

# OVER KARSİNOSARKOMU: KLİNİK YAKLAŞIM VE 2008'DEN İTİBAREN TEK MERKEZE AİT VERİLER

## OVARIAN CARCINOSARCOMA: DATA AND CLINICAL APPROACH OF A SINGLE CENTER FROM 2008

Kadir Çetinkaya, Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu

### ÖZET

Malign mikst müllerian tümörler (MMMT) histolojik olarak malign epitelyal ve stromal elemanların varlığı ile tanımlanan ve 2008 yılından itibaren karsinosarkom olarak adlandırılan kadın genital sisteminin nadir tümörleridir. Bu malign neoplazi daha sık uterusda görülse de, herhangi bir genital organda izlenebilir.

Over kaynaklı karsinosarkom nedeniyle tedavi ve takibini gerçekleştirdiğimiz olguların klinik ve patolojik özellikleri ve sağ kalım sonuçları ile klinik yaklaşım şekli sunuldu.

Bakiye tümör bırakmaksızın yapılan kitle çıkarıcı cerrahi ve hemen ardından uygulanan platin içeren ilaç tedavisi bu hastalıkta en iyi yönetim olarak gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Over tümörü; Malign mikst Müllerian tümörler; Over karsinosarkomu; Sağ kalım.

### ABSTRACT

Rare tumors of the female genital tract, malignant mixed Mullerian tumors (MMMT) histologically defined by the presence of malignant epithelial and stromal elements are called carcinosarcoma since 2008. This malignant neoplasia more often seen in the uterus, but can be viewed at any genitalia.

Clinical approach and pathological features also survival results of our patients were presented which treatment and follow-up was performed with the diagnosis of ovarian carcinosarcoma.

Surgery performed without leaving residual tumor mass and after applied immediately platinum-containing medication seems the best management for this disease.

**Key Words:** Ovarian tumor; Malignant mixed Mullerian tumors; Ovarian carcinosarcoma; Survival.

Geliş Tarihi: 14/08/2015

Kabul Tarihi: 20/09/2015

Ankara Onkoloji Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara

**İletişim:** Dr. Kadir Çetinkaya

Ankara Onkoloji Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara

**Tel:** 0505 388 44 13

**E-posta:** kacetinkaya@gmail.com

Bu çalışma TJOD 2015 kongresinde sunulmuştur.

## GİRİŞ

Epiteliyal over kanserleri (EOK), over kanserleri (OK) içinde vakaların büyük çoğunluğunu (%90-95) temsil eder ve EOK hastaların yönetimi çok sayıda kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Ancak OK geniş bir yelpazede incelenir ve daha az görülen tiplerin (granüloza hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler ve karsinosarkom gibi) farklı klinik davranış, prognoz ve tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Over karsinosarkomları (OKS) tüm over kanserlerinin %1'ini oluştururlar (1). Nadir izlenmeleri nedeniyle klinik çalışma yapmak için yeterli hasta sayısına ulaşmak zordur. Tedavi önerileri çoğunlukla az sayıda hastadan oluşan geriye dönük çalışmalar ile yapılmaktadır. OKS davranışı daha yaygın olan EOK histolojik alt tiplerinden farklıdır. OKS için kötü prognoz beklentisi de küçük serilerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

