

## UTERİN KARSİNOSARKOMLAR: 18 OLGUDA HİSTOPATOLOJİK GÖZDEN GEÇİRME

### *UTERINE CARCINOSARCOMAS: HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS REPORT ON 18 CASES*

Ecmel Işık KAYGUSUZ, Meryem EKEN, Dilşad HERKİLOĞLU, Ebru ÇÖĞENDEZ,  
Ateş KARATEKE\*

#### ÖZET

**Amaç:** Uterin karsinosarkomlar nadir görülen oldukça kötü prognozlu tümörlerdir. Daha önceleri uterin sarkomların bir alt grubu olarak değerlendirilen bu tümörler artık karsinom grubu içinde değerlendirilmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda bu tümörlerin klinik davranışının epitelyal komponentin özelliklerine bağlı olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan ve oldukça agresif davranışlı olan bu tümörleri literatür ışığında histopatolojik özellikleriyle tartışmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz obstetrik ve onkoloji bölümünde 2004-2014 yılları arasında opere edilen uterin karsinosarkom olguları retrospektif olarak incelendi. Bölümümüzde karsinosarkom veya malign mikst Müllerian tümör tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Tümör boyutları, myometriyal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazları gözden geçirildi. Demografik veriler kayıt edildi. Evreleme FIGO (1988) protokolüne göre yapıldı.

**Sonuçlar:** Hastanemizde karsinosarkom tanısı alan 18 hastanın %95 i postmenopozal dönemde olup ortalama yaş 64,6 (47-85) olarak izlendi. 13 hastaya evreleme cerrahisi (total histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ pelvik paraaortik lenfadenektomi+omentektomi+appendektomi) 5 olguya ise ileri evrede olması sebebiyle suboptimal debulking yapıldı. 7 olgumuz evre-I iken, 11 olgumuz evre II-IV idi. Myometriyal invazyon 17 hastada mevcutken, bunların 9 tanesinde invazyon myometriyumun ½'den fazlasını tutmuş görünümdeydi. Lenfovasküler invazyon 11 hastada izlendi.

**Tartışma ve Sonuç:** Uterin karsinosarkomlar oldukça agresif neoplazmalardır. Önceden sarkomlar grubunda incelenirken, son çalışmalar uterin karsinosarkomların sarkomatöz metaplazi içeren yüksek dereceli endometriyal karsinomlar olduklarını göstermiştir. Tedavide ilk seçenek cerrahi olup, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Karsinosarkom; Uterus; Malign mikst Müllerian tümör.

#### ABSTRACT

**Objective:** Uterine carcinosarcomas are relatively rare tumors with poor prognosis. These tumors were considered as a subset of uterine sarcomas; however currently they are classified within the carcinoma group. Recent studies have revealed that these tumors behave according to the characteristics of the epithelial component.

The aim of the study was to discuss the histopathological characteristics of these quite aggressive tumors, which were diagnosed in our clinic, in the light of the literature.

**Materials and Methods:** We performed a retrospective analysis of 18 patients with uterine sarcoma, who were operated at our oncology department between 2004 and 2014. Cases with a pathology result of either carcinosarcoma or malignant mixed Müllerian tumor were included in the study pathologically. Tumor size, presence of myometrial invasion and pelvic lymph node metastases were reviewed. Demographic data were recorded. Staging was performed according to FIGO (1988) protocol.

**Results:** 18 patients were diagnosed with carcinosarcoma. 95% of the patients were in postmenopausal period. The mean age was 64.6 (range 47-85). 13 patients underwent comprehensive surgical staging (total hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic para-aortic lymphadenectomy + omentectomy + appendectomy). 5 patients with advanced stage disease underwent suboptimal debulking. 7 patients were stage I and 11 patients were stage II-IV.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 27.12.2014 - Dergiye kabul edildiği tarih: 04.03.2015

\* Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE  
(İletişim kurulacak yazar: meryemkurek@yahoo.com)

*İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2015*

Myometriyal invasion was present in 17 patients and for 9 of these patients the invasion was observed in more than ½ of the myometrium. Lymphovascular invasion was observed in 11 patients.

