



**T.C.
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**BENİGN ENDİKASYONLA YAPILAN HİSTEREKTOMİ VE
MİYOMEKTOMİLERDE SAPTANAN OKÜLT UTERİN
SARKOMLARDA PROGRESİF İNFLAMASYON
İNDEKSLERİNİN SARKOM PREDİKSİYONUNDAKİ ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖZER

Antalya, 2025





**T.C.
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**BENİGN ENDİKASYONLA YAPILAN HİSTEREKTOMİ VE
MİYOMEKTOMİLERDE SAPTANAN OKÜLT UTERİN
SARKOMLARDA PROGRESİF İNFLAMASYON
İNDEKSLERİNİN SARKOM PREDİKSİYONUNDAKİ ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖZER

Tez Danışmanı Prof. Dr. Selen DOĞAN

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya, 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kadın Genital Sistem Anatomisi	3
2.1.1. Vajina	3
2.1.2. Uterus	4
2.1.3. Fallop Tüpleri	6
2.1.4. Overler	7
2.1.5. Üreterler	8
2.1.6. Mesane	8
2.1.7. Üretra	9
2.1.8. Sigmoid Kolon	9
2.1.9. Rektum	9
2.1.10. Anal Kanal	10

2.1.11.Perineum.....	10
2.1.12.Vulva	10
2.2.HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI, TİPLERİ VE MİYOMEKTOMİ	12
2.2.1. GİRİŞ	12
2.2.2. Histerektomi Endikasyonları:	13
2.2.3. Histerektomi Tipleri	19
2.2.4. Miyomektomi.....	23
2.3. Uterin Sarkomlar Tarihçe ve Genel bilgiler	29
2.3.1. Uterin Sarkomların Tarihçesi.....	29
2.3.2. Uterin Sarkomlar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1. Çalışma Dizaynı	57
3.2. Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama	57
3.3. Değerlendirilen Değişkenler.....	58
3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	58
4. BULGULAR.....	60
4.1.Genel Değerlendirme	69
4.2.ROC Analizi Sonucu	70
5. TARTIŞMA	72
5.1.Bulguların Literatürle Karşılaştırılması.....	72

5.2.Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri	76
5.3.Klinik Pratiğe Etkileri	77
5.4.Gelecekte Yapılması Gereken Çalışmalar	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7. ÖZET.....	81
8. ABSTRACT	83
9. KAYNAKLAR.....	85

KISALTMA DİZİNİ

AS Adenosarkom

AUC Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)

CA-125 Kanser Antijeni 125

CNGOF Fransız Jinekoloji ve Obstetrik Koleji

CRP C-Reaktif Protein

CTL Sitotoksik T Hücresi

CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

D&C Dilatasyon Küretaj

DNA Deoksiribonükleik Asit

DUK Disfonksiyonel Uterin Kanama

FDA Amerikan Gıda İlaç İdaresi

FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

FISH Florasan İn Situ Hibridizasyon

GIST Gastrointestinal Stromal Tümör

HCG İnsan Koryonik Gonadotropin

HG-ESS High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma (Yüksek Dereceli Endometriyal Stromal Sarkom)

HGB Hemoglobin

HLRCC Herediter Leiomyom ve Renal Hücreli Kanser

HRT Hormon Replasman Tedavisi

IMT İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

LDH Laktat Dehidrojenaz

LEEP Loop Elektrosurgical Eksizyon Prosedür

LG-ESS Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma (Düşük Dereceli Endometriyal Stromal Sarkom)

LMS Leiomyosarcoma (Leiomyosarkom)

LNG-IUD Levonergestrel içeren rahim içi araç

MRI Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

MSI Mikrosatellit İnstabilitesi

NGS Next-Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)

NLR Nötrofil-Lenfosit Oranı

NSAİD Non-Steroidal Anti İnflamatuar ilaçlar

PCOS Polikistik Over Sendromu

PD-L1 Programmed Death-Ligand 1

PEComa Perivasküler Epitel Hücre Tümörü

PET-CT Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi

PID Pelvik İnflamatuar Hastalık

PLR Platelet-Lenfosit Oranı

PLT Platelet

POP Pelvik Organ Prolapsusu

POP-Q Pelvik Organ Prolapsusu Kantifikasyonu

RNA Riboz Nükleik Asit

ROC Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)

