



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

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

LEİOMYOSARKOM REKÜRRENSLERİNDE CERRAHİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet TUNÇ

ANKARA, 2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

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

LEİOMYOSARKOM REKÜRRENSLERİNDE CERRAHİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet TUNÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali AYHAN

ANKARA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanması sırasında bana yol gösteren, asistanlık hayatım boyunca yol gösterici olarak gördüğüm ve bundan sonra da her zaman yolumu aydınlatacak olan, bizlere nasıl bir insan olmamız ya da olmamamız gerektiğini her zaman büyük bir incelikle işaret etmiş olan, sahip olduğu bilgi ve birikimi cömertçe paylaşan, mesleğimi icra ettiğim ve edeceğim her an şükran ve minnetle anacağım çok değerli hocam Prof. Dr. Ali Ayhan'a,

Bizlerin her zaman yanında olan, sevgisini, bilgisini ve emeğini hiç esirgemeyen sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya,

Ayrıca eğitimimdeki katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Prof. Dr. Filiz Yanık, Prof. Dr. Göğşen Önalın, Prof. Dr. Polat Dursun ve Yard. Doç. Dr. Çağrı Gülümser'e,

Yolu yan dal uzmanlık eğitimi için bölümümüzden geçen ve tez yazım sürecinde de üzerinde emekleri olan Dr. Aykut Tuncer ve Dr. Hanifi Şahin'e

Berber çalıştığım bana makas tutmaya varana kadar bildiklerimi öğreten kıdemlilerim Dr. Latife Karakaş, Dr. Emre Günakan, Dr. Hüseyin Akıllı, Dr. İrem Küçükyıldız, Dr. Ehad Gökçe, Dr. Esra Ünal ve Dr. Tuğba Tekelioğlu'na,

Yakın zamanlarda başladığımız için eş kıdemli gibi çalıştığımız, zorlukları paylaştığımız Dr. Günel Necefova'ya,

Tek çömezim, bölümün yükünü üzerine bırakmak durumunda kaldığım Dr. Eda Kocaman'a,

Birlikte çalıştığımız tüm mesai arkadaşlarıma,

Doktorluk hayatımın bu zorlu devresinde yanımda olan aileme ve başta geleceği paylaşma hayalleri kurduğumuz Dr. Ece Duman olmak üzere tüm sevdiklerime içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Mehmet TUNÇ

ÖZET

Amaç: Leiomyosarkom (LMS), nadir görülen bir düz kas tümörüdür. Bu nedenle, literatürde LMS'la ilgili yayınlar sınırlıdır. Bu çalışma ile hastaların klinik özellikleri ve hastalık nüksü halinde sitoredüktif cerrahinin sağkalıma etkisi incelenerek, literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Şubat 2007 – Şubat 2016 tarihleri arasında cerrahi tedavi uygulanmış olan, 65 LMS tanısı almış hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri SPSS 22.0 for Mac aracılığıyla bilgisayar ortamına aktarıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 50 idi. Tüm hastaların 5 yıllık OASı %33,5; DFSları %11,6 olarak hesaplandı. Nüks ortaya çıkan hastalarda sekonder sitoredüksiyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Tersiyer sitoredüksiyonda ise nüks süresi 6 aydan daha uzun olan hastalarda cerrahinin sağkalımı anlamlı olarak artırdığı görüldü (p:0.007).

Sonuç: LMS genellikle agresif seyirli nadir bir malignitedir. Bu çalışmada literatürde daha önce incelenmediği görülen, tersiyer sitoredüksiyon – sağkalım ilişkisi incelenmiş ve hastaliksız sağkalım süresi 6 aydan uzun olan hastaların sitoredüktif cerrahiden fayda görebileceği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Leiomyosarkom, sekonder sitoredüksiyon, tersiyer sitoredüksiyon, sarkom.

ABSTRACT

Aim: Leiomyosarcoma is a rare smooth muscle cell tumor. There is limited published data in the literature. Aim of this study is to evaluate the patients' clinical characteristics and the affect of cytoreductive surgery in case of disease recurrence to contribute to the literature.

Material and Methods: 65 leiomyosarcoma patients who were operated between February 2007 and February 2016 in Baskent University Ankara Hospital were evaluated retrospectively. The patient characteristics and statistical analyses were performed via SPSS 22.0 for Mac.

Results: The median age of patients' was 50. 5-year overall survival and disease free survival of all patients were 33.5% and 11.6% respectively. There was no significant survival difference between recurrent patients who had or had not secondary cytoreductive surgery ($p:0.291$). There was statistically significant difference in overall survival in patients who underwent tertiary cytoreductive surgery whose disease free interval is longer than 6 months and ($p:0.007$).

Conclusion: Leiomyosarcoma is a rare malignity with aggressive behaviour. There is limited data about tertiary cytoreduction in the management of leiomyosarcomas. In this study, we analyzed tertiary cytoreductive surgery – overall survival relationship. We showed that there is an overall survival impact on patients with more than 6 months disease free interval.

Key Words: Leiomyosarcoma, secondary cytoreduction, tertiary cytoreduction, sarcoma.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sınıflandırma	2
2.2. Histopatoloji	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Uterin Sarkom Risk Faktörleri	6
2.5. Klinik Prezantasyon.....	6
2.6. TANI.....	7
2.7. TEDAVİ	7
2.7.1. Cerrahi.....	8
2.7.2. Evreleme	9
2.7.3. Adjuvan Tedavi.....	9
2.7.4. İleri Evre Hastalık	10
2.7.5. Prognoz	10
2.7.6. Rekürren ve Metastatik Hastalık	11
2.7.7. Takip	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
4. SONUÇLAR	13
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

BSO	Bilateral salpingooforektomi
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca 125	Kanser antijen 125
DFS	Hastaliksız Sağkalım - Disease Free Survival
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi
ESS	Endometrial Stromal Sarkom
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics – Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
HLRCC	Hereditör leiomyomatosis and renal cell carcinoma
GOG	Gynecologic Oncology Group - Jinekolojik Onkoloji Grubu
İMA	Ifosfamid + Mesna + Adriamisin
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat dehidrogenaz
LMS	Leiomyosarkom
LND	Lenf nodu diseksiyonu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OAS	Toplam Sağkalım - Overall Survival
PET - BT	Pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi
RT	Radyoterapi
SEER	İzlem, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar - Surveillance, Epidemiology and End Results
STUMP	Malign potansiyeli belirlenemeyen düz kas tümörü
TAH	Total Abdominal Histerektomi
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Genel ve Hastalısız Sağkalım Oranları	16
Şekil 2: Evre – Toplam sağkalım/Hastalısız Sağkalım İlişkisi	16
Şekil 3: Sekonder Sitoredüksiyon Sonrası Cerrahi – Toplam Sağkalım İlişkisi.....	22
Şekil 4: Tersiyer Sitoredüksiyon ile Toplam Sağkalım İlişkisi	23

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: DSÖ – Uterin Korpus Tümörleri Sınıflandırması - 2014.....	2
Tablo 2: Amerikan Patologlar Koleji Uterin Sarkom Sınıflandırması.....	4
Tablo 3: Fıgo 2009 Uterin Lms Evrelendirmesi.....	9
Tablo 4: Sağkalım Oranları (5 yıllık relatif sağkalım oranları %)*.....	10
Tablo 5: Tanı Alan Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	13
Tablo 6: Tanı Alan Hastaların Komorbid Hastalık Öyküsü.....	14
Tablo 7: Tanı Konulma Yöntemleri	14
Tablo 8: Primer Odak Dağılımı	14
Tablo 9: Uygulanan Cerrahi Prosedür	15
Tablo 10: Hastaların Evre Dağılımları	15
Tablo 11: Evre-Sağkalım İlişkisi.....	16
Tablo 12: OAS ve DFS Subgrup Analizleri	17
Tablo 13: DFS İçin Multivaryant Analiz.....	18
Tablo 14: OAS İçin Multivaryant Analiz	18
Tablo 15: Hastaların Evrelerine Göre Aldıkları Adjuvan Tedaviler	19
Tablo 16: Evre I’de Adjuvan tedavi - Sağkalım İlişkisi.....	19
Tablo 17: Evreleme - Sağkalım İlişkisi	20
Tablo 18: Tanı Yöntemi – Sağkalım İlişkisi.....	20
Tablo 19: Evre Ve Rekürrens Dağılımının Tanımlayıcı Analizi.....	20
Tablo 20: Rekürrens Ortaya Çıkan Hastalarda, Nüks Organ Dağılımları.....	21
Tablo 21: Hastalısız Sağkalım Süresine Göre, Sekonder Sitoredüksiyon Cerrahisinin Genel Sağkalımla İlişkisi	22
Tablo 22: Tersiyer Sitoredüksiyonda Rekürrens Süresi, Cerrahi, Toplam Sağkalım İlişkisi	23
Tablo 23: İkinci Kez Nüks Ortaya Çıkan Hastalarda, Nüks Organ Dağılımları	24

1. GİRİŞ

Sarkom, mezenkimal kökenli düz kas malign tümördür. Uterus malignitelerinin %3 ila 9'u sarkomlardır. Bunlar içerisinde en sık (%40) görüleni, leiomyosarkomlardır [1-3]. Amerikan Kanser Cemiyeti, 2016'da Birleşik Devletler'de 60050 yeni uterin kanser ortaya çıkacağını, bunun yaklaşık 1600'ünün uterin sarkom olacağını öngörmektedir. Nadir olmakla birlikte, kötü prognozudur. Ortalama 5 yıllık sağkalım evre I'de %63 iken, Evre II-III'te %36, Evre 4'te %14'tür. Özgü bir kliniği olmadığı için tanısı oldukça güç olup, daha çok myomektomi ve histerektomi spesimenlerinde histolojik olarak tanı almaktadır. Temel tedavi seçeneği cerrahi olup, cerrahide ortak nokta total abdominal histerektomidir (TAH). Bununla birlikte hastanın yaşına, evresine, fertilitate arzusuna bakılarak overlerin korunabilmesi de söz konusu olup; iyi bir intraperitoneal evrelemeyi müteakip seçilmiş vakalarda sınırlı da olsa retroperitoneal evrelemenin, hem prognoz hem de tedaviyi yönlendirme açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (TAH ± BSO + İntraperitoneal/Retroperitoneal Evreleme). Bu tür hastalarda adjuvan tedavinin etkinliğinin oldukça sınırlı olduğu bir gerçektir. Özellikle radyoterapinin komplikasyonları göz önüne alındığında, yararı yok denecek kadar azdır. Kemoterapiye gelince; birinci basamakta gemsitabin+dosetaksel, ikinci basamakta ifosfamid+mesna+adriamisin (İMA), üçüncü basamakta trabektedin, dördüncü basamakta pazopanib sıralanmakla birlikte bu ilaçlardan da arzu edildiği kadar fayda sağlanamamaktadır. Bu nedenle, cerrahi halen altın standart yaklaşımdır. Ancak tümörün tekrarlamasının evre, ilk cerrahi, cerrahi ile rekürrens arasındaki süreç ve erken nükste cerrahinin de yararlı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda son bahsedilen konuları berraklaştırmayı amaçlayan retrospektif bir çalışma dizayn edilip, uygulandı. Bu uygulamada toplam sağkalım (OAS), hastalıksız sağkalım (DFS) ve morbidite temel alındı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sınıflandırma

Amerikan Patologlar Koleji (College of American Pathologists) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uterin sarkomlar için sırasıyla 2013 ve 2014'te sınıflandırma sistemleri yayınlamışlardır. *Bkz. Tablo 1 ve Tablo 2.* Uterin leiomyosarkomlar [4], bu son sınıflandırmalarla birlikte, karsinosarkomların endometrial karsinomlara dahil edilmesi nedeniyle, uterin sarkomların en yaygın subtipini oluşturmaktadır [3].