OKS hem malign epitel, hem de sarkom yani mezenkimal hücrelerden oluşurlar. Ayrıca malign mikst mezodermal tümör veya malign mikst müllerian tümörler (MMMT) olarak da bilinir. Epitel olarak genellikle seröz, endometrioid veya andiferansiye adenokarsinom izlenir. Ancak berrak hücreli adenokarsinom ya da yassı hücreli karsinom da izlenebilir. Sarkom hücreleri ise overin kendi dokusuna benzeyen (homolog) ya da normalde overde bulunmayan mezenkimal hücrelerden (heterolog) oluşabilir. MMMT oluşumunda farklı yorumlar- (çarpışma, kombinasyon, dönüşüm ve bileşim gibi) teoriler öne sürülmüştür. Çarpışma teorisine göre, karsinom ve sarkom iki ayrı bağımsız tümördür. Kombinasyon teorisinde, erken tümör gelişiminde birbirinden farklı değişime uğrayan her iki bileşen tek bir kök hücreden türetilmiştir. Dönüşüm teorisinde, sarkomatöz eleman tümörün evrimi sırasında karsinomdan kaynaklanmaktadır. Bileşim teorisine göre ise, iğsi hücre bileşeni karsinom varlığına bir psödosarkomatöz stromal tepki olarak gelişmektedir. Bu neoplazmlarda, sarkomatöz komponent malign histolojik özellikleri sergiler (2).

Semptomlar epitel kökenli over kanseri (EOK) ile benzerlik gösterir, ancak evrelere göre karşılaştırıldığında sağ kalım beklentileri daha kötüdür. Kötü sağ kalım ile ilişkili klinik prognostik faktörler başvuru zamanında ileri evre, kitlenin tam olarak çıkarılamaması (suboptimal debulking), ve ileri yaş olarak sayılabilir (3). İleri evre OKS'de 5-yıllık sağ kalım %7-20 arasındadır (1,4). İlk başvuruda hastaların %90'ında karsinosarkom over dışına yayılmış olarak tespit edilir, hatta ¾'ünde yaygın metastaz izlenir (5). Bu hastalarda klinik çalışma yapip en uygun ilacı seçmek de kolay değildir, o nedenle EOK için yapılan önerilere göre davranılır. Optimal cerrahi sonrasında platin içeren bir kemoterapi

(KT) uygulandığında yüksek sağ kalım oranları elde edilebilmektedir.

Bu yazıda geriye dönük olarak son 7 yıllık dönemde Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi edilen OKS olgularına ait verileri sunmak ve beraberinde klinik yaklaşımı literatür bilgileri ışığında tartışmak amaçlandı.

## OLGULAR

### Olgu 1

48 yaşında pelvik kitle nedeniyle 2008 yılında başvuruyor. 2004 yılında dış merkezde total abdominal histerektomi (TAH) yapılmış. 20.03.2008 tarihinde sol over tm nedeniyle optimal debulking, invazyon nedeniyle sol üreter parsiyel rezeksiyon uygulandı. Postoperatif patoloji raporu: Sol over MMMT (Epiteliyal ve sarkomatöz komponent) FİGO evre IIIC tanısı konuldu. Adjuvan platin+paklitaksel KT'si aldı. Platin sensitif hastalık olarak kabul edildi. Ekim 2009 da akciğer ve karaciğerde metastaz tespit edilip, 3 kür daha platin+paklitaksel KT'si sonrası Mart-2010'da opere edildi. Akciğer ve karaciğer segmental rezeksiyon ve diafragma greft işlemi gerçekleştirildi. 07.02.2011 bilgisayarlı tomoğrafi (BT)'de 2.5x2 cm mediastinal metastaz ve karaciğerde sağ lob anteriorda subkapsüler 4x1.5 cm boyutunda lezyon ve sağ iliak kemikte 2 cm çaplı hipodens litik lezyon izlendi. Pozitron emisyon tomoğrafi (PET) görüntülerine göre nüks kabul edildi. 3 kür KT daha aldı. 2011'de nüks over tümörü tanısı ile gemsitabin KT'si aldı. Son kontrol: 17.10.2011 olup, hastaliksız sağ kalım 19 ay, toplam sağ kalım (TS) ise 43 ay olarak gerçekleşti.