SDUS SMARCA4-Deficient Uterin Sarkom

SII Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks

STUMP Belirsiz Malignite Potansiyelli Düz Kas Tümörü

TAH Total Abdominal Histerektomi

TH T Helper Hücresi

TLH Total Laparoskopik Histerektomi

TAH-BSO Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo-Ooferektomi

TVUS Trans Vajinal Ultrason

UCS Uterin Karsinosarkom

ULMS Uterine Leiomyosarcoma (Uterin Leiomyosarkom)

UTROSCT Over Seks Korduna Benzer Uterin Tümör

UUS Undifferentiated Uterine Sarcoma (Farklılaşmamış Uterin Sarkom)

VH Vajinal Histerektomi

WBC Beyaz kan Hücresi

WHO World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 WHO 2020 Uterin Sarkom Alt Sınıflaması.....	36
Tablo 2 Uterin Kitlelerin Karakterizasyonu İçin 1.5T ve 3.0T MRI Protokolü.....	40
Tablo 3 İmmünohistokimyasal belirteçler:	45
Tablo 4 Önerilen moleküler testler ve kullanımları:	46
Tablo 5 Uterin Sarkomların FIGO Evrelemesi	49
Tablo 6 Hasta ve Kontrol Grubu Demografik İnceleme	61
Tablo 7 Hasta ve Kontrol Grubu Demografik İnceleme	63
Tablo 8 Semptomlara Göre Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması	64
Tablo 9 Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi	66
Tablo 10 Biyokimyasal , İmmün İndeks ve tümör belirteçleri Parametrelerin Değerlendirilmesi	68
Tablo 11 Uterin Sarkom Tanısında Monosit, SII ve PLR İçin ROC Eğrisi Sonuçları	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uterin Sarkom Tanısında Monosit, SII ve PLR İçin ROC Eğrisi

..... 71



GİRİŞ

Uterin sarkomlar, kadın genital sisteminde nadir görülen ancak yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip maligniteler arasında yer alır. Tüm uterin malignitelerin yalnızca %3'ünü oluşturmalarına rağmen, bu tümörler agresif klinik seyirleri ve tanı zorluklarıyla dikkat çeker [1].

Benign uterin patolojiler nedeniyle yapılan histerektomi ve miyomektomiler, kadın sağlığında sık uygulanan cerrahi prosedürlerdir. Ancak, bu operasyonlar sırasında çıkarılan dokularda, preoperatif dönemde fark edilemeyen okült uterin sarkomlar nadiren tespit edilebilir. Literatürde, benign endikasyonlarla gerçekleştirilen bu cerrahilerde okült sarkom prevalansının %0,12 ile %1,23 arasında değiştiği bildirilmiştir [2]. Bu durum, sarkomların tanısında preoperatif dönemdeki güçlükleri ve cerrahi sonrası patolojik incelemenin önemini vurgulamaktadır. Genel popülasyonda uterin sarkomların insidansı 100.000 kadın başına 2 ila 7 vaka arasında değişmektedir [3]. Kadın genital sisteminde görülen diğer malignitelere kıyasla daha nadir olmakla birlikte, agresif doğası nedeniyle yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Uterin leiomyosarkomlar, en sık görülen uterin sarkom alt tipi olup tüm uterin sarkomların %63 ila %67'sini oluştururken, endometriyal stromal sarkomlar (ESS) %21 ila %25, karsinosarkomlar (UCS) ise %5 ila %15 oranında bildirilmiştir [2].

Uterin sarkomların preoperatif tanısı son derece zordur ve çoğu olgu miyom ile karıştırılmaktadır. Bu tanısal belirsizlik, özellikle cerrahi sırasında yapılan morselasyon gibi işlemlerle malign hücrelerin yayılmasına neden olabilir, bu da hastalığın evresinin yükselmesine, adjuvan kemoterapi ihtiyacına, nüks riskinde artışa ve kötü prognoza neden olmaktadır [4]. Bu nedenle, uterin sarkomların erken ve doğru tanısı büyük önem taşımaktadır. Okült uterin sarkomlar, genellikle benign uterin leiomyomalarla (fibroidler) karıştırılmaktadır.