Tablo 1: DSÖ – Uterin Korpus Tümörleri Sınıflandırması - 2014

Epitelyal Tümörler ve Prekürsörleri
- Prekürsörler
- Atipisiz hiperplazi
- Atipili hiperplazi / Endometrial intraepitelyal neoplazi
- Endometrial Karsinom
- Endometrioid karsinom
- Skuamoz diferansiasyon
- Villoglandüler
- Sekretuar
- Müsinöz karsinom
- Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
- Seröz karsinom
- Şeffaf hücreli karsinom
- Nöroendokrin tümörler
- Düşük dereceli nöroendokrin tümör
- Karsinoid tümör
- Yüksek dereceli nöroendokrin tümör
- Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Karma hücreli adenokarsinom
- Adiferansiye karsinom
- Dediferansiye karsinom
- Tümör Benzeri Lezyonlar
- Polip
- Metaplaziler
- Arias – Stella reaksiyonu
- Lenfoma benzeri lezyon

Mezenkimal Tumorler

- Leiomyoma

- Seluler leiomyoma
- Bizar çekirdekli leiomyoma
- Mitotik aktif leiomyoma
- Hidropik leiomyoma
- Apoplectic leiomyoma
- Lipomatous leiomyoma
- Epiteloid leiomyoma
- Miksoid leiomyoma
- Kontiledonoid leiomyoma
- Diffüz leiomyomatosis
- İntravenöz leiomyomatozis
- Metastaz yapan leiomyomatozis

- Malign Potansiyeli Belirlenemeyen Düz Kas Tumorü (STUMP)

- Leiomyosarkom

- Epiteloid LMS
- Miksoid LMS

- Endometrial Stromal ve İlişkili Tumorler

- Endometrial stromal nodül
- Düşük dereceli endometrial stromal sarkom
- Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom
- Andiferansiye uterin sarkom
- Ovaryan seks kord tumorüne benzeyen uterin tumor

- Diğer Mezenkimal Tumorler

- Rabdomyosarkom
- Perivasküler epiteloid hücreli tumor
- Benign
- Malign

- Diğerleri

- Mikst Epitelyal ve Mezenkimal Tumorler

- Adenomyom
- Atipik polipoid adenomyom
- Adenofibrom
- Adenosarkom
- Karsinosarkom

Diğer Tümörler

- Adenomatoid
- Nöroektodermal tümörler
- Germ hücreli tümörler

- Lenfoid ve Myeloid Tümörler

- Lenfomalar
- Myeloid neoplazmlar

- Sekonder Tümörler

Tablo 2: Amerikan Patologlar Koleji Uterin Sarkom Sınıflandırması

- Leiomyosarkom
- Düşük dereceli endometrial stromal sarkom
- Düşük dereceli endometrial stromal sarkomla birlikte:
 - Düz kas farklılaşması
 - Seks kord elementleri
 - Glanduler elementler
 - Diğer
- Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom
- Andiferansiye uterin/endometrial sarkom
- Adenosarkom
- Adenosarkomla birlikte:
 - Rabdomyoplastik diferansiasyon
 - Kartilaginöz diferansiasyon
 - Osseöz diferansiasyon
 - Diğer heterolog elementler
- Sarkomatöz büyüyen adenosarkom
- Diğer

2. 2. Histopatoloji

Endometrial Stromal Sarkom ve Andiferansiye Sarkom: Endometrial stromal sarkomlar (ESS) malign özellik taşıyan uterin mezenkimal neoplazmlardır. Daha önceleri düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki grupta incelenmekte iken, artık yüksek dereceli ESS'ler andiferansiye ESS ya da yüksek dereceli andiferansiye ESS olarak anılmaktadır.

LMS: LMS'lar, düz kas hücrelerinden köken alan malign mezenkimal tümörlerdir [5]. LMS, yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10-20'sini oluşturan, nadir tümörlerdir. Uterin sarkomların da yaklaşık %60'ını oluşturmaktadırlar [6]. LMS, monoklonal kökenlidir. LMS, büyük çoğunlukla de-novo olarak ortaya çıkmaktadır, %5'ten daha azının da mevcut leiomyomların malign transformasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir [7]. LMS tanısı; primer olarak kendisini leiomyom ve STUMP'tan ayıran hücresel atipi, tümöral koagülasyon nekrozu varlığı ve mitoz sayısı (10 büyük büyütme alanında 10 ve daha fazla mitoz) ile konur [8]. Bu üç kriter "Stanford kriterleri" olarak bilinmektedir.

LMS ve leiomyomlar birbirinden farklı antitelerdir ve leiomyomların, LMS öncülü olduğu düşünülmemektedir. Aynı uterusda LMS ile birlikte leiomyomlar da bulunabilmektedir. Her iki neoplazm da östrojen ve progesteron reseptörü eksprese edebilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda LMS'lerin %48-57'sinin östrojen reseptörü, %30-43'ünün de progesteron reseptörü eksprese ettiği gösterilmiştir [9, 10].

LMS'nin epiteloïd ve miksoïd olmak üzere iki histolojik subtipi bulunmaktadır. Epiteloïd tip, yoğun eozinofilik ya da şeffaf sitoplazmalı, yuvarlak-poligonal hücrelerle karakterizedir [11]. Miksoïd tip ise Stanford kriterlerine tam olarak uymaz ve ayrı olarak sınıflandırılmaktadır. Miksoïd görünümü düz kas diferansiasyonu, nükleer pleomorfizmin genişliği ve mitotik figürlerin gerçek sayısı ile ilişkilidir [12].

Adenosarkom: Uterusun adenosarkomları; malign stromal bir elementle, benign epitelyal bir komponentin birlikte görüldüğü nadir bir tümördür. Düşük dereceli tümörlerdir.

Bizim çalışmamızda LMS ele alınıldığından, diğer histolojik subtiplerden ayrıntılı olarak bahsedilmemiştir.

2.3. Epidemiyoloji

Uterin sarkomlar nadir tümörlerdir. Amerikan Kanser Cemiyeti, SEER* Veritabanı 2009-2013'e (*İzlem, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) dayanarak, 2016'da Birleşik Devletler'de 60050 yeni uterin kanser ortaya çıkacağını, bunun yaklaşık 1600'ünün uterin sarkom olacağını öngörmektedir. Bu oran da tüm uterin kanserler içinde, yalnızca %2.6'sının uterin sarkomlar olduğunu göstermektedir.

Uterin sarkomlar agresif tümörlerdir, ancak çoğu erken evrede yakalanmaktadır. Norveç'te 1956-1992 arasında tanı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada;

hastaların %60'ının evre I, %16'sının evre II ve III ve %22'sinin de evre IV'te tanı aldıkları ortaya konulmuştur [13].

2.4. Uterin Sarkom Risk Faktörleri

Uterin sarkomlar için bilinen risk faktörleri oldukça azdır. Bunlar arasında ileri yaş, ırk (siyah kadınlarda, beyaz ve sarı ırka göre iki kat artmıştır), tamoksifen kullanımı, pelvik radyasyon terapisi, herediter faktörler, obezite, diabetes mellitus yer almaktadır [14, 15].

İleri Yaş

Uterin sarkomlarda ortalama tanı yaşı 60'tır. Ancak uterin sarkomlar 20 yaş gibi genç yaşlarda da ortaya çıkabilir [16]. Tanı alan hastaların yaklaşık %15'i 40 yaş altındadır [17].

Pelvik Radyasyon Terapisi

Bilinen pelvik radyasyon öyküsü, uterin sarkom riskini artırmaktadır. Fakat bu risk, artık sarkom sınıfına dahil edilmeyen karsinosarkomlar için geçerlidir [18]. Pelvik radyasyon maruziyetinden 5 ila 25 yıl sonra, uterin sarkom tanısı konulabilmektedir.

İrk

Uterin LMS; Afrikalı Amerikalılarda, beyaz ırk ya da Asyalı ırka göre iki kat daha fazla görülmektedir. Diğer histolojik tipler için böyle bir artmış risk, söz konusu değildir. Bu artmış riskin nedeni bilinmemektedir [19], [1]. Ancak yakın zamanda SEER veritabanından faydalanılarak yapılan bir çalışmada diğer histolojik tiplerde de benzer bir risk artışı olduğu bildirilmiştir [20].

Herediter Faktörler

Çocukluk çağında retinoblastoma öyküsü olan kadınlarda, uterin LMS riski de artmaktadır. Bunun yanında "herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom" (Hereditary Leiomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC)), Reed sendromu, Cowden sendromu ve Li-Fraumeni sendromunda da uterin sarkomların görülme riski artmaktadır [21, 22].

2.5. Klinik Prezantasyon

Uterin sarkomlar tipik olarak anormal uterin kanama (%31-46), pelvik ağrı (%4-13), abdominal distansiyon (%8-17), ve ele gelen uterin kitle ile prezente olurlar. Hastaların %1-2'si asemptomatik olabilir [13]. Hızlı büyüyen uterus ya da boyutu kısa sürede katlanan leiomyomlar, LMS için uyarıcı faktör olarak düşünülse de, bunu

kanıtlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda vajinal akıntı da semptomlar arasında gösterilmektedir [23].

2.6. TANI

Yukarıda bahsettiğimiz semptomlarla başvuran hastanın öyküsü, risk faktörlerini taşıyıp taşımadığı değerlendirilmelidir. Ardından hastanın pelvik ve abdominal muayenesi tam olarak yapılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirmesinde hastanın rutin kan tetkiklerinin yanı sıra klinik olarak şüphelenilen hastalarda, Ca-125 (kanser antijen 125) ve LDH-3 (laktat dehidrogenaz izoenzim 3) değerlerinin uterin sarkomlarda arttığını gösteren çalışmalar bulunduğundan, bu tetkikler de, hastanın preoperatif değerlendirilmesi sırasında kullanılabilir [24, 25].