### Olgu 2

59 yaşında pelvik kitle nedeniyle 2011 yılında başvurdu. 14.11.2011 tarihinde debulking cerrahi uygulandı. Postoperatif patoloji raporu: Sol over MMMT FİGO Evre IIIC tanısı konuldu. Adjuvan platin+paklitaksel KT'si aldı. Pelvik nüks sonrası ilk KT'ye dirençli kabul edilerek ifosfamid mesna adriplastin (İMA) KT'si verildi. 4. KT'den sonra ABY gelişti. Son kontrol: 13.06.2012 Hastaliksız sağ kalım 4 ay.

### Olgu 3

49 yaşında, pelvik kitle nedeniyle 2012 yılında başvurdu. Özgeçmiş: evli çocuksuz, gebelik yok, infertilite tedavisi almış. sigara yok, yandaş hastalık yok. Soygeçmiş: erkek kardeşi mide kanseri. 2011 USG'de sol adneksial 4 cm lezyon izlenmiş. Ağrısı artması üzerine tekrar başvurmuş. 05.11.2012'de sol adnekte 13x10 cm kitle tespit edildi. 16.11.2012'de evreleme cerrahisi uygulandı. Postoperatif patoloji raporu: Sol overde

14x11x7 cm MMMT, sol parametrium, sağ over ve mesane üzeri peritona invaze kitle olarak bildirildi. FİGO Evre IIIC over tümörü olarak evrelendirildi. Hastaya 6 kür platin+paklitaksel kemoterapisi uygulandı. Son kontrol: 10.03.2015 nüks bulgusu yok. Hastaliksız sağ kalım: 28 Ay.

#### Olgu 4

46 yaşında, pelvik kitle nedeniyle 2012 yılında başvurdu. 25.01.2012 tarihinde suboptimal cerrahi uygulandı. Postoperatif patoloji raporu: overde MMMT, FİGO Evre IIIC tanısı konuldu. Adjuvan tedavi: İMA uygulandı. Temmuz-2013'te pelvik nüks gelişti, hastaliksız sağ kalım: 18 Ay.

Nüks sonrası KT: docetaksel, gemcitabin, pazopapinib uygulandı. Son kontrol: 26.02.2014.

#### Olgu 5

52 yaşında postmenopozal, 2013 yılında pelvik kitle nedeniyle başvurdu. Özgeçmiş: Burun polipektomi yapılmış. Sigara 10 paket/yıl. İlaç: yok. 2 çocuklu. 2 yıldır sol memede kist mevcut. Kist aspire edilmiş ama meme kontrollerine gitmemiş. Soygeçmiş: Anne: endometriyum kanseri. Kız kardeş ve iki kız kuzende meme kanseri. Bir erkek kuzende karaciğer kanseri mevcutmuş. Başlangıç şikayeti: karın ağrısı ve bir buçuk ayda 11 kg ağırlık kaybı.

Öyküsü: Yapılan tetkiklerinde pelvisi dolduran 22 cm kitle tespit edildi. Yapılan biopsi sonucu MMMT olarak geldi. Fikse kitle ve Douglas serbest olmaması nedeniyle NAC seçeneği düşünüldü (ancak MMMT tanısı nedeniyle başlanmadı). 22.08.2013 batın ultrasonografi (USG)'de pelvisi dolduran 22 cm çaplı kistik-solid kitle izlendi. Transvajinal USG (TVUSG)'de pelvik bölgeyi tümüyle dolduran, over kanseri düşündüren kitle ve lateralinde 5 cm çaplı ayrı bir kistik lezyon mevcuttu.

Batın mayi Asit Sitoloji: Malignite negatif. 11.09.2013 Toraks ve Batın BT: sol meme de 17 ve 7 mm kitle görünümü. Her iki aksillada mutipl reaktif lenf nodları. Sol Akciğerde 4 mm 2 adet nodül. Pelvik düzeyde 177 mm kitle. Paraaortik 13 mm multipl LAP. Biokimyasal testler: Normal, CEA:0, Ca15-3: 51, Ca19-9:4, Ca-125: 411.

Fikse kitle ve Douglas serbest olmaması nedeniyle NAC seçeneği düşünülerek, 09.09.2013 Pelvik kitle trucut biopsi uygulandı, patoloji raporu: MMMT olarak bildirildi. MMMT tanısı nedeniyle NAC uygulamasından vazgeçildi. Fizik muayene (FM): Sol meme alt dış kadranda 1.5 cm kitle, batında tüm göbek altı karnı dolduran sert, sınırları net olmayan kitle.

30.09.2013 tarihinde debulking cerrahi uygulandı. Postoperatif patoloji raporu: Sol over MMMT heterolog

komponent, sağ over MMMT infiltrasyonu. FİGO Evre IIA over MMMT tanısı konuldu. Postoperatif adjuvan 6 kür karboplatin ve paklitaksel aldı ve RT düşünülmeydi. 12.11.2013 tarihinde sol meme eksizyonel biopsi: invazif duktal karsinom, grade 3 olarak bildirildi. Over MMMT için adjuvan KT tamamlandıktan sonra 20.03.2014 tarihinde sol modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulandı. Patolojide rezidü tümör görülmemişti. Meme kanseri için herceptin + femera aldı. Hasta halen takipte olup, kontrollerinde nüks bulgu mevcut değildir. Son kontrol tarihi 19.02.2015, Over MMMT ve meme kanseri açısından nüks yok. Hastaliksız sağ kalım 22 ay.

## TARTIŞMA

Hastalarımızın ortalama başvuru yaşı 51,6 olup, EOK'ne göre daha genç tanı izlenmektedir. Ancak Brown ve arkadaşlarının serilerinde ortalama 66,6 yaş ile daha ileri yaşlarda tanı almıştır (5). OKS hastalar da EOK gibi uluslararası jinekoloji ve obstetrik birliğine (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) göre evrenmektedir. OKS hastalar özellikle ileri evrede tanı almaktadırlar. Kliniğimizdeki olgularda yüksek oranda FİGO evre IIIC'de tanı izlenmiştir (%80). Pek çok çalışmada hastaların çoğunluğunun evre III/IV olarak tanı aldıkları bildirilmektedir. Başvuru sırasında; pelvik ve/veya abdominal ağrı, erken doyma, şişkinlik, abdominal distansiyon, ve gastrointestinal yakınmalar izlenmektedir. EOK ile kıyaslandığında OKS hastaların performans durumu daha kötü olmaktadır. Fizik muayenede sıklıkla ele gelen kitle tespit edilmektedir. Hastaların %90'ında hastalık overleri aşmış, üçte birinde ise her iki over tutulumu ve asit birlikte izlenmektedir. İlk tanıda hastaların hemen hemen yarısında lenf nodu metastazı (LNM) bildirilmektedir (5). Bizim olgularımızda LNM izlenmedi. Uterus karsinosarkomu (UKS)'ndan farklı olarak akciğer ve beyin metastazı nadir gelişmektedir.

Serum Ca-125 düzeyi yüksek olma eğilimindedir ve tedavi cevabını değerlendirmede de oldukça kullanışlıdır. Bazı olgularda serum alfa-fetoprotein düzeyleri de yüksek izlenmektedir, ancak tedaviye yanıt takibinde değeri sınırlıdır. Ameliyat öncesi ileri düzey bir görüntüleme ile sistemlerin taranması hem ameliyatta yol göstermesi hem de ilerideki takipte eskiden beri var olan ya da yeni ortaya çıkan bir lezyonun ayırt edilmesi açısından faydalıdır. OKS'daki tümöral kitleler EOK'na kıyasla daha büyük ve daha agresif olma eğilimindedir.

Her ne kadar eski yayınlarda OKS'li olgularda heterolog elamanların bulunması olumsuz prognostik özellik olarak bildirilse de, daha yeni yayınlarda homolog veya heterolog histolojinin açık bir fark oluşturmadığı

yönündedir (6-8). Diğer histolojik faktörlerden greyd ve mitotik indeks ise sağ kalım ya da metastaz oluşumu açısından belirleyici değildir. Ancak tümördeki epitelyal dağılım sağ kalım açısından önem taşır. Seröz epitelyal elementlerin tümörde hakim olması, seröz olmayan komponentlere göre daha kötü prognoz göstergesidir. Yine tümör dağılımında %25 üzerinde sarkom, artmış vasküler endotelial growth faktör (VEGF), VEGFR-3 ve yüksek düzeyde damarlanma kötü prognostiktir (9).

Sağ kalım açısından OKS için başvuru evresi ve sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalık en önemli prognostik faktörler olarak bilinmektedir. Over karsinosarkomun literatürde farklı olarak bildirilen 7-10 ay (6,10) ya da 16-27 ay arasında değişen ortalama sağ kalım oranları ile kötü prognozlu bir over kanseri türüdür (11-13). Bizim olgularımızdan birinci olguda 19. ayda nüks ve 43 ay toplam sağ kalım izlendi. İkinci ve üçüncü olgular sırası ile 28. ay ve 22. ayda nüks olmasızın takipteler.

Rutledge ve arkadaşları 31 hastalık serilerinde geride rezidüel hastalık bırakmamak üzere ilke olarak agresif bir debulking cerrahi, sonrasında da adjuvan kemoterapi kullanımı ile ortalama 21 aylık bir sağ kalıma ulaşabildiklerini bildirmişlerdir (14). Öte yandan, EOK'nde sitoredüksiyonun rolü iyi biliniyor olsa da, OKS'da beklenen kötü sonuç nedeniyle, toksisite ve yaşam kalitesini düşünerek birçok klinisyen agresif olmayan tedavi önermektedir. Bir bakıma bu hasta grubunda böylesi kötü bildirilen sonuçlar nedeniyle agresif cerrahi ve kemoterapötik yaklaşım sorgulanmaktadır. Barakat ve arkadaşları tümör çıkarılmasının ardından rezidüel hastalığın boyutu ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki izlemediler (6). Buna karşın, Sood (12) ve arkadaşları 47 hastalık serilerinde optimal sitoredüksiyon ile daha iyi sağ kalım (median sağ kalım 25 aya karşın 8 ay) ve Rutledge ve arkadaşları ise 25 aya karşın 16 aylık ortalama sağ kalım bildirmişlerdir (14). Muntziun ve arkadaşlarında sitoredüksiyon uyguladıkları 27 hastalık OKS serilerinde optimal cerrahinin faydalı olduğunu bildirmişlerdir, optimal ve suboptimal sitoredüksiyon uygulanan hastalarda 2-yıllık sağ kalımı sırası ile %52 ve %14 olarak izlemişlerdir (11).

Bu tümörlerin pluripotent Müllerian mezenkimal hücrelerden kaynaklanan diferansiye malign epitelyal ve stromal öğelere dönüşebileceği öne sürülmüştür (15). Buna karşın, MMTT genellikle önceden var olan karsinomlardan ortaya çıktığını (16), ve bu tümörleri over veya endometriumun dediferansiye karsinomu olarak düşünen yazarlar da vardır (7). OKS hem karsinomatöz ve hem de sarkomatöz öğeleri içeren karmaşık tümörlerdir ve karsinomatöz ve sarkomatöz bileşenler değişken miktarlarda ortaya çıkabilir. Sadece overe ait dokuların varlığında homolog tümörler veya

overe ait olan ve olmayan doku bileşenleri birlikte bulunursa da heterolog tümörler olarak adlandırılmıştır. MMTT'lerin bifazik kanser-sarkomatöz görünümü, açıklamak için çeşitli patogenetik mekanizmalar öne sürülmüştür ancak bu neoplazmaların niteliği hala belirsizdir. Öte yandan, daha önce prognostik önem taşıdığına inanılan heterolog unsurların varlığı (15-18) anlamlı izlenmemiştir (6,8,17).

OKS da EOK'ne benzer şekilde FIGO sistemine göre evrelenir. OKS'lu hastalar genellikle EOK'ne göre daha ileri evrede tanı alırlar (FIGO III ve IV); ve başvuruda performans durumu EOK ile karşılaştırıldığında benzer evrede bile daha kötü olma eğilimindedir (5). Pelvik ağrı, karın şişliği, ele gelen pelvik kitle ve bazen barsak belirtileri ile ortaya çıkan klinik tablo, EOK'dan genellikle ayırt edilemediği için tanı sıklıkla postoperatif konudur. Asit OKS'lu hastalarda daha az sıklıkta bir bulgudur. EOK'ne benzer şekilde OKS'da da Ca-125 yüksekliği izlenir. Ancak Ca-125'in kemoterapiye verdiği yanıt OKS'da tipik değildir.

Genellikle akciğer metastazı yapan uterus karsinosarkomlar (UKS)'ından farklı olarak, OKS'lar EOK'ne benzer şekilde serozal ve peritoneal yüzeylere erken metastaz yaparlar (18). Bizim de beş hastamızın üçünde nüks izlendi. Bu üç nüksün ikisi pelvik, bir tanesinde ise akciğer ve karaciğer metastazı izlendi. Nüks evrelere göre EOK ile karşılaştırıldığında, OKS tanısı olan hastalarda benzer evrede daha kötü prognoz izlenmektedir. Büyük bir seride (n=47), hastaların %72'sinde 10,5 ay ortalamada, nüks gelişmiştir (12).

Bir seride, hemen hemen tüm olgularda hastalık ilk 2 yıl içinde tekrarlamıştır. Tüm hastalar için medyan sağ kalım (MS) ileri evre EOK tanısı almış hastaların (24-36 ay) aksine, OKS'da 16 ay olarak izlenmiştir. Bu çalışmaya göre en iyi sonuçlar; optimal debulking cerrahi uygulanabilen, Ca-125 değeri düşük olan, platin tabanlı kemoterapi alan ve homolog tümörleri olan hastalarda elde edilmiştir (12). Bunlar içinde çok değişkenli analizde en kıymetli prognostik faktör optimal debulking cerrahi olmuştur. Diğer bir çalışmada, MS 8.2 ay, 2-yıllık ve 5-yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %23 ve %15 olup, ortanca nüks süresi ise 6,4 ay izlenmiştir. Bu çalışmada FIGO evre I hastaların yarısında ve daha ileri evre hastaların da hemen tümünde nüks geliştiği bildirilmiştir (6). Bizim hastalarımızda ise 4., 18. ve 19. aylarda nüks izlenmiştir, diğer iki hastada ise halen 22 ve 28 aylık hastaliksız sağ kalım mevcuttur.

Özellikle kötü diferansiye tümörlerde tanı immünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle teyit edilebilir.

Tipik olarak, epitel bileşeni sitokeratin ile güçlü İHK boyama gösterir, mezenkimal bileşen ise vimentin ile güçlü boyanma gösterir (19). CK7 için pozitif, ancak CK20 negatif İHK boyanma mülleryan kökeni destek-

leyecektir. Bazen, İHK profili diğer epitelial tümörler ile karışabilir. O durumda kas-spesifik aktin ve desmin ek İHK boyaması diğer İsaf İ sarkomları dışlamak için yardımcı olabilir.

OKS'da platin yanıtı EOK'ne göre daha düşük olabilmektedir. Bu bakımdan hedefe yönelik tedaviler umut vadetmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) OKS'de %30 artmış olarak saptanmaktadır, bu reseptör ise cetuksimab hedefidir. Yine %25 düzeyinde C-kit reseptörü artışı da, imatinib açısından hedef alınmaktadır. Ayrıca Her-2 artışı bildiren çalışmalar trastuzumab, VEGF artışı ise bevacizumab için umut vermektedir (20).

Görüldüğü üzere, OKS yaklaşımında bakiye tümör bırakmaksızın yapılan kitle çıkarıcı cerrahi ve hemen ardından uygulanan platin içeren ilaç tedavisi bu hastalıkta en iyi güncel yönetim olarak gözükmektedir. Platin dirençli hastalarda ise arayışlar devam etmektedir. Hedefe yönelik tedaviler hastalığın moleküler temelleri ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması ile potansiyel rol taşıyacak gibi gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

- Barnholtz-Sloan JS, Morris R, Malone JM Jr, Munkarah AR. Survival of women diagnosed with malignant, mixed müllerian tumors of the ovary (OMMT). *Gynecol Oncol.* 2004 May;93(2):506-12.
- McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or **metaplastic** carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):321-5. Review.
- Cantrell LA, Van Le L. Carcinosarcoma of the ovary a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2009 Oct;64(10):673-80.
- Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Manne RS. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol.* 2006 Jan;100(1):128-32.
- Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, Smyth J, Gabra H. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer.* 2004 May 15;100(10):2148-53.
- Barakat RR, Rubin SC, Wong G, Saigo PE, Markman M, Hoskins WJ. Mixed mesodermal tumor of the ovary: analysis of prognostic factors in 31 cases. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):660-4.
- Gallardo A, Matias-Guiu X, Lagarda H, Catusus L, Busaglia E, Gras E, Suarez D, Prat J. Malignant müllerian mixed tumor arising from ovarian serous carcinoma: a clinicopathologic and molecular study of two cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Jul;21(3):268-72.
- Morrow CP, d'Ablaing G, Brady LW, Blessing JA, Hreshchshyn MM. A clinical and pathologic study of 30 cases of malignant mixed müllerian epithelial and mesenchymal ovarian tumors: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1984 Jul;18(3):278-92.
- Näyhä V, Stenbäck F. Angiogenesis and expression of angiogenic agents in uterine and ovarian carcinosarcomas. *APMIS.* 2008 Feb;116(2):107-17.
- DiSilvestro PA, Gajewski WH, Ludwig ME, Kourea H, Sung J, Granai CO. Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov;86(5):780-2.
- Muntz HG, Jones MA, Goff BA, Fuller AF Jr, Nikrui N, Rice LW, Tarraza HM. Malignant mixed müllerian tumors of the ovary: experience with surgical cytoreduction and combination chemotherapy. *Cancer.* 1995 Oct 1;76(7):1209-13.
- Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, Buller RE, Anderson B, Wilkinson EJ, Benda JA, Morgan LS. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer.* 1998 May 1;82(9):1731-7.
- Andersen WA, Young DE, Peters WA 3rd, Smith EB, Bagley CM, Taylor PT Jr. Platinum-based combination chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1989 Mar;32(3):319-22.
- Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Manne RS. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol.* 2006 Jan;100(1):128-32.
- Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: a 20-year experience. *Gynecol Oncol.* 1997 May;65(2):237-40.
- Moritani S, Moriya T, Kushima R, Sugihara H, Harada M, Hattori T. Ovarian carcinoma recurring as carcinosarcoma. *Pathol Int.* 2001 May;51(5):380-4.
- Boucher D, Têtu B. Morphologic prognostic factors of malignant mixed müllerian tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 15 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1994 Jan;13(1):22-8.
- Pfeiffer P, Hardt-Madsen M, Rex S, Hølund B, Bertelsen K. Malignant mixed müllerian tumors of the ovary. Report of 13 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(1):79-83.
- Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 5th edn. New York: Springer-Verlag, 2002:885-6.)
- Raspolini MR, Susini T, Amunni G, Paglierani M, Taddei A, Marchionni M, Scarselli G, Taddei GL. COX-2, c-KIT and HER-2/neu expression in uterine carcinosarcomas: prognostic factors or potential markers for targeted therapies? *Gynecol Oncol.* 2005 Jan;96(1):159-67.