Görüntüleme yöntemleri ve biyopsi gibi tanısal araçlar maligniteyi öngörmeye yeterince duyarlı değildir [2]. Bu nedenle, miyomektomi veya histerektomi uygulanan kadınlarda, malignite riskini doğru şekilde değerlendirmek önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, benign endikasyonlarla gerçekleştirilen histerektomi ve miyomektomilerde uterin sarkom sıklığını belirlemek ve preoperatif yönetimde katkısı olabilecek biyokimyasal ve hematolojik belirteçleri incelemektir. Özellikle LDH, CA-125, sistemik inflamatuvar indeks (SII), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi belirteçlerin uterin sarkom tanısındaki rolü değerlendirilecektir. Ayrıca, hastalığın klinik seyri ile ilişkili faktörler analiz edilerek, preoperatif tanısal algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kadın Genital Sistem Anatomisi

2.1.1. Vajina

Vajina, vulvar vestibülden uterusu kadar uzanan ve doğum sırasında genişleyebilen, esnek ve fibromüsküler bir tüptür. Ayakta dururken eksenini neredeyse yatay konumdadır. Üst ucu, serviksin hemen üzerinde uterusu bağlanır. Serviks ile vajina arasındaki boşluklara anterior, posterior ve lateral vajinal forniksler adı verilir. Vajina posterior tarafta daha yükseğe bağlandığından, posterior vajinal duvar, anterior duvardan yaklaşık 3 cm daha uzundur.

Vajina, lateral pelvik duvara endopelvik fasyal bağlar aracılığıyla tutunur. Bu bağlantı, arcus tendineus (beyaz çizgi) olarak bilinen yapı üzerinden, pubik kemikten iskiyal spine kadar uzanır. Bu bağlantılar sayesinde vajinal lümen transvers bir yarık şeklini alır ve anterior ile posterior duvarlar birbirine yaklaşır.

Posterior vajinal forniks, posterior kuldosak ve peritoneal boşluktan, vajinal duvar ve periton ile ayrılmıştır. Bu yakınlık, tanı ve tedavi açısından klinik olarak önemli bir avantaj sağlar. Kuldosentez, serviksin hemen posteriorundan vajinal duvarın içinden geçirilerek peritoneal boşluğa ulaşılan bir tekniktir.

Vajina anteriorda mesane , posteriorda anal kanal ile komşudur. Tüm vajina, yüksek derecede esneyebilme özelliğine sahiptir ve bu esneklik özellikle doğum sırasında belirgin hale gelir.

Vajinanın açılması, bir membran ile kaplı olabilir veya himen adı verilen bağ dokusu kıvrımı ile çevrili olabilir. Cinsel aktivite ve doğum sonrası, himen genellikle düzensiz doku parçalarına dönüşür.

Vajinanın arteriyel beslenmesi uterin arterin vajinal dalları, orta rektal arter ve internal pudental arterden sağlanır. Venöz drenaj ise interanal pudental ven aracılığı ile gerçekleşir. Somatik innervasyonu pudental sinir, otonomik innervasyonu ise inferior hipogastrik plexus üzerinden sağlanır.

Vajina üç ana histolojik tabakadan oluşur:

Mukozal Tabaka

Keratinize olmayan çok katlı skuamöz epitelden oluşur ve bez içermez. Vajinal lubrikasyon, büyük ölçüde transüstasyon yoluyla gerçekleşir; servikal bezler ve Bartholin bezlerinin salgıları da katkıda bulunur. Bu katmanda enine sırtlar ve kıvrımlar (rugae) bulunur. Hormon duyarlıdır, bu yüzden östrojen uyarısıyla proliferasyon ve matürasyon gösterir. Normal vajinal florada laktobasiller baskındır ve fizyolojik pH 3.5-4.5 arasındadır.

Musküler Tabaka

Gevşek bağ dokusu ve düz kas liflerinden oluşur. İçte dairesel, dışta ise uzunlamasına yerleşmiş kas lifleri bulunur.

Adventisya Tabaka

Endopelvik fasya ile çevrilidir ve musküler tabakaya sıkı şekilde yapışmıştır.

1.1.2. Uterus

Uterus, genellikle alt kısımda serviks ve üst kısımda korpus (uterin gövde) olarak ikiye ayrılan fibromusküler bir organdır.

Serviks

Vajina içine uzanan serviks bölümü ekzoserviks (portio vaginalis) olarak adlandırılır. Bu yapı, dış açıklık (external os) olarak bilinen yuvarlak veya yarık şeklindeki bir açıklık aracılığıyla endoservikal kanala açılan konveks bir yüzeye

sahiptir. Endoservikal kanal, yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda olup, proksimalde endometrial kaviteye, internal os aracılığıyla bağlanır. Distalde ise ekzoserviksin dış açıklığına (external os) açılarak vajinal ortam ile bağlantı kurar.

Servikal mukozada iki farklı epitel tipi bulunur; ekzoservikse özgü skuamöz epitel ve endoservikse özgü ve mukus salgılayan kolumnar epitelten oluşur. Ve bu iki epitelin birleştiği bölge, skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır ve hormonal uyarıya bağlı olarak coğrafi konumu değişebilir. Bu dinamik bölge, transformasyon zonu olarak bilinir ve skuamöz neoplazi gelişimine en yatkın alanlardan biridir.

Servikal mukus üretimi hormonal etki altındadır. Mukozanın derin katmanlarında ve submukozada, serviks büyük oranda fibröz bağ dokusundan ve az miktarda dairesel düz kas liflerinden oluşur.

Korpus (Uterus Gövdesi)

Uterus gövdesinin boyut ve şekli, hormonal durum ve doğum geçmişine bağlı olarak değişiklik gösterir. Doğumda, serviks ve korpus yaklaşık eşit büyüklükte iken, yetişkin kadınlarda, korpus, serviksin 2-3 katı büyüklüğe ulaşır.

Uterusun diğer pelvik yapılarla olan konumu değişkendir ve genellikle üç ana parametre ile tanımlanır:

1. **Pozisyon** – anterior, orta (midpozisyon) veya posterior,
2. **Fleksiyon** – Uterin korpusun uzun eksenini ile serviks arasındaki açı,
3. **Versiyon** – Uterusun üst vajina ile yaptığı açı.

Uterus gövdesi isthmus, uterin kornular ve fundus bölümünden oluşur.

Endometrial kavite üçgen şeklinde olup, uterus korpusunun mukozal yüzeyini oluşturur. Kolumnar epitel ve bez yapılarından oluşan özel bir stromaya sahiptir. Üreme yılları boyunca döngüsel yapısal ve fonksiyonel değişiklikler

geçirir. Yüzeyel endometriumun düzenli olarak dökülmesi ve bazal tabakadan yenilenmesi ile karakterizedir.

Uterusun kas tabakası olan miyometriyum, üç farklı düz kas tabakasından oluşur: iç longitudinal, orta sirküler ve dış longitudinal kas lifleri. Orta tabaka, özellikle gebelik sırasında uterin kontraksiyonları koordine eden en kalın bölümü oluşturur. Dış kas liflerinin bir kısmı fallop tüpleri ve round ligament ile süreklilik gösterir.

Uterus korpusunun büyük bir kısmı ve posterior serviks periton ile örtülüdür; bu tabaka seroza olarak adlandırılır. Lateralde, uterusun nörovasküler yapılarını içeren çift katlı periton tabakası olan geniş bağ (ligamentum latum) serviks ve korpusa bağlanır. Anterior tarafta, mesane, uterusun isthmik ve servikal bölgesi üzerine yerleşmiştir.

Uterusun kanlanması önemli bölümü uterin arterdir ve over ve vajinal arterler ile anastomoz yapar. İnervasyonu ise uterovajinal pleksus tarafından sağlanır.