Conclusion: Uterine carcinosarcomas are extremely aggressive neoplasms. Although they used to be categorized under the group of sarcoma, recent studies have shown that uterine carcinosarcomas are high-grade endometrial carcinomas, which include sarcomatous metaplasia. First-line treatment for uterine carcinosarcomas is surgery. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy combinations are used as complementary therapies.

**Key words:** Carcinosarcoma; Uterus; Malign mixed Müllerian tumor

### GİRİŞ

Uterin karsinosarkomlar daha önceleri uterin sarkomların bir alt grubu olarak kabul edilmiş ve '*malign mikst Müllerian tümör*' olarak adlandırılmıştır. Son yıllarda, bazı invitro, immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalarda bunların monoklonal kanser hücrelerinden geliştikleri ve sarkomatöz metaplazi gösterdikleri ortaya konulmuştur (1,2). Bu nedenle artık karsinom grubu içinde değerlendirilmektedirler. Karsinosarkomlar uterin tümörlerin %1-3'ünü oluşturmaktadır, prognozları tanı anındaki evrelerine bağlı olmazsınız oldukça kötüdür ve sürvileri %50'den azdır (3). Yeni çalışmalar ayrıca, bu tümörlerin epitelyal komponentin özelliklerine göre davrandığını da ortaya koymuştur. Epitelyal komponent lenfatik ve vasküler boşluklara yayılabilir ve metastaz yapabilirken, iğsi hücreli komponent oldukça sınırlı metastaz potansiyeline sahiptir (4,5). Klinik prezantasyonları endometrial adenokarsinomlara çok benzemektedir. Anormal vajinal kanama en sık görülen semptomdur. Genellikle yüksek evrelerde saptanırlar ve asit, omental kek ile peritoneal karsinomatosis sıklıkla bulunur. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile preoperatif toraks, abdomen ve pelvis taramaları cerrahiye planlamada yardımcı olabilir (6). Karsinosarkomlar yüksek dereceli endometrial karsinom gibi tedavi edilmektedirler. Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan ve oldukça agresif davranışlı olan bu tümörleri literatür ışığında histopatolojik özellikleriyle tartışmayı amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde 2004-2014 yılları arasında tanı almış uterin karsinosarkom olguları retrospektif olarak incelendi. Datalar elektronik medikal kayıtlardan ve hastane arşivinden elde edildi. Bölümümüzde karsinosarkom veya malign mikst Müllerian tümör tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Formalin takibi sonrası hemotoksilen eozin boyanmış preparatlar patoloji arşivinden elde edilerek histopatolojik tanıları yeniden gözden geçirildi. Karsinomatöz ve sarkomatöz komponentler not edildi. Tümör boyutları, myometriyal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazları gözden geçirildi. Demografik veriler kayıt edildi. Evreleme FIGO (1988) protokolüne göre yapıldı.

### SONUÇLAR

Hastanemizde uterin karsinosarkom tanısı alan 18 olgunun klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Olgularımızın %95'i postmenopozal dönemde idi. Hiçbir olgumuzda pelvik irradyasyon veya tamoksifen terapisi hikayesi mevcut değildi. Karsinosarkom tanısı alan olgularımızın ortalama yaşı

64,6 (47-85) idi. 13 olguya total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodülü diseksiyonu ile omentektomi uygulanmış olup 5 hastaya suboptimal debulking yapıldı. Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 13 hastanın 5'inde lenf nodlarına metastaz saptanmıştı. 7 olgumuz evre-I iken, 11 olgumuz evre II-IV idi.

Olgularımızın patolojik bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Ameliyat materyallerinde izlenen tümörlerin ortalama boyutu 6,6 cm'dir. 11 tümör polipoid gelişme göstermiş iken 2 tümör endometriyal polip üzerinde saptandı. Myometriyal invazyon 17 hastada mevcutken, bunların 9 tanesinde invazyon myometriyumun ½'den fazlasını tutmuş görünümdeydi. Lenfovasküler invazyon 11 hastada izlendi.

### TARTIŞMA

Karsinosarkom uterusun oldukça nadir görülen ve kötü prognozla seyreden neoplazmidir. Tüm uterin kanserlere bağlı ölümlerin %15'inden fazlasından sorumludur (7). Agresif adjuvant terapilere rağmen 5 yıllık sürvi %33-30 olarak bildirilmektedir (8). Daha önceleri karsinosarkomlar, epitelyal ve stromal diferensiyasyona sahip uterin sarkomlar olarak tanımlanmaktaydı (9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda in vitro, immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalarda bunların monoklonal hücrelerden geliştikleri ve sarkomatöz metaplazi gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bu nedenle artık karsinomlar grubunda yer almaktadırlar (1,2). Karsinosarkomların sarkomatöz komponenti, leiomyosarkom, fibrosarkom, malign fibröz histiositom, andiferansiye alanlar içerdiğinde homolog olarak adlandırılırken, rabdomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, liposarkom alanları içerdiğinde heterolog olmak üzere isimlendirilmektedir. (10). İki gruba ayrılan bu tümörlerin sarkomatöz komponentinin metastatik potansiyeli oldukça az olduğundan epitelyal komponentin özelliklerine göre davranış gösterdikleri düşünülmektedir (4,5). Adjuvan tedavi planlanırken bu özellik göz önünde tutulmalıdır (11).

Karsinosarkomlar için, postmenopozal yaş, uzun dönem non-kontraseptif östrojen kullanımı, tamoksifen kullanımı ve pelvik irradyasyon hikayesi varlığı gibi bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (11). Ortalama yaş yedinci dekad olarak bildirilmektedir. Literatür ile uyumlu olarak bizim olgularımızın %95'i postmenopozal dönemdeydi ve ortalama yaş 64.6 idi. Ancak hiç bir olgumuzda hormon kullanımı veya pelvik irradyasyon hikayesi yoktu. Tanı anında uterus dışına yayılımın yaygınlığı nedeniyle sürvileri oldukça kötüdür (12).

*Carcinosarcomas of the uteri*

**Tablo 1. Karsinosarkom olgularının klinik bulguları (AUK: Anormal uterin kanama, TAH: Total bdominal histerektomi)**

Olgu	Yaş	Postmenopoz	Şikayet	Yapılan Operasyon	Evre
1	70	+	Ağrı	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IIIa
2	61	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu	IVa
3	66	+	Ağrı	TAH+omentektomi+sigmoid kolon rezeksiyonu	IVa
4	65	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IIIc
5	67	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IIIa
6	60	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	Ib
7	52	+		TAH+lenf nodu diseksiyonu	Ia
8	52	+	Ağrı	TAH+barsak rezeksiyonu	IVa
9	47	-	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	Ib
10	54	+	Ağrı	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IVa
11	58	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IIIc
12	85	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	Ic
13	64	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	Ib
14	69	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu	IIIc
15	77	+	AĞRI+AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IIIa
16	74	+	AUK	TAH+omentektomi	Ib
17	61	+	AĞRI+ŞİŞKİNLİK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	IVa
18	64	+	AUK	TAH+lenf nodu diseksiyonu+omentektomi	Ib

**Tablo 1. Olguların histopatolojik özellikleri. SCC: Skuamöz hücreli karsinom**

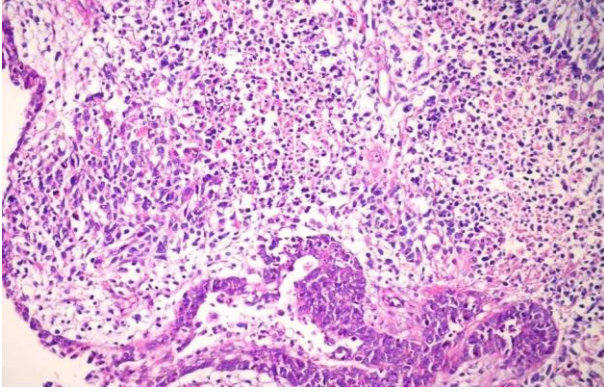
Olgu	Boyut (cm)	Myometrial invazyon	Lenfatik invazyon	Lenf nodu tutulumu	Karsinom komponenti	Sarkom komponenti	Diğer organ tutulumu
1	9	½ dış		-	Seröz	Leiomyosar-kom	
2	7	½ dış		-	Endometrioid	İndiferansiye sarkom	Over
3	6	½ dış	+		Seröz	Leiomyosar-kom	Kolon, over
4	10	½ dış	+	+	Seröz	Kondrosarkomrabdomyosar-kom	Kolon, over
5	5	½ dış		-	Seröz	İndiferansiye sarkom	
6	3	½ iç	+	-	Seröz	Stromal sarkom	
7	5	-		-	Seröz	Rabdomyosar-kom, indiferan-siye sarkom	
8	15	½ dış	+	-	Endometrioid	İndiferansiye sarkom	Kolon, vajen
9	5	½ iç	+	-	SCC, Endometrioid	Stromal sarkom, osteosarkom	
10	5.5	½ iç	+	+	Endometrioid	Osteosarkom, Fibrosarkom	Kolon
11	7	½ dış	+	+	Endometrioid	Leiomyosar-kom	
12	8	½ dış	+	-	SCC, Seröz karsinom	İndiferansiye sarkom	
13	4	½ iç		-	Endometrioid	Fibrosarkom	
14	10	½ iç		+	Seröz, Berrak	İndiferansiye sarkom	
15	5	½ dış	+	-	Seröz, Berrak	İndiferansiye, kondrosarkom	
16	3	½ iç		-	Endometrioid	İndiferansiye sarkom	
17	6	½ iç	+	+	Endometrioid	Stromal sarkom	Kolon
18	6	½ iç	+	-	Endometrioid	Stromal sarkom	

## Uterin karsinosarkom

Bizim serimizde de olgularımızın 11 tanesinde evre II-IV olarak saptandı.

Makroskopik olarak genellikle endometriyal kaviteyi dolduran polipoid görünümde izlenmektedir. Myometriyuma invaze olabildikleri gibi, polibe sınırlı da kalabilirler. Servikal neoplazm görüntüsü yaratacak şekilde servikal ostan protrüze de olabilirler. Bizim olgularımızdan 11 tanesi polipöz gelişim göstermiş ve 2 olgu da endometriyal polip zemininde gelişmiştir.

Daha eski yayınlarda en sık olarak izlenen karsinom komponentinin endometrioid karsinom olduğu bildirilmişken, son yayınlarda ise seröz karsinom ve spesifiye edilemeyen karsinomun en sık görüldüğü belirtilmektedir. Berrak hücreli, müsinoz, skuamöz ve mesonefrik karsinomlar da nadir olarak izlenmektedir. Olgularımızda ise karsinom komponenti 6 olguda (%33) seröz karsinom (Resim-1), 8 olguda (%45) endometrioid adenokarsinom, 4 olguda ise mikst tipte karsinom olarak izlendi. Sarkomatöz komponentte ise 13 (%72) olguda homolog, 5 (%28) olguda heterolog elementler mevcuttu.



**Resim 1: Epitelyal komponentte seröz karsinom, sarkomatöz komponente indiferansiye stromal sarkom (HEX200)**

Karsinomlara benzer şekilde karsinosarkomlar da pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, pelvik yumuşak dokulara, vajen, peritoneal yüzeylere ve akciğere metastaz yapabilmektedir (13-15). Metastazların histolojik görünimleri değişken olmakla birlikte, lenfatik ve vasküler boşluklarda pür karsinom alanları, metastatik lezyonlarda daha sıklıkla karsinom alanları ve nadiren hem karsinom hem sarkom alanları izlenmektedir. Daha da nadir olarak metastazlarda pür sarkom alanları bildirilmiştir (5,16, 18). Bizim olgularımızdan metastaza sahip olanlarının tümünde sadece karsinom alanları izlendi.

Karsinosarkomlarda primer tedavi seçeneği cerrahidir (11). Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) 301 hastayı kapsayan araştırma sonuçlarına göre, klinik olarak uterusu sınırlı saptanan hastaların %20'sinde cerrahi evrelemede metastatik hastalık saptanmıştır. Ayrıca evre I-II olan hastaların %18'inde lenf nodlarında pozitiflik saptanmıştır (6). Bizim serimizde lenf nodu diseksiyonu yapılan 12 hastanın 5'inde (%41) lenf nodülü metastazı saptandı. Karsinosarkomlarda lenf nodu metastazlarında baskın olarak epitelyal komponent izlenir ve en sık olarak da endometrioid tip

adenokarsinom saptanır (17). Olgularımızdaki lenf nodlarındaki metastaz paterni epitelyal komponentlere ait idi. Pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemelerinde mikroskopik olarak gözden kaçırılma ve yetersiz örnekleme olasılığı nedeniyle regional lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır (18). Tümörün cerrahi olarak uzaklaştırılması halen en iyi tedavi şekli olarak kabul görmektedir ve okült lenf nodu metastazlarının uzaklaştırılmasının da hastaları adjuvant terapiye daha duyarlı kılabileceği düşünülmektedir (18). Yüksek dereceli endometriyal kanserlerde olduğu gibi karsinosarkomlarda da transperitoneal yayım nedeniyle adneksiyel, omental ve peritoneal metastazlar görülebilmektedir (6). Klinik olarak erken evre tümörlerinin % 19-44'ünde pozitif peritoneal yıkama sonuçları saptanmaktadır. Bu nedenle erken evre olan tümörlerde bile omentektomi ve multipl peritoneal biyopsi uygulaması önerilmektedir (18). Laparotomi sırasında yaygın hastalık saptandığında epitelyal over kanserlerindeki gibi debulking cerrahi tavsiye edilmektedir (18). Tanı anında karsinosarkomların %65'inin uterusu sınırlı olduğu saptanmıştır (3). Bizim olgularımızda da literatür ile uyumlu olarak bu oran %67 (12 hasta) olarak saptandı. Diğer 6 (%33) hastada karsinosarkom uterusu sınırlı değildi.

Preoperatif BT ile göğüs, abdomen, ve pelvis taramaları cerrahi planlamada yardımcı olarak kullanılmalıdır (19). Cerrahi olarak histerektomi, bilateral salpenjektomi ve evreleme yapılmalıdır (19). Postoperatif radyoterapi ile pelvik rekürrens oranı azalırken, survide düzelme sağlanamamaktadır (20). Adjuvant kemoterapide ifosfamid ve cisplatin kullanımında evre-I ve II hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 52 olarak bildirilmektedir (19).

Sonuç olarak, uterin karsinosarkomlar oldukça agresif neoplazmlardır. Önceden sarkomlar grubunda incelenirken, son çalışmalar uterin karsinosarkomların sarkomatöz metaplazi içeren yüksek dereceli endometriyal karsinomlar olduklarını göstermiştir. Tedavide ilk seçenek tam cerrahi evreleme şeklinde olup, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. Lancet 2005;366(9484):491-505.
2. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllarian tumors) are metaplastic carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2002;12:687-90.
3. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P et al. The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. Eur J Gynecol Oncol 2002;23:295-9.
4. Bittermen P, Chun B, Kurman RJ. The significance of epithelial differentiation in mixed meodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1990;14:317-28.
5. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal

- tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:1-19.
6. Major F, Blessing J, Silverberg S, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-9.
  7. El-Nashar SA, Mairani A. Uterine Carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:292-304.
  8. Raspollini MR, Tommano S, Amunni G et al. COX-2, c-KIT and HER-2/neu expression in uterine carcinomas: prognostic factors or potential markers for targeted therapies? *Gynecol Oncol* 2005;96(1):159-67.
  9. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, et al. Uterine sarcomas: the Crue Insitute experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72:232-37.
  10. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM. Blaustein's pathology of the Female Genital Tract. Sixth edition. Springer. Chapter 10.
  11. Anupama R, Kuriakose S; Vijaykumar DK, et al. Carcinosarcoma of the Uterus – A single Institution Retrospective Anlysis of the Management and Outcome and a Brief Review of Literature. *Indian J Surg Oncol* 2013;4(3):222-8.
  12. Gonzalez Bosquet J, Terstriep SA, Clby WA et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010;116:419-23.
  13. Chuang JT, Van Velden DJ, Graham JB. Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor of the uterine corpus. Review of 49 cases. *Obstet Gynecol* 1970;35:769-80
  14. Fleming WP. Et al. Autopsy findings in patients with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1984;19:168-72.
  15. Norris HJ, Roth E, Taylor HB. Mesencymal tumors of the uterus. II. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet Gynecol* 1966;28:57-63.
  16. Bodner-Adler B et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinico-pathologic study. *Anticancer Res* 2001;21:3069-3074.
  17. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 2003;19:666-674.
  18. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:105-43.
  19. Nam JH. Surgical treatment of the uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:751-60.
  20. Sutton G. Uterine Sarcomas. *Gynecol Oncol* 2013;130:3-5.