Uterin sarkomların ayırıcı tanısında, görüntüleme yöntemleri arasında, diğer uterin patolojilerle sarkomu güvenilir bir şekilde ayıran bir yöntem mevcut değildir. Transvajinal ve pelvik USG, abdomeni görüntülemek amacıyla da bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir görüntüleme yöntemleridir. Uterin leiomyomlar da fruktoz tutabileceği için pozitron emisyon tomografinin (PET-BT) fazla yararının olmayacağını bildiren yayınlar mevcuttur [26].

Endometrial örnekleme de preoperatif değerlendirmede kullanılabilir yöntemler arasında yer almaktadır. Literatürde endometrial örnekleme ile preoperatif uterin sarkom tanısının %60'a kadar konulabildiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır [27].

Uterin sarkom tanısı histopatolojik olarak konulur. Endometrial biyopsi ya da nadir vakalarda serviks protrude olan kitlenin biyopsisi ile tanı konulmakta ise de, kesin tanı genellikle myomektomi ya da histerektomi spesimeninin, patolojik olarak incelenmesi ile konur. Sarkom tanısının konulmasıyla birlikte, uzak metastazların olup olmadığı araştırılmalıdır [28, 29]. Bunun için de öncelikli olarak, ön-arka akciğer grafisi istenilmelidir.

Ardından klinik şüphe söz konusuysa; toraks bt, beyin mrg, tüm vücut kemik sintigrafisi vb. tetkikler metastaz taranması için istenebilir.

2.7. TEDAVİ

LMS tedavisinin temel taşı, cerrahidir [30]. Erken evrede lokalize hastalığın histerektomi ile rezeksiyonu, altın standarttır. Düşük ovaryan tutulum nedeniyle, premenapozal kadınlarda overler korunabilir. Ancak daha önce de bahsedildiği üzere, LMS'un östrojen ve progesteron reseptörü sentezleyebildiği, bu yüzden de overlerin

korunmasının progresyona yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Pelvik lenfadenektomi (LND) ve adjuvan pelvik radyasyon terapinin rolü tartışmalıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda, her ikisinin de hastalısız sağkalım (DFS) ve toplam sağkalıma (OAS) belirgin etkisi gösterilememiştir [4, 17, 31, 32].

2.7.1. Cerrahi

Pek çok hasta, benign uterin leiomyoma ön tanısıyla opere olup, myomektomi ya da histerektomi spesimeniyle tanı almaktadır [17, 33]. Örneğin 106 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %65'inin preoperatif olarak leiomyom ön tanısıyla opere edildiği bildirilmiştir [33]. Bu da tedavi yaklaşımını, patolojik tanının konulmasıyla belirleneceği anlamına gelmektedir.

Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (LND) rutin olarak endike değildir. Literatürde erken evre LMS'de lenfatik tutulum oranını %3 olarak bildiren yayınlar mevcuttur [17, 34]. Ancak ileri evre hastalıkta lenf nodu tutulumu sıklıkla görülmektedir. Sonuç olarak, LND intraoperatif "bulky" lenf nodlarının diseksiyonu ya da preoperatif dönemde ekstrauterin hastalık kanıtı mevcutsa önerilmektedir [35].

Myomektomi ya da supraservikal histerektomi bilindiği gibi, laparoskopik ya da robotik olarak da uygulanabilmektedir. Cerrahi materyalin batın dışına alınması da morselasyonla gerçekleştirilmektedir. Literatürde benign endikasyonlarla histerektomi ya da myomektomi uygulanan hastalarda okkült sarkom çıkma olasılığının bir hayli az olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [36]. Ancak histerektomi ya da myomektomi sırasında morselasyon, eğer okkült bir sarkom mevcutsa, tümoral dokunun abdominopelvik disseminasyonuna neden olabilmektedir. Bu da iyatrojenik olarak, hastalığın daha ileri evreye sıçramasına, hastaların hem DFS hem de OAS'larının azalmasına yol açmaktadır [37]. Bu gibi cerrahi işlemler öncesinde hastaya mutlaka olası komplikasyonlar hakkında da bilgi vermek gerekmektedir [30].

Uterus dışına çıkmış hastalıklarda evre II (hastalık pelviste sınırlı) ve evre III (hastalık abdomende sınırlı), TAH ile birlikte BSO'ya ek olarak tümörün cerrahi sitoredüksiyonu önerilmektedir. Optimal sitoredüksiyonu sağlanan hastaların, rezidüel hastalık kalanlara oranla sağkalım oranlarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [33, 38]. Optimal sitoredüksiyonun sağlanamayacağı olgularda, cerrahinin yararı tartışmalıdır. Hatta sistemik tedaviyi geciktirdiği için sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir [39]. Bu durumlarda cerrahi, palyasyon amaçlı bir seçenek olarak düşünülmelidir.

2.7.2. Evreleme

LMS evrelemesi, 2009 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) tarafından güncellenmiştir. *Bkz. Tablo 3.* Bu evreleme sistemiyle, LMS; adenosarkom, uterin karsinosarkom ve endometrial adenokarsinomdan ayrılmıştır.

Tablo 3: FIGO 2009 Uterin LMS Evrelendirmesi

LMS
Evre I → Tümör uterusu sınırlı
IA → <5 cm
IB → >5 cm
Evre II → Tümör pelvise yayılmış
IIA → Adneksial tutulum
IIB → Tümör ekstrauterin pelvik dokulara yayılmış
Evre III → Tümör abdominal dokulara yayılmış (Sadece abdomene uzanım göstermemiş)
IIIA → 1 bölge tutulmuş
IIIB → Birden fazla bölge tutulmuş
IIIC → Pelvik ve paraaortik lenf nodlarına metastaz
Evre IV →
IVA → Mesane ve/veya rektum invazyonu
IVB → Uzak metastaz

2.7.3. Adjuvan Tedavi

Uterin LMS yüksek lokal ve uzak nüks riski nedeniyle, erken evrelerde bile agresif seyreden bir malignitedir. Erken evrede, adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin yeri de, DFS ve OAS'a anlamlı bir katkı sağlamadığı için tartışmalıdır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi'nin (EORTC) evre I ve evre II uterin LMS'larda adjuvan RT'nin araştırıldığı, 103 LMS hastasının değerlendirildiği, randomize bir çalışmada RT'nin sadece lokal nüksü azaltmada etkisinin olduğu, DFS ya da OAS üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir [4].

Erken evrede KT'nin faydası da, RT'yle benzer şekilde tartışmalıdır. Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) 1985 yılında yayınladığı, adriamisin tek ajan olarak değerlendirildiği, evre I ve II uterin sarkomların çalışmaya dahil edildiği, 156 hastalık bir randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmada adriamisin alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, adriamisin alan gruptaki rekürrens oranı daha düşük olarak

bulunmuştur (%41'e karşı %53). Ancak, adriamisin DFS ya da OAS'a faydası gösterilememiştir [40].

Dosetaksel ve gemitabin kombinasyonunun değerlendirildiği bir faz-II çalışmada, evre I-IV hastalıkta, KT verilen kolda belirgin DFS üstünlüğü göze çarpmasına rağmen (evre I-II hastalarda, 3 yıllık %59 DFS mevcut idi), hasta sayısının azlığı (n:25) nedeniyle anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [41].

Bunların yanı sıra, halen hasta alımı devam eden GOG ve EORTC tarafında yürütülmekte olan gemitabin-dosetaksel kombinasyonunun ardından tek ajan gemitabinin verileceği bir randomize çalışma mevcuttur (GOG 277). Bu çalışmanın sonuçları, adjuvan tedavi açısından yol gösterici olabilir.

2.7.4. İleri Evre Hastalık

Evre III (intraabdominal) ve evre IV LMS'lu hastalar, hastalık rekürrensi açısından yüksek risk altındadırlar. Yukarıda bahsi geçen 25 hastalık gemitabin-dosetaksel çalışması umut vericidir ancak hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle gerçek etkisi belirsizdir [41]. Tek başına pelvik RT ile pelvik RT+sistemik KT'nin karşılaştırıldığı (ifosfamid, sisplatin ve adriamisin) 81 uterin sarkomlu hastanın bulunduğu bir çalışmada pelvik RT'yle birlikte sistemik KT verilen grupta rekürrensin azaldığı, 3 yıllık hastaliksız ve OAS'ın arttığı gösterilmiştir; ancak pelvik RT+sistemik KT grubunda ciddi toksisite olduğu gözlenmiştir [42].

2.7.5. Prognoz

LMS, erken evrede bile kötü prognozludur [43]. SEER 2000 - 2012 veritabanından yararlanılarak yapılan bir çalışmada LMS'un 5 yıllık sağkalım oranı, tüm evreler için %41,9 olarak hesaplanmıştır [20]. Tablo 4'te, SEER 2010 veritabanından yararlanılarak yapılan, evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları yer almaktadır.

Tablo 4: Sağkalım Oranları (5 yıllık relatif sağkalım oranları %)*

Evre	LMS	Andiferansiye Sarkom	ESS
Lokalize (Evre I)	63	70	99
Bölgesel (Evre II-III)	36	43	94
Uzak (Evre IV)	14	23	69

* SEER Data, 2010

2.7.6. Rekürren ve Metastatik Hastalık

Rekürren hastalıkta, eğer cerrahi mümkünse, hasta bazında değerlendirilmelidir [35, 43]. Literatürde sadece rekürren LMS'ların değerlendirildiği çalışma azdır. 2007'de yayınlanan bir çalışmada, rekürren uterin LMS'larda sitoredüktif cerrahinin sağkalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir [44].

Günümüz pratiğinde, kendi kliniğimiz de dahil olmak üzere gemsitabin-dosetaksel kombinasyonu ilk basamak KT rejimi olarak kullanılmaktadır. Rekürren hastalıkta cerrahi sonrası adjuvan tedavide veya cerrahi mümkün değilse sistemik tedavi olarak ikinci basamak için İMA, trabektedin, lipozomal doksorubisin, pazopanib gibi rejimler kullanılmaktadır [45-48]. Bu KT rejimlerinin yanı sıra, etkinlikleri az olmakla birlikte, aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol) LMS tedavisinde kullanılabilir [49].

2.7.7. Takip

“Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı 2016” (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) rehberine göre, hastalık tanısından itibaren, hasta ilk iki yıl 3 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir kontrole çağrılmalıdır. Hastanın kontrol görüntülemesi olarak BT önerilmektedir. NCCN 2016, yüksek dereceli sarkomlar için; ilk 2-3 yılda 3-6 ayda bir, sonraki 2 yılda 6 ayda bir, daha sonra da yılda bir kez torakoabdominal BT çekilmesini önermektedir. Klinik endikasyon mevcutsa, MRG ya da PET-BT de çekilebileceği belirtilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Şubat 2007 – Şubat 2016 arasında, primer cerrahisi ya rekürrens nedeniyle sitoredüksiyonu Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılan, LMS tanısı konulan toplam 65 hasta dahil edildi. Hastalar; retrospektif olarak takipleri boyunca, dosya ve bilgisayar kayıtlarından yararlanılarak değerlendirildi. Patoloji Anabilim Dalı tarafından LMS olarak patolojisi raporlanan, ancak takibi ve cerrahisi kliniğimizde olmayan, 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahisi kliniğimizde yapılan, ancak daha sonra çeşitli zamanlarda takibi bırakan 5 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 5 hasta sadece kliniğimizdeki takip süreleri boyunca değerlendirildi. Hastaların hayatta olup olmadıkları “Kimlik Paylaşım Sistemi” ile kontrol edildi.

Çalışmanın değişkenleri; yaş, sigara ve alkol kullanımı öyküsü, daha önce kanser hikayesi, tamoksifen kullanımı hikayesi, pelvik radyasyon öyküsü, LMS subtipi, hastaların gravida-parite öyküsü, komorbid hastalık öyküsü, daha önce myom nedenli operasyon öyküsü olup olmadığı, tanı yöntemi ve ilk cerrahide yapılan operasyon, tümörün primer lokalizasyonu ve hastalığın takip bilgileri idi. Hastaların evre bilgileri, operasyon sonrasında ek tedavi alıp almadıkları, hastalık rekürrenslerinde cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı, verilen KT'ler, hastalara uygulanan tedavilerin hastalısız ya da progresyonsuz ve OAS'a etkisi değerlendirildi. Hastalık evresi FIGO-2009'a göre hesaplandı ve evreleme kriterlerinin tamamı değişken olarak kullanılıp ayrı ayrı değerlendirildi.

Bu çalışmanın primer amacı, rekürrens olan hastalarda sekonder ve tersiyer sitoredüksiyonun OAS'a etkisinin olup olmadığını göstermek idi. Bu amaçla rekürrens olan hastalar benzer bir çalışmada olduğu gibi, DFS süresi 6 ay ve altı ile 6 ay üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi [6].

İstatistiksel Analiz: Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimumu), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Sağkalımın tek değişkenli analizlerde incelenmesi Log Rank testiyle yapıldı. Değişkenler arasında birbiriyle anlamlı şekilde korelasyon göstermeyen parametreler ve univaryant analizde p değeri 0.25'in altında olan değişkenler, multivaryant analize dahil edildi. Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Mac 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi.

4. SONUÇLAR

Toplam 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 25 ay (2-94 ay) idi. Hastaların tanı anında ortalama yaşı 50 (23-78 yaş) idi. Hastalardan 29'u (%44,6) karında şişlik, 22'si (%33,8) anormal kanama (postmenapozal kanama, menoraji, metroraji, menometroraji vb.), 12'si (%18,5) kasık ağrısı, 2'si (%3,1) de dış genital bölgede şişlik şikayetleri ile başvurmuştu. Hastaların 56'sı (%86,2) evli idi. Daha önce geçirilmiş gebeliği olmayan 12 hasta mevcuttu. Geçirilmiş gebeliği olan hastaların tamamı daha önce doğum yapmış idi. Myomektomi öyküsü olan 7 hasta vardı. Bir hastanın LMS tanısı almasından 3 yıl öncesine ait, STUMP tanısı mevcuttu. Hastalardan sadece birinin geçirilmiş kanser öyküsü vardı. Meme kanseri nedeniyle KT ve RT alan hastanın, tamoksifen kullanımı öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinin pelvik RT öyküsü yoktu. Tanı alan hastaların yaş, gravida, parite, menapozal durumu, sigara, alkol, komorbid hastalık öyküsü gibi özellikleri tablo 5 ve tablo 6'da belirtilmiştir. LMS subtiplerine göre değerlendirildiğinde ise 12 (%18,5) hastanın epiteloïd, 6 (%9,2) hastanın da miksoïd tipte olduğu tespit edildi. 47 (%72,3) hastanın ise patoloji raporunda hastalık subtipi belirtilmemiş idi.

Tablo 5: Tanı Alan Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	N:	Median (Aralık) / (%)
Yaş	65	50 (23-78)
Gravida	65	2 (0-11)
Parite	65	2 (0-8)
Sigara		
Var	12	(%18,5)
Yok	53	(%81,5)
Alkol		
Var	1	(%1,5)
Yok	64	(%98,5)
Menapoz		
Var	28	(%43,1)
Yok	37	(%56,9)

Tablo 6: Tanı Alan Hastaların Komorbid Hastalık Öyküsü

Hastalık	N:	%
Hipertansiyon	18	27,7
Diabetes mellitus	2	3,1
Hipotiroidi	5	7,7
Koroner arter hastalığı	2	3,1
Hastalık yok	38	58,5

65 hastanın tanı konulma yöntemleri tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Tanı Konulma Yöntemleri

Yöntem	N:	%
Biyopsi	13	20
Myomektomi	8	12,3
Frozen	12	18,5
Kitle eksizyonu	2	3,1
TAH-BSO	26	40
TAH	4	6,2
Toplam	65	100

Hastaların tanı anında tümörün primer odak dağılımı tablo 8’de, hastaların tanı sonrasında ya da tanı sırasında uygulanan ilk cerrahi prosedürler de tablo 9’da belirtilmiştir. İlk cerrahisi dış merkezde yapılan bir hastanın patoloji raporunda primer odağı belirtilmediği için, hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 8: Primer Odak Dağılımı

Odak	N:	%
Uterus	54	83,1
Endometrium	4	6,2
Vulva	2	3,1
Retroperiton	3	4,6
Psoas	1	1,5
Periton	1	1,5
Toplam	65	100

Tablo 9: Uygulanan Cerrahi Prosedür

Prosedür	N:	%
TAH-BSO	18	27,7
TAH-BSO-Bpplnd+Omm	28	43,1
Kitle eksizyonu	2	3,1
TAH-BSO+Appendektomi	2	3,1
Myomektomi+Evreleme	4	6,2
Evreleme (Histerektomi sonrası)	11	16,9
TOPLAM	65	100

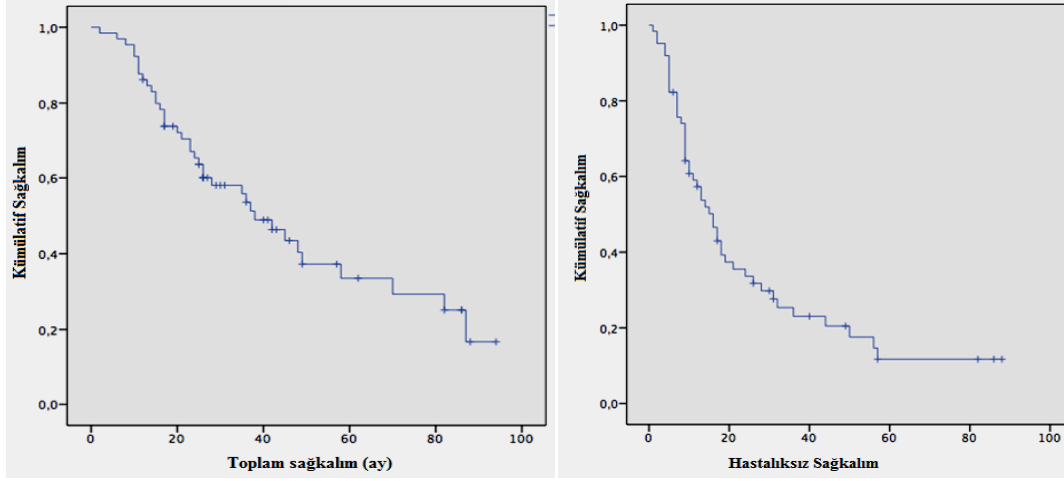
FIGO 2009 evrelendirme sistemine göre hastaların evre dağılımı aşağıda tablo 10'da verilmiştir. Hastaların sağkalım analizleri; evre II'de sadece 1 hasta olması nedeniyle, evre dağılımları erken evre (I ve II) ve ileri evre (III-IV) şeklinde birleştirilerek değerlendirilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Evre Dağılımları

Evre	N:	%
IA	10	15,4
IB	42	64,6
IIA	1	1,5
IIIA	1	1,5
IIIB	1	1,5
IIIC	3	4,6
IVA	1	1,5
IVB	6	9,2
Toplam	65	100

65 hastanın 48'inde en az 1 kez rekürrens gelişmiştir. 37 olgu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybetmiş, 1 olgu da suisid nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Hastaların toplam sağkalımı (OAS) 47.3 (38.5-56.0) ay, 5 yıllık OAS oranı %33.5 olarak bulunmuştur. Hastaların hastalıksız sağkalımı (DFS) 26.2 ay (19.2-33.6), 5 yıllık DFS oranı % 11.6 olarak hesaplandı (Şekil 1).

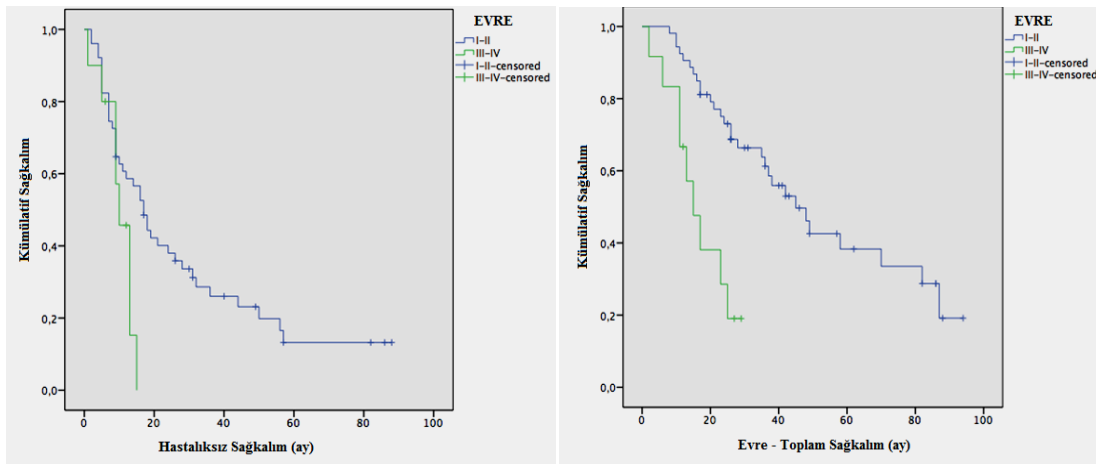


Şekil 1: Genel ve Hastalısız Sağkalım Oranları

Evre sağkalım ilişkisi incelendiğinde; evre I-II (n:53) ve evre III-IV (n:12) hastaların OAS'leri sırasıyla 52,1 ve 16,9 ay ($p<0.001$) olarak bulundu. Evre I-II hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım oranı %38,3 idi. Evre I-II ve evre III-IV hastaların DFS'leri sırasıyla 28,5 ve 10,0 ay olarak bulundu ($p:0.037$). Bu hastaların 2 yıllık DFS oranları ise sırasıyla %38 ve %0 idi. (Tablo 11) (Şekil 2)

Tablo 11: Evre-Sağkalım İlişkisi

Evre	DFS (ay)	p	OAS (ay)	p	5y sağkalım
I-II	28,5	0,037	52,1	<0,001	38,3
III-IV	10,0		16,9		-



Şekil 2: Evre – Toplam sağkalım/Hastalısız Sağkalım İlişkisi

Hastaların genel ve hastalısız sağkalımları ile subgroup analizleri tablo 12'de verilmiştir. Tablo 13 ve 14'te DFS ve OAS için yapılan multivaryant analiz değişkenleri yer almaktadır.

Tablo 12: OAS ve DFS Subgrup Analizleri

	5y OAS (%)	p	5y DFS (%)	p
Menapoz				
Var (n:28)	37,6	0,997	6,8	0,770
Yok (n:37)	30,3		15,3	
Sigara				
Var (n:12)	0	0,140	0	0,669
Yok (n:53)	37,8		11,8	
Primer				
Uterus (n:54)	27,5	0,041	9,2	0,092
Diğer (n:11)	70		27,4	
Cerrahi Sınır				
Negatif (n:63)	32,5	0,260	12,0	0,066
Pozitif (n:2)	0		0	
Tumor boyutu				
≤5 cm (n:9)	58,3	0,147	37,5	0,027
>5 cm (n:51)	31,1		8,1	
Lenfovasküler invazyon				
Var (n:15)	18,3	0,011	0	0,015
Yok (n:22)	53,1		21,5	
Lenf nodu				
Pozitif (n:5)	-	0,041	0	0,073
Negatif (n:38)	47,7		13,9	
Yapılmamış (n:22)	13,0		10,0	
Adjuvant tedavi (Evre I)				
Var (KT/RT/KT+RT) (n:23)	43,6	0,682	-	0,436
Yok (n:29)	38,1		19,5	
Evreleme				
Var (n:43)	43,7	0,486	12,9	0,136
Yok (n:22)	13,0		10,0	
DFS				
≤16 ay (n:32)	11,2	0,001		
>16 ay (n:15)	53,7			

Tablo 13: DFS İçin Multivaryant Analiz

	p	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Minimum	Maksimum
Tumor boyutu >5 cm	,289	2,271	,498	10,358
Lenfovasküler invazyon	,043	2,465	1,028	5,911
Evreleme	,493	1,462	,493	4,336

Tablo 14: OAS İçin Multivaryant Analiz

	p	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Minimum	Maksimum
Tumor boyutu >5 cm	,358	3,495	,242	50,388
Lenfovasküler invazyon	,051	3,624	,997	13,175
Sigara	,132	3,134	,709	13,853
DFS ≤ 16 ay	,088	3,722	,820	16,884
Evreleme	,760	1,302	,240	7,067

Univaryant analizde p değeri <0.25 olanlar multivaryant analiz için seçildi. Faktörler arasındaki korelasyon tanımlandıktan sonra DFS için tumor boyutunun 5 cm üzerinde olması, lenfovasküler invazyon varlığı ve evreleme yapılması değişkenleri kullanılarak multivaryant analiz için model oluşturuldu. Lenfovasküler invazyon varlığının (risk oranı:2,5) DFS için bağımsız prognostik faktör olduğu tanımlandı (Tablo 13). OS için tumor boyutunun 5 cm üzerinde olması, lenfovasküler invazyon varlığı, sigara öyküsü, DFS'nin 16 ay ve altında olması ve primer cerrahi sırasında evreleme yapılması değişken olarak kullanılarak oluşturulan modeldeyse, bağımsız prognostik faktör saptanamadı (Tablo 14).

Hastaların evrelerine göre aldıkları adjuvan tedaviler tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15: Hastaların Evrelerine Göre Aldıkları Adjuvan Tedaviler

Evre	N:	Yok	KT	RT	KT+RT	Alamadı
IA	10	8	2	0	0	0
IB	42	21	16	2	3	0
IIA	1	0	1	0	0	0
IIIA	1	0	1	0	0	0
IIIB	1	0	1	0	0	0
IIIC	3	0	3	0	0	0
IVA	1	0	0	0	0	1
IVB	6	0	5	0	1	0
Toplam	65	29	29	2	4	1

Evre I hastalar çoğunlukta olduğundan evre I hastalar arasında da adjuvan tedavi alınıp alınmaması (*bkz. Tablo 16*), evre IA ve IB'nin DFS ve OAS'ları arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Evre IA ve IB hastaların 5 yıllık DFS'ları sırasıyla 44,8 ay ve 24,9 ay idi ($p:0,085$). Evre IA ve IB hastaların 5 yıllık DFS oranları sırasıyla %30 ve %9,1 idi. Evre IA ve IB hastaların 5 yıllık OAS'ları sırasıyla 60,7 ay ve 49,8 ay idi ($p: 0,208$). Evre IA ve IB hastaların 5 yıllık OAS oranları da sırasıyla %48 ve %36,3 idi.

Tablo 16: Evre I'de Adjuvan tedavi - Sağkalım İlişkisi

Evre	Adjuvan tedavi	DFS (ay)	p	OAS (ay)*	p
IA (n:10)	Var (2)	36,0	0,828	52,1	0,580
	Yok (8)	44,4			
IB (n:42)	Var (21)	20,3	0,644	47,2	
	Yok (21)	28,0			

*Evre IA'da KT alan her iki hasta da hayatta olduğundan evre IA için OAS analizi yapılamadı. Evre I'in OAS'ı ise 60,7 ay idi.

Evrelemenin sağkalım üzerindeki etkisine bakıldığında evreleme yapılan 43 hasta, evreleme yapılmayan 22 hasta olduğu görüldü. Evreleme sağkalım ilişkisi tablo 17'de belirtilmiştir.

Tablo 17: Evreleme - Sağkalım İlişkisi

Evreleme	N	DFS (ay)	p	OAS (ay)	p
Var	43	29,6	0,136	50,6	0,486
Yok	22	19,5		39,5	
Evre I-II					
Var	33	33,6	0,066	56,9	0,307
Yok	20	20,1		42,0	
Evre III-IV					
Var	10	10,2	0,422	17,8	0,403
Yok	2	9,0		14,0	

Hastalara tanı konulma yöntemlerinden tablo 6’da bahsedilmiştir. Tablo incelendiğinde biyopsi, myomektomi ve kitle eksizyonu olarak belirtilen tanı yöntemleri birbirlerine benzer özellik taşıdığından (frozena gönderilen spesimenler histerektomi spesimeni idi); tanı yöntemleri myomektomi (n:23) ve histerektomi (n:42) olarak ikiye ayrılarak, sağkalım ilişkisi incelendi. (Tablo 18)

Tablo 18: Tanı Yöntemi – Sağkalım İlişkisi

Tanı yöntemi	%	PFS (ay)	p	OAS (ay)	p
Myomektomi (n:23)	%35,4	37,3	0,1	47,7	0,629
Histerektomi (n:42)	%64,6	20,4		45,4	

Hastaların ilk cerrahi sonrası rekürrens bilgilerinin tanımlayıcı analizleri tablo 19 ve 20’de belirtilmiştir.

Tablo 19: Evre Ve Rekürrens Dağılımının Tanımlayıcı Analizi

Evre	Rekürrens yok	Tek odak	Multiple	Bilinmiyor*
I-II	10	24	16	3
III-IV	2	4	4	2
Toplam	12	28	20	5

*5 hasta primer cerrahi sonrası farklı zamanlarda takipten çıktığı için, sadece OAS bilgilerine ulaşılabilmektedir.

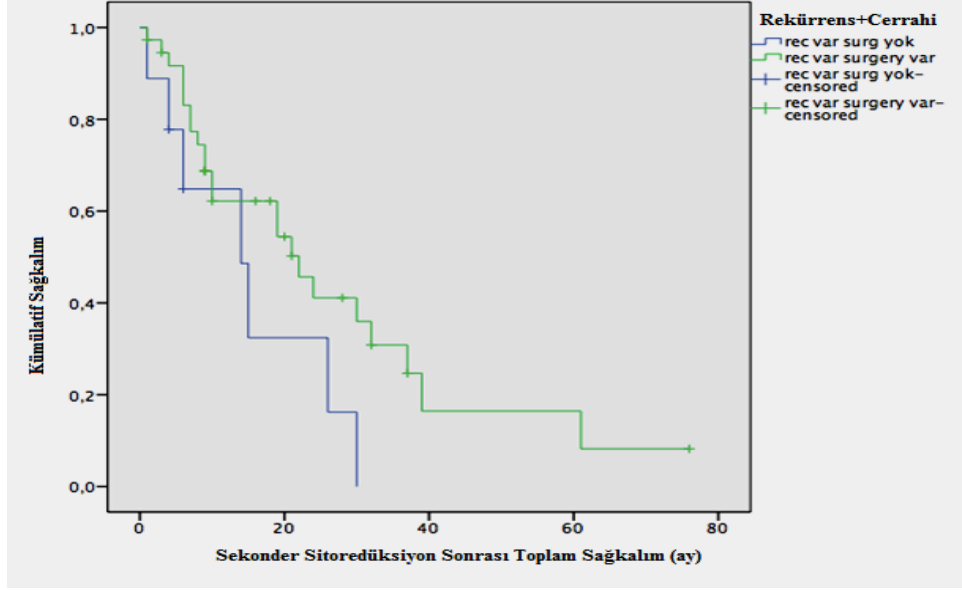
Tablo 20: Rekürrens Ortaya Çıkan Hastalarda, Nüks Organ Dağılımları

Organ	Tek odak	Multiple
Uterus	1	2
Akciğer	4	4
Vajen	2	1
Ince barsak	0	2
Kemik	1	0
Mesane	1	0
Omentum	0	1
Periton	14	6
Karaciğer	0	2
Kolon	1	0
Lenf nodu	4	2

Rekürrens ortaya çıkan hastalar, cerrahi uygulanıp uygulanmadığına göre ayrıldığında, tek odakta nüks ortaya çıkan 28 hastanın 22'sine, multiple nüks ortaya çıkan 20 hastanın 15'ine cerrahi uygulandığı görüldü. Multiple nüksü olan hastalardan birinin, hastaya cerrahi önerilmesi sonrasında, takipten çıktığı görüldü. Hastalar daha sonra sağkalım analizi için cerrahi olup olmadığına göre iki gruba ayrılarak incelendi.

Hastalara nüks sonrasında, cerrahi yapıp yapılmamasına bakılmaksızın, hastaların tümüne KT verilmiştir. Bu yüzden hastaların sağkalım süreleri üzerinde cerrahi dışında değişke yoktur.

Ardından hastaların OAS süreleri incelendiğinde; cerrahi uygulanmayan hastaların OAS süresi 15,1 ay iken, uygulanan hastaların OAS süresinin 26,9 ay olduğu görüldü (p:0,09). (**Şekil 3**). Cerrahi uygulanan hastaların 2 yıllık OAS oranı %41 iken, uygulanmayanlarda bu oran %32 idi.



Şekil 3: Sekonder Sitoredüksiyon Sonrası Cerrahi – Toplam Sağkalım İlişkisi

Ardından hastalar nüks süresi 0-6 ay ve >6 ay olmak üzere iki gruba ayrılarak sağkalım analizleri yapıldı (Tablo 21). DFS süreleri 0-6 ay ve 6 ayın üzeri olarak incelendi. 0-6 ay DFS'a sahip olan olgularda cerrahi uygulanması sonucunda OAS süresi 14 ay iken; cerrahi uygulanmayan hastaların OAS süresi 12,3 ay idi (p:0,921). 6 ayın üzerinde sağkalımı olan hastalarda ise; cerrahi yapılan ile yapılmayan grup arasındaki OAS sırasıyla 28,9 ve 15,9 ay olarak tespit edildi (p:0,291).

Tablo 21: Hastaliksız Sağkalım Süresine Göre, Sekonder Sitoredüksiyon Cerrahisinin Genel Sağkalımla İlişkisi

Süre	Cerrahi	N	Ex (n)	OAS (ay)	p
0-6 ay	Var	7	5	14,0	0,921
	Yok	3	3	12,3	
>6 ay	Var	30	18	28,9	0,162
	Yok	6	4	15,9	

Benzer şekilde ikinci kez rekürrens ortaya çıkan hastalar da incelendi. İkinci kez rekürrens ortaya çıkan 32 hasta vardı. Bu hastaların verileri tarandığında rekürrens ortaya çıkan hastalardan birinin cerrahi bilgisine ulaşılamadı. Geri kalan 31 hastanın 17'sine cerrahi uygulanmış, 12 hasta ise cerrahi dışı (KT, RT, radyofrekans ablasyon vb.) tedavi yöntemleri uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalara idame olarak KT verilmişti. Geri kalan 2 hastanın birinde sekonder sitoredüksiyon sonrasında hospitalize iken, postop dönemde bir ay içerisinde yeniden nüks ortaya çıkmıştı ve bu hasta sekonder sitoredüksiyon sonrası yaklaşık 45 gün içinde exitus oldu. Diğer hastada da benzer şekilde

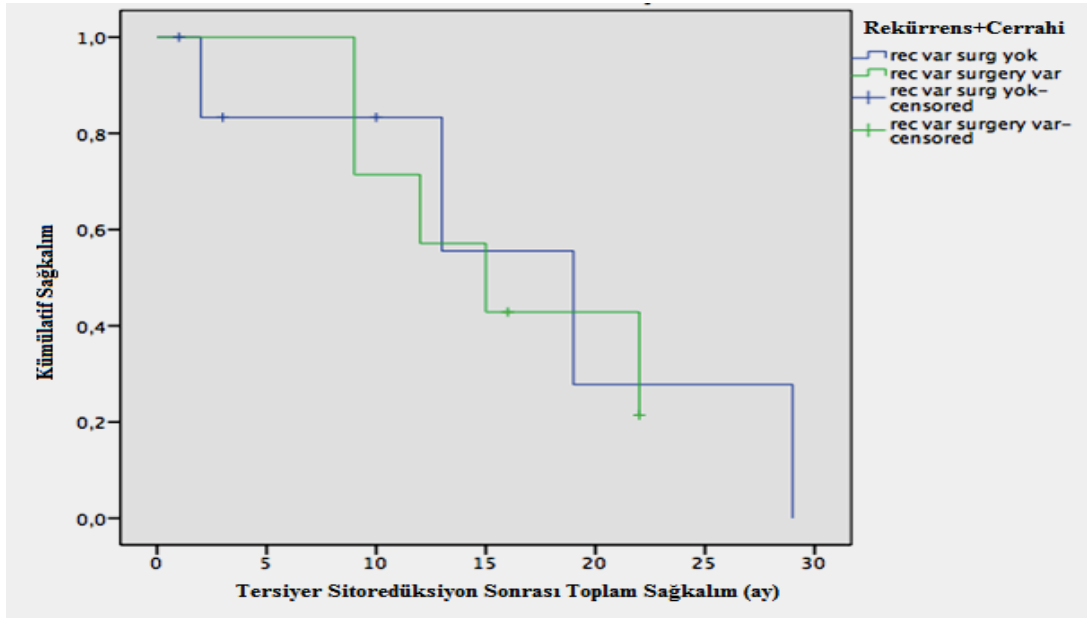
mesane ve uzak organlarda multipl nüksler ortaya çıktı ve inoperabl olan hasta 1 ay içinde exitus oldu. Geri kalan hastalarda yapılan analizler ise şu şekilde idi.

Tersiyer cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastaların toplam sağkalım süresi sırasıyla 10,0 ve 16,3 ay olarak tespit edildi (p:0,235). (Şekil 4).

Tersiyer cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalar DFS sürelerine göre ≤6 ay ve >6 ay olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. 12 olguya tersiyer sitoredüksiyon cerrahisi uygulandı. Cerrahi uygulanan hastalar arasında, DFS süresi 6 ayın üzerinde olan olgularda OAS 15,9 ay, DFS süresi 6 ay ve altında olan olgularda ise 5,8 ay olarak tespit edildi. Tersiyer cerrahi uygulanan ve DFS süresi 6 ayın üzerinde olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı OAS elde edildi (**p:0.007**). Şekil 4'te tersiyer sitoredüksiyonda cerrahinin, OAS'la ilişkisi verilmiştir. Tablo 22'de bu hastaların sağkalım analizleri verilmiştir. Tablo 23'de hastaların nüks organ dağılımları belirtilmiştir.

Tablo 22: Tersiyer Sitoredüksiyonda Rekürrens Süresi, Cerrahi, Toplam Sağkalım İlişkisi

Cerrahi	PFS	N	Ex (n)	OAS (ay)	p
Var	0-6 ay	5	4	5,8	0,007
	>6 ay	7	4	15,9	
Yok	0-6 ay	10	9	15,3	0,883
	>6 ay	7	5	17,9	



Şekil 4: Tersiyer Sitoredüksiyon ile Toplam Sağkalım İlişkisi

Tablo 23: İkinci Kez Nüks Ortaya Çıkan Hastalarda, Nüks Organ Dağılımları

Organ	N:
Akciğer	4
Vajen	3
İnce barsak	4
Mesane	1
Periton	11
Karaciğer	2
Kolon	3
Lenf nodu	2
Diğer	1

Hastalar postoperatif dönemde majör komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalara bakıldığında; barsak perforasyonu olan bir hasta, postoperatif dönemde cerrahiden sonraki bir ay içerisinde exitus olan bir hasta mevcuttur. Cerrahi sonrası exitus olan hastanın, aynı zamanda akciğerde de metastazları mevcuttu ve postoperatif dönemde de respiratuar komplikasyonlara bağlı olarak exitus olmuştur. Barsak perforasyonu olan hasta ise cerrahi sonrası 3 ay daha yaşamıştır.

Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalar komplikasyon açısından incelendiğinde ise, bir hastada postoperatif takip döneminde barsak perforasyonu ortaya çıktığı görüldü. Bu hasta da sekonder sitoredüksiyondaki hastayla benzer şekilde, cerrahiden 4 ay sonra exitus olmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yer alan hastaların, tanı anında ortalama yaşlarının 50 olduğu daha önce belirtilmişti. Literatürde yer alan çalışmalarda da benzer şekilde LMS tanısı alan hastaların genelde 50-55 yaş arasında oldukları bildirilmiştir [17, 20]. Hastaların başvuru nedenleri incelendiğinde ise; bizim çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti karında şişlik ve anormal uterin kanama iken; literatürde en yaygın şikayet anormal uterin kanama olarak bildirilmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda hastaların %1-2'sinin asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımız arasında ise kontrol muayenesi sırasında insidental olarak tespit edilen hasta olmadığını gördük [13, 23].

LMS; genellikle yüksek malign potansiyel taşıyan kötü prognozlu bir tümördür. Literatürde evreye bakılmaksızın 5 yıllık sağkalım oranlarını, %18.8 ile %65 arasında bildiren yayınlar mevcuttur [50, 51]. 2011'de yayınlanan tek merkezli, 32 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 5 yıllık OAS 28 ay, sağkalım oranı da %30 olarak bildirilmiştir [52]. Bizim kliniğimizde elde ettiğimiz sağkalım oranı, bu çalışmayla benzer şekildedir. 5 yıllık OAS 47,3 ay iken, 5 yıllık sağkalım oranı %33,5'tir.

Daha önce yapılan retrospektif bir çalışmada evre I'de (n:23) 5 yıllık DFS %73 olarak bildirilmişti [53]. Bizim çalışmamızda ise bu oranın evre I'de tespit edilen 52 hasta değerlendirildiğinde yalnızca %13,5 olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde tedavisi yapılan Evre I'deki hastaların OAS oranı ise %39,1 idi. Yine aynı çalışmada evre I'de 5 yıllık OAS'ın %88 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada evre III-IV (n:8) hastaların 2 yıllık OAS oranı %18 olarak tespit edilmişken, bizim çalışmamızda bu oran %28,6 idi (n:12). SEER 2010 veritabanına göre ise, evre I hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %63'tür. Bu çalışmalardaki sağkalım farklılıklarının kaynağı, hastalık evresinin FIGO 1988 evrelemesine göre evrenmiş olmasından da kaynaklanabilir. FIGO 1988 evrelemesine göre yayınlanan bir başka çalışma olan Norveç serisi'nde de evre I hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %51 olarak bildirilmiştir [2]. Norveç serisinde de tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi, pelvis dışında hastalığı olan tüm hastaların, 5 yıl içerisinde öldüğü belirtilmiştir.

LMS'lar tüm uterin malignitelerinin %1-2'sini oluşturan nadir bir tümördür[54]. Leiomyomlar monoklonal olup, çoğunlukla de-novo soliter lezyonlar olarak gelişmektedir[55]. Nadir olarak leiomyomdan da gelişebilmektedir[56]. 1396 kadını içeren SEER veritabanına dayalı yapılan bir çalışmada; ortanca yaş 52 bulunmuş, tanı anında %68'nin evre I, %3'ünün evre II, %7'sinin evre III ve %22'sinin evre IV olduğu

bulunmuştur[57]. LMS'lar sürekli agresif bir büyüme şekli gösterip, hematojen yayılma eğilimindedir. Akciğer yayılımı çok sık olup tekrarlayan hastalık tanısı konulduğunda yarından fazlasında uzak yayılım bulunacaktır[35]. Ayrıca LMS kalp, intrabronşial, beyin, pelvik ve üst abdomen, pankreas, göz ve oral kavite gibi nadir lokalizasyonlara da metastaz yapabilmektedir[58-64]. Mümkünse tüm olgulara histerektomi yapılmalıdır ancak premenapozal dönemde overlerin korunması da bir seçenektir. Ayrıca klinik olarak lenf nodu tutulumu açısından kuşkulu hastalara LND yapılmalıdır[35, 57]. LMS'lu hastaların nükslerinde, cerrahi hasta bazlı olmalıdır. Lokal veya bölgesel nüksler için cerrahi rezeksiyon ve bazı olgularda da sitoredüktif cerrahi uygun bir çözüm olabilir[44]. LMS için kötü prognostik faktörler olarak nekroz, nükleer atipi, mitoz sayısı $\geq 15/10$ HPF, tümör çapı ≥ 10 cm, ekstrauterin tutulum belirtilmektedir; ayrıca nüks gelişiminde bunlardan bağımsız olarak gelişiminde yaş (60), evre (III,IV) ve ilk cerrahi sonrası uzun hastaliksız dönem (12 ayın altında) olarak belirtilmiştir[17, 65-68]. Ayrıca single rekürrenslerin multiple rekürrenslere göre, pelvik rekürrenslerin ise abdominal rekürrense göre sağkalımda artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir[44, 68, 69].

Bugün LMS erken evrelerde bile güçlü bir nüks riski taşıdığı için nükslerin yönetimi, malignensi için önemlidir. Randomize kontrollü prospektif çalışmalar, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle kısıtlıdır. LMS sonrası nükslerde KT ve RT'nin kullanımı, bir çok çalışmada yansıtıldığı gibi sağkalımda bir miktar artış sağlamaktadır. Diğer yandan, hem lokal nüksler hem de akciğer ve karaciğeri içeren uzak metastazların yönetiminde genişletilmiş cerrahinin kullanımını destekleyen önemli kanıtlar vardır[4, 70-72]. Yine lokal nükslerde tekrarlayan rezeksiyonların sağ kalımda avantaj sağladığı ve cerrahinin bu hastalarda mantıklı bir seçenek olduğu görülmektedir[68].

Bu çalışmadaki temel amacımız, LMS rekürrenslerinde, sekonder ve tersiyer sitoredüksiyon ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemektir. Literatürü incelediğimizde konu ilgili çalışmaların oldukça kısıtlı olduğunu ve sadece sekonder sitoredüksiyon ile ilgili çalışmaları kapsadığı görülmektedir. [44, 69, 73]. Tersiyer sitoredüksiyonla ilgili vaka serilerine dayalı bir çalışma, literatürde mevcut değildir. Leitao ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, rekürrens ortaya çıkan 41 hastanın, cerrahi sonrası sağkalım oranını incelenmiştir. Bu çalışmada 2 yıllık OAS'ın %71,2 olduğu ve hastaların OAS süresiyle; nüksün ortaya çıktığı zaman aralığı ve optimal rezeksiyonun ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran, %41,1 olarak tespit edilmiştir. Giuntoli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise hastalar, ilk rekürrensin ortaya çıktığı aya

göre, DFS 0-6 ay ve 6 ayın üstü olarak iki gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada da ilk rekürrensin 6 aylık bir DFS'dan daha uzun sürede ortaya çıkmasıyla genel sağkalımın anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir (1.1 yıla karşı 1.9 yıl p:0.019). Bizim çalışmamızda da hastaların rekürrense kadar geçen süreler (DFS süresi) 0-6 ay ve 6 ay üzeri olan olgularda, cerrahinin etkinliği değerlendirildi. Giuntoli ve arkadaşlarının çalışmasına cerrahi uygulanmayan hastalar dahil edilmemiş idi. Bizim çalışmamızda da 0-6 ay arası gruptaki hastalarda cerrahi uygulanan hastaların OAS'ı 14 ay iken; uygulanmayan hastaların OAS'ı 12,3 ay idi (p:0,921). Rekürrens süresi 6 ay üzerindeki hastalar incelendiğinde ise cerrahi uygulanan hastaların OAS'ı 28,9 ay iken; uygulanmayan hastalarda OAS'ın 15,9 ay olduğu görüldü (p:0,291). Elde edilen sonuçlarda anlamlı fark elde edilememesine karşın, özellikle 6 aydan daha uzun sürede nüks ortaya çıkan hastalarda cerrahi uygulanan grupta yaklaşık 13 ay daha fazla OAS ortaya çıktığı görülmektedir. Hoang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da daha önce bahsettiğimiz iki çalışmaya benzer olarak; rekürrensin ortaya çıktığı süre ve optimal sitoredüksiyonun sağlanması daha iyi sağkalımla ilişkili olarak bulunmuştur[69].

Tersiyer sitoredüksiyona bakıldığında ise, literatürde hasta serilerine dayalı, tersiyer sitoredüksiyonun sağkalım etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmadığını gördük. Tıpkı sekonder sitoredüksiyonda incelediğimiz gibi hastaları, rekürrens sürelerine göre 0-6 ay ve 6 ay üstü olmak üzere iki gruba ayırarak inceledik. Rekürrens süresi 0-6 ay olan grupta cerrahi uygulanan hastaların OAS'ları 5.8 ay iken, cerrahi uygulanmayanlarda ise 15.3 ay idi (p:0.112). Rekürrens süresi 6 aydan daha uzun grupta ise cerrahi uygulanmayan ve uygulanan hastaların OAS'ları sırasıyla 17.3 ve 15.9 ay idi (p:907). Her iki grupta da sağkalımlar arasında, muhtemelen hasta sayısının kısıtlılığına bağlı olarak, anlamlı bir fark bulunmamakta idi. Ancak 0-6 ay grubunda cerrahi uygulanan hastaların OAS'larının, cerrahi uygulanmayan hastalardan yaklaşık 9 ay daha kısa olması dikkat çekici bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra cerrahi uygulanan hastalar DFS'ye göre 0-6 ay ve >6 olarak ayrıldıklarında, >6 ay grubunda OAS anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmıştır (5,8 aya karşın 15,9 ay **p:0,007**). Bu konuda daha geniş serili yayınlara ihtiyaç olmakla birlikte, DFS'si 0-6 ay arasında olan hastalara cerrahi tedavinin OAS üzerinde etkisi olmadığı görülmektedir. Diğer yandan sarkomlarda tekrarlayan nüksler arttıkça cerrahinin sağkalım üzerindeki etkisinin azaldığı ve geçici bir palyasyon sağladığı ileri sürülebilir.

Bu çalışmada LMS tanısı alan olgularda, lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan gruplar karşılaştırıldı. Tüm hastalar ele alındığında lenf nodu diseksiyonu yapılan 43 hastanın DFS'ı 29,6 ay, total sağkalımları da 50,7 ay olarak hesaplanmıştır. Lenf nodu diseksiyonu yapılmayan (n:22) hastalarda ise OAS 39,5 ay iken, DFS 19,5 ay olarak bulunmuştur. (DFS için p:0,136; OAS için p:0,486). Evre I'de olan hastalar ele alındığında ise; LND yapılanlarda DFS 34,8 ay iken, yapılmayanlarda 20,1 ay olduğu görüldü (**p:0,045**). OAS da sırasıyla 58,1 ay ve 42,0 ay idi (p:0,252). Bu sonuçlara göre erken evrede, lenfadenektominin anlamlı bir şekilde DFS'ı uzattığı görülmektedir. Hem erken hem de ileri evrede LND'nin OAS üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (OAS için tüm evrelerde p:0,486 iken evre I'de p:0,252). Literatüre bakıldığında ise LND'nin sadece intraoperatif olarak, gözle görülen metastaz mevcutsa sağkalım faydası olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. Erken evrede LND'nin sağkalıma olumlu etkisi olmadığı belirtilmektedir [31, 32, 74]. Bizim çalışmamız mevcut yayınların aksine, erken evre olan hastalarda LND'nin hastalıksız sağkalım üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir.

Kliniğimizde tedavi edilen evre I hastalarda adjuvan tedavinin sağkalım etkisine bakıldığı zaman evre I'deki tüm hastalara bakıldığında adjuvan tedavi almayan hastalarda DFS'in 33,3 ay, alan hastalarda ise 22,1 ay olduğu görüldü (p:0,436). Total sağkalıma bakıldığında ise adjuvan tedavi alan hastalarda OAS 54,9 ay iken, almayanlarda 50,8 ay idi (p:0,682). Benzer şekilde evre IA ve IB hastalar da incelendiğinde, adjuvan tedavinin erken evrede sağkalıma anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir (bkz. Tablo 13). Bu durum literatür ile uyumludur. Literatüre bakıldığı zaman erken ve ileri evrede adjuvan KT verilmesinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir [53, 75].

Preoperatif değerlendirmede sarkom potansiyeli olduğu düşünülmeyen ve ilk cerrahide myomektomi yapılan 23 hasta mevcuttu. Okkült sarkom olarak tanımlanan bu hastaların sağkalım analizleri, ilk cerrahide histerektomi yapılan hastalarla karşılaştırıldı. Hastaların hem DFS, hem de OAS'ları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Bkz. Tablo 15). Ancak myomektomi yapılan hastaların DFS'ının, histerektomi yapılanlara göre yaklaşık 17 ay daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeni myomektomi yapılan hastaların görece, erken evrede olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yakın zamanda yayınlanmış olan, fibroid morselasyon ile total histerektominin karşılaştırıldığı 59 hastalık bir retrospektif çalışmada da DFS ve total sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [76]. Yapılan başka bir derlemede ise, morselasyonun intraabdominal disseminasyonla,

hastalık evresini artırdığı ve bu nedenle de DFS ve OAS'ın azaldığı gösterilmiştir [77]. Her ne kadar kliniğimizde bu sonuçlarla uyumlu bir durum ortaya çıkmamış olsa da, bizim çalışmamızdaki hastaların tümünün açık cerrahiyle yapıldığını göz önünde bulundurmakta fayda vardır.

Bizim çalışmamızın temel güçlüğü retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Bunun yanı sıra cerrahi hasta seçiminde daha iyi sonuç alınacağı düşünülen hastalar, cerrahi uygulanan hasta grubuna alınmış olabilir. Bu da cerrahi kararın kısmen sübjektif olmasına yol açmış olabilir. Her ne kadar hasta sayısının kısıtlılığı, araştırılan nadir görülen bir hastalık olmasından kaynaklanmış olsa da, istatistiksel anlamlılık elde etmede güçlükle karşılaşılmasına yol açmıştır.

6. SONUÇ

Uterin LMS, rekürrens riski ve oranı yüksek olan agresif bir malignitedir. LMS'de sekonder ve tersiyer sitoredüksiyonun getirileri halen tartışmalı olmakla birlikte nüks cerrahisinde karar alma aşaması bireyselleştirilmelidir ve hasta seçimi iyi yapılmalıdır. Cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleri ile nüksün anatomik yapılarla olan ilişkisi ortaya konulmalıdır. Ayrıca nüks yönetimi ve cerrahisinin deneyimli bir merkezde yapılması önemlidir.

Bu çalışmada sekonder sitoredüksiyonda genel sağkalım fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine tersiyer sitoredüksiyonun sağkalım üzerinde anlamlı bir fark sağlamadığı ortaya konmuştur. Lenfektomi, erken evrede DFS'ı artırmasına rağmen erken ve ileri evrelerde OAS üzerinde anlamlı etkisi tespit edilememiştir. Bu çalışmada tekrarlayan nükslerde cerrahinin etkinliği istatistiksel olarak ortaya konulamadı.

Konu ile ilgili yapılacak olan prospektif randomize ve geniş serilere dayalı retrospektif çalışmalar sonucunda, bu konunun aydınlığa kavuşturulması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Brooks, S.E., et al., *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 204-8.
2. Abeler, V.M., et al., *Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients*. Histopathology, 2009. **54**(3): p. 355-64.
3. D'Angelo, E. and J. Prat, *Uterine sarcomas: a review*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 131-9.
4. Reed, N.S., et al., *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874)*. Eur J Cancer, 2008. **44**(6): p. 808-18.
5. Bathan, A.J., et al., *Diagnosis, prognosis, and management of leiomyosarcoma: recognition of anatomic variants*. Curr Opin Oncol, 2013. **25**(4): p. 384-9.
6. Amant, F., et al., *Clinical management of uterine sarcomas*. Lancet Oncol, 2009. **10**(12): p. 1188-98.
7. Sandberg, A.A., *Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma*. Cancer Genet Cytogenet, 2005. **161**(1): p. 1-19.
8. Toledo, G. and E. Oliva, *Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(4): p. 595-605.
9. Wade, K., et al., *Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy*. Gynecol Oncol, 1990. **39**(3): p. 364-7.
10. Bodner, K., et al., *Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters*. Anticancer Res, 2003. **23**(1B): p. 729-32.
11. Moinfar, F., M. Azodi, and F.A. Tavassoli, *Uterine sarcomas*. Pathology, 2007. **39**(1): p. 55-71.
12. Karpathiou, G., E. Sivridis, and A. Giatromanolaki, *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a diagnostic challenge*. Eur J Gynaecol Oncol, 2010. **31**(4): p. 446-8.
13. Nordal, R.R. and S.O. Thoresen, *Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality*. Eur J Cancer, 1997. **33**(6): p. 907-11.

14. Wickerham, D.L., et al., *Association of tamoxifen and uterine sarcoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(11): p. 2758-60.
15. Gerszten, K., et al., *The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus*. Gynecol Oncol, 1998. **68**(1): p. 8-13.
16. Norris, H.J. and H.B. Taylor, *Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors*. Cancer, 1966. **19**(6): p. 755-66.
17. Giuntoli, R.L., 2nd, et al., *Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(3): p. 460-9.
18. Fang, Z., et al., *Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan*. J Orthop Sci, 2004. **9**(3): p. 242-6.
19. Sherman, M.E. and S.S. Devesa, *Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus*. Cancer, 2003. **98**(1): p. 176-86.
20. Hosh, M., et al., *Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database*. Int J Gynecol Cancer, 2016. **26**(6): p. 1098-104.
21. Launonen, V., et al., *Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(6): p. 3387-92.
22. Yu, C.L., et al., *Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(8): p. 581-91.
23. Parker, W.H., Y.S. Fu, and J.S. Berek, *Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(3): p. 414-8.
24. Goto, A., et al., *Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus*. Int J Gynecol Cancer, 2002. **12**(4): p. 354-61.
25. Huang, G.S., et al., *Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(3): p. 513-7.
26. Shah, S.H., et al., *Uterine sarcomas: then and now*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(1): p. 213-23.

27. Brolmann, H., et al., *Options on fibroid morcellation: a literature review*. Gynecol Surg, 2015. **12**(1): p. 3-15.
28. Quade, B.J., *Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1995. **7**(1): p. 35-42.
29. Quade, B.J., et al., *Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling*. Genes Chromosomes Cancer, 2004. **40**(2): p. 97-108.
30. El-Khalfaoui, K., et al., *Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma*. Ther Adv Med Oncol, 2014. **6**(1): p. 21-8.
31. Ayhan, A., et al., *Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas*. Arch Gynecol Obstet, 2009. **280**(1): p. 79-85.
32. Tasci, T., et al., *Does Lymphadenectomy Improve Survival in Uterine Leiomyosarcoma?* Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(6): p. 1031-6.
33. Sagae, S., et al., *Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan*. Oncology, 2004. **67**(1): p. 33-9.
34. Gadducci, A., et al., *The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **65**(2): p. 129-42.
35. Leitao, M.M., et al., *Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 209-12.
36. Siedhoff, M.T., et al., *Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroid tumors in premenopausal women: a decision analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(5): p. 591 e1-8.
37. Park, J.Y., et al., *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(2): p. 255-9.
38. Dinh, T.A., et al., *The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(2): p. 648-52.
39. Park, J.Y., et al., *Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007*. J Cancer Res Clin Oncol, 2008. **134**(12): p. 1277-87.
40. Omura, G.A., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1985. **3**(9): p. 1240-5.

41. Hensley, M.L., et al., *Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study.* Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 563-7.
42. Pautier, P., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group.* Ann Oncol, 2013. **24**(4): p. 1099-104.
43. Zivanovic, O., et al., *A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma.* Cancer, 2012. **118**(3): p. 660-9.
44. Giuntoli, R.L., 2nd, et al., *Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma.* Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 82-8.
45. Monk, B.J., et al., *A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study.* Gynecol Oncol, 2012. **124**(1): p. 48-52.
46. Sanfilippo, R., et al., *Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers.* Gynecol Oncol, 2011. **123**(3): p. 553-6.
47. Sutton, G., J.A. Blessing, and J.H. Malfetano, *Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study.* Gynecol Oncol, 1996. **62**(2): p. 226-9.
48. Sutton, G.P., et al., *Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study.* Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(2): p. 556-9.
49. George, S., et al., *Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors.* Cancer, 2014. **120**(5): p. 738-43.
50. Livi, L., et al., *Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(5): p. 1366-73.
51. Major, F.J., et al., *Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study.* Cancer, 1993. **71**(4 Suppl): p. 1702-9.
52. Rothmund, R., et al., *Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: 27 Years of Experience.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2011. **71**(12): p. 1085-1089.

53. Kim, W.Y., et al., *Uterine leiomyosarcoma: 14-year two-center experience of 31 cases*. Cancer Res Treat, 2009. **41**(1): p. 24-8.
54. Gockley, A.A., J.A. Rauh-Hain, and M.G. del Carmen, *Uterine leiomyosarcoma: a review article*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(9): p. 1538-42.
55. Zhang, P., et al., *Use of X-chromosome inactivation pattern to determine the clonal origins of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma*. Hum Pathol, 2006. **37**(10): p. 1350-6.
56. Di Luigi, G., et al., *Leiomyosarcoma: a rare malignant transformation of a uterine leiomyoma*. Eur J Gynaecol Oncol, 2015. **36**(1): p. 84-7.
57. Kapp, D.S., J.Y. Shin, and J.K. Chan, *Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy*. Cancer, 2008. **112**(4): p. 820-30.
58. Benabdejlil, Y., et al., [*Relapsing uterine leiomyosarcoma: report of a case*]. Pan Afr Med J, 2014. **19**: p. 74.
59. Ghosh, S., et al., *Rare Endobronchial metastasis from uterine leiomyosarcoma*. Lung India, 2015. **32**(2): p. 155-7.
60. Baris, V.O., et al., *Case images: Giant left ventricular metastasis of uterine leiomyosarcoma mimicking acute coronary syndrome*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2015. **43**(5): p. 496.
61. Abrahao, C.M. and F.C. Maluf, *Uterine leiomyosarcoma with central nervous system metastases*. Ecancermedicallscience, 2015. **9**: p. 515.
62. Dima, S.O., et al., *Pancreatic metastases originating from uterine leiomyosarcoma: a case report*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 405.
63. Kim, Y.H., et al., *A Case of Orbital Metastasis of Uterine Leiomyosarcoma With Intracranial Extension Presenting With Proptosis*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2014.
64. Cassoni, A., et al., *Metastatic uterine leiomyosarcoma in the upper buccal gingiva misdiagnosed as an epulis*. Case Rep Oncol Med, 2014. **2014**: p. 402342.
65. Wu, T.I., et al., *Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2006. **100**(1): p. 166-72.
66. Gadducci, A., et al., *Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival*. Gynecol Oncol, 1996. **62**(1): p. 25-32.

67. D'Angelo, E., L.G. Spagnoli, and J. Prat, *Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system*. Hum Pathol, 2009. **40**(11): p. 1571-85.
68. Bacalbasa, N., et al., *Prognostic factors and survival in patients treated surgically for primary and recurrent uterine leiomyosarcoma: a single center experience*. Anticancer Res, 2015. **35**(4): p. 2229-34.
69. Hoang, H.L., et al., *Prognostic factors and survival in patients treated surgically for recurrent metastatic uterine leiomyosarcoma*. Int J Surg Oncol, 2014. **2014**: p. 919323.
70. Look, K.Y., et al., *Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(2): p. 644-7.
71. Burt, B.M., et al., *Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1202-7.
72. Pawlik, T.M., et al., *Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver*. Arch Surg, 2006. **141**(6): p. 537-43; discussion 543-4.
73. Leitao, M.M., et al., *Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2002. **87**(3): p. 287-94.
74. Si, M., et al., *Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2017. **27**(1): p. 109-116.
75. Bogani, G., et al., *Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(2): p. 443-447.
76. Gao, Z., L. Li, and Y. Meng, *A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0148050.
77. Cui, R.R. and J.D. Wright, *Risk of Occult Uterine Sarcoma in Presumed Uterine Fibroids*. Clin Obstet Gynecol, 2016. **59**(1): p. 103-18.