2.1.3.Fallop Tüpleri

Fallop tüpleri ve overler, kadın üreme sisteminin adneksiyal organlarını oluşturur. Fallop tüpleri, ovum transportu, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi için elverişli bir ortam sağlayan çift yapıli intraperitoneal kanallardır. Fallop tüpleri, Müllerian kanalının proksimalde kaynaşmamış uçlarını temsil eden çift yapıli içi boş organlardır. 7 ila 12 cm uzunluğunda olup, ovumu yakalama, döllenme için uygun fiziksel ortam sağlama, döllenmiş ovumun taşınması ve beslenmesi gibi işlevleri vardır.

Fallop tüpleri, anatomik olarak dört ana bölüme ayrılır:

İnterstisyel Bölüm

Tüpün en dar kısmıdır. Uterus duvarının içinde yer alır ve endometrial kaviteye açılan tubal ostium'u oluşturur.

İsthmus

Uterus duvarına en yakın olan dar segmenttir.

Ampulla

İsthmustan sonra gelen daha geniş çaplı segmenttir. Döllenmenin en sık gerçekleştiği bölgedir.

Fimbriya (İnfundibulum)

Tüplerin peritoneal boşluğa açıldığı huni şeklindeki abdominal ostiumdur. Bu açıklığın kenarlarında, ovum yakalamayı sağlayan çok sayıda parmak benzeri çıkıntılar (fimbriyalar) bulunur.

Fallop tüplerinin histolojik yapısı mukoza , musküler tabakadan oluşur. Periton ile kaplıdır ve mezosalpinks aracılığıyla broad ligamentin üst kenarına bağlanır. Kanlanması uterin arter ve ovaryan arterlerden sağlanırken sinirsel uyarımı pelvik plexus aracılığıyla olur.

2.1.4.Overler

Overler, lateralde infundibulopelvik ligament, medialde ise utero-overiyen ligament aracılığıyla pelvik duvar ve uterus arasında askıda bulunur. İnferior yüzeylerinde, her over hilus bölgesinden ligamentum latuma mezovaryum aracılığıyla bağlanır. Mezovaryum, mezosalpinks ve fallop tüpünün dorsalinde yer alır. Normal over boyutu değişkenlik gösterir ve yaklaşık $5 \times 3 \times 3$ cm ölçülerine kadar ulaşabilir. Boyut farklılıkları, yaş ve menstrüel döngü ile değişen endojen hormonal üretime bağlıdır.

Overlerin histolojik yapısı , korteks ve medulla olmak üzere iki ana bölüme ayrılır:

Korteks

Özel bir stromadan oluşur. Çeşitli gelişim evrelerinde veya dejenerasyon sürecindeki folikülleri içerir. Mezovaryumda periton ile devamlılık gösteren, yassı küboidal ile düşük kolumnar epitel tabakası ile kaplıdır.

Medulla

Hilus bölgesinde bulunur ve küçük bir alanı kaplar. Esas olarak fibromüsküler dokudan ve kan damarlarından oluşur.

Overlerin kanlanması ana kan kaynağı, overyan arterdir, bu arter uterin arter ile anastomoz yaparak beslenmeyi sağlar. Sinirsel uyarımı ise over pleksusu ve uterovajinal pleksustur.

2.1.5.Üreterler

Üreter, böbrekten mesaneye idrar taşıyan bir kanal olup yaklaşık 25 cm uzunluğundadır ve tamamen retroperitoneal konumda bulunur. Her iki üreterin alt yarısı, ortak iliak damarların bifurkasyonunu medialde over damarlarının hemen yanında çaprazladıktan sonra pelvise girer. Pelvis içinde lateral pelvik duvara ve ligamentum latum medial yaprağına yapışık olarak ilerler. Üst vajinanın önünden geçerek mesane tabanına girer ve mesane duvarı içinde oblik olarak ilerleyerek mesane trigonu içinde sonlanır.

2.1.6.Mesane

Mesane, içi boş, idrar depolayan ve dolu olduğunda küresel şekil alan bir organdır. İdrar hacmine bağlı olarak boