krivak T. C., Seidman J. D., McBroom J. W. ve ark. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecologic Oncology* 2001;83(1):89-94.
- 101.** Czernobilsky B., Hohlweg-Majert P. ve Dallenbach-Hellweg G. Uterine adenosarcoma: a clinicopathologic study of 11 cases with a reevaluation of histologic criteria. *Archives of Gynecology* 1983;233(4):281-294.
- 102.** Clarke B. A., Mulligan A. M., Irving J. A. ve ark. Müllerian adenosarcomas with unusual growth patterns: staging issues. *International Journal of Gynecological Pathology* 2011;30(4):340-347
- 103.** Ulker V., Yavuz E., Gedikbasi A. ve ark. Uterine adenosarcoma with ovarian sex cord-like differentiation: a case report and review of the literature. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;50(4):518-521.
- 104.** Xie Y. P., Yao H. X. ve Shen Y. M. Müllerian adenosarcoma of the uterus with heterologous elements: two case reports and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012;286(2):537-540.
- 105.** Amant F., Steenkiste E., Schurmans K. ve ark. Immunohistochemical expression of CD10 antigen in uterine adenosarcoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2004;14(6):1118-1121.
- 106.** Soslow R. A., Ali A. ve Oliva E. Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008;32(7):1013-1021.
- 107.** Aggarwal N., Bhargava R. ve Elishaev E. Uterine adenosarcomas: diagnostic use of the proliferation marker Ki-67 as an adjunct to morphologic diagnosis. *International Journal of Gynecological Pathology* 2012;31(5):447-452.
- 108.** Arend R., Bagaria M., Lewin S. N., Sun X. ve ark. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecologic Oncology* 2010;119(2):305-308.

- 109.** Hubalek M., Ramoni A., Mueller-Holzner E. ve Marth C. Malignant mixed mesodermal tumor after tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecologic Oncology* 2004;95(1):264-266.
- 110.** Djordjevic B., Gien L. T., Covens A. ve ark. Polypoid or non-polypoid? A novel dichotomous approach to uterine carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology* 2009;115(1):32-36.
- 111.** Haines M., ve Taylor C. W. Haines & Taylor *Obstetrical and Gynaecological Pathology* 2003;(Vol. 1). Churchill Livingstone.
- 112.** de Brito P. A., Silverberg S. G. ve Orenstein J. M. Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the female genital tract: immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. *Human Pathology* 1993;24(2):132-142.
- 113.** Lopez-Garcia M.-A. ve J. Palacios. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2010;Elsevier.
- 114.** Euscher, E. D., Deavers, M. T., Lopez-Terrada, D. ve ark. Uterine tumors with neuroectodermal differentiation: a series of 17 cases and review of the literature. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008; 32(2):219-228.
- 115.** Sreenan J. J. ve W. R. Hart. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology* 1995;19(6):666-674.
- 116.** Costa M. J. ve D. Guinee Jr. CD34 immunohistochemistry in female genital tract carcinosarcoma (malignant mixed müllerian tumors) supports a dominant role of the carcinomatous component. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2000 8(4):293-299.
- 117.** Seidman J. D. ve S. Chauhan Evaluation of the relationship between adenosarcoma and carcinosarcoma and a hypothesis of the histogenesis of uterine sarcomas. *International Journal of Gynecological Pathology* 2003;22(1):75-82.

- 118.** Growdon W. B., Roussel B. N., Scialabba V. L. ve ark. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecologic Oncology* 2011;121(1):212-217.
- 119.** Emoto M., Charnock-Jones D. S., Licence D. R. ve ark. Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology* 2004;95(3):474-482.
- 120.** Romero-Pérez L., Castilla M. Á., López-García M. Á. ve ark. Molecular events in endometrial carcinosarcomas and the role of high mobility group AT-hook 2 in endometrial carcinogenesis. *Human Pathology* 2013;44(2):244-254.
- 121.** Saegusa M., Hashimura M., Kuwata, T. ve Okayasu I. Requirement of the Akt/ β -catenin pathway for uterine carcinosarcoma genesis, modulating E-cadherin expression through the transactivation of Slug. *The American Journal of Pathology* 2009;174(6):2107-2115.
- 122.** Nordal R. R., Kristensen G. B., Stenwig A. E. ve ark. An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology* 1997;67(3):316-321.
- 123.** Yamada S. D., Burger R. A., Brewster W. R. ve ark. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88(12):2782-2786.
- 124.** Ferguson S. E., Tornos C., Hummer A. ve ark. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 2007;31(11):1653-1661.
- 125.** Watanabe K., Kusakabe T., Hoshi N. ve ark. h-Caldesmon in leiomyosarcoma and tumors with smooth muscle cell-like differentiation: its specific expression in the smooth muscle cell tumor. *Hum Pathol.* 1999 Apr;30(4):392-396.
- 126.** Hormozi E., Fard V. N., Naseri M. A., Jahromi N. H. ve Keshani F. Comparison of immunohistochemical expression of CD10 in keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. *Dental Research Journal*, 2016; 13(2):110-6.

- 127.** Alao J. P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Molecular Cancer*, 2007;6: 24.
doi:10.1186/1476-4598-6-24
- 128.** Meek D. W. Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response. *Nature Reviews Cancer*, 2009;9(10):714-23.
- 129.** Moinfar, F., Azodi, M. ve Tavassoli, F. A. Uterine sarcomas. *Pathology*, 2007;39(1):55-71.
- 130.** Zaloudek C. J., Hendrickson M. R. ve Soslow R. A. Ed. Robert J. Kurman, ed. Lora Hedrick Ellenson ve ed. Brigitte M. Ronnett Mesenchymal tumors of the uterus. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th Edition, London, Springer 2011;453-527.
- 131.** Kapp D. S., Shin J. Y. ve Chan J. K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*, 2008;112(4):820-830.
- 132.** Xue W. C. ve Cheung A. N. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011;25(6):719-732.
- 133.** Günthert A. R. Sarcomas and mixed mesodermal tumors of the uterus. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 2011;68(10):559-564.
- 134.** Kokawa K., Nishiyama K., Ikeuchi M., ve ark. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2006;16(3):1358-1363.
- 135.** Leitao Jr, M. M., Zivanovic O., Chi, D. S. ve ark. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecologic Oncology*, 2012;125(2):409-413.
- 136.** Park J. Y., Park S. K., Kim D. Y., ve ark. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*, 2011;122(2):255-259.

- 137.** Haberal A., Kayıkçıoğlu F., Boran N., Çalışkan E., Özgül N., ve Köse M. F. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: analysis of 25 patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003;109(2):209-213.
- 138.** Ioffe Y. J., Li A. J., Walsh C. S., Karlan B. Y., Leuchter R., Forscher C. ve Cass, I. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecologic Oncology*, 2009;115(3):466-471
- 139.** Schwartz S. M., Thomas D. B., ve World Health Organization Collaborative study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. A case control study of risk factors for sarcomas of the uterus. *Cancer*, 1989;64(12):2487-2492.
- 140.** Rovirosa A., Ordi J., Ascaso C. ve ark. Prognostic factors in uterine sarcomas: a 21-year retrospective study at the Clinic and Provincial Hospital of Barcelona. *Medicina Clinica*, 1998;111(5):172-176.
- 141.** Marth C, Windbichler G, Petru E. ve ark. as an independent prognostic factor in malignant mixed mesodermal tumors of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1997;64:121–125.
- 142.** Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* Jan-Feb 2007;17(1):215-219.
- 143.** Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* Feb 1993;15;71(4 Suppl):1702-1709.
- 144.** Nemani D., Mitra N., Guo M., ve Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecologic Oncology*, 2008;111(1):82-88.
- 145.** Ayhan A, Aksan G, Gultekin M ve ark. Prognostic factors and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet*. Jul; 2009;280(1):79-85. Epub 2008 Dec 19.
- 146.** E. Oliva, M.L. Carcangiu, S.G. Carinelli ve ark. Tumours of the uterine corpus, mesenchymal tumours. Ed. Kurman R. J., ed. Carcangiu M. L., ed. Herrington S., ve

ed. Young R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition, Lyon, IARC 2014;135-145.

147. Salazar O. M., Bonfiglio T. A., Patten S. F. ve ark. Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. *Cancer*, 1978; 42(3):1152-1160.

148. Wheelock J. B., Krebs H. B., Schneider V. ve Goplerud D. R. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1985;151(8):1016-1022.

149. Kahanpää K. V., Wahlström T. O. R. S. T. E. N., Gröhn P. E. N. T. T. I., Heinonen E. R. K. K. I., Nieminen, U. S. K. O. ve Widholm O. L. O. F. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstetrics and Gynecology*, 1986;67(3):417-424.

150. Durnali A, Tokluoglu S, Ozdemir N. ve ark. Prognostic factors and treatment outcomes in 93 patients with uterine sarcoma from 4 centers in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:1935-1941.

151. Covens A. L., Nisker J. A., Chapman W. B., ve Allen H. H. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1987;156(2):370-374.

152. Kohorn E. I., Schwartz P. E., Chambers J. T., Peschel R. E., Kapp D. S. ve Merino, M. Adjuvant therapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecologic Oncology*, 1986;23(2):212-221.

153. Zivanovic O., Jacks L. M., Iasonos A. ve ark. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer*, 2012;118(3):660-669.

154. Koivisto-Korander R., Butzow R., Koivisto A. M. ve Leminen A. Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers. *Tumor Biology*, 2011;32(3):451-459.

- 155.** Kurihara S., Oda Y., Ohishi Y. ve ark. Coincident expression of β -catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. *Modern Pathology*, 2010;23(2):225-34.
- 156.** De Jong, R. A., Nijman H. W., Wijbrandi T. F., Reyners A. K., Boezen H. M., ve Hollema, H. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. *Modern Pathology*, 2011;24(10):1368-79.
- 157.** Kanthan R., Senger J. L. B., ve Diudea D. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: histopathological evaluation of cell cycle and apoptotic regulatory proteins. *World Journal of Surgical Oncology*, 2010;8(1):60.
- 158.** Fuchs B., Inwards C. Y., ve Janknecht R. Vascular endothelial growth factor expression is up-regulated by EWS-ETS oncoproteins and Sp1 and may represent an independent predictor of survival in Ewing's sarcoma. *Clinical Cancer Research*, 2004;10(4):1344-1353.
- 159.** Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. J. ve ark. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. In *Rare and Uncommon Gynecological Cancers* 2011;209-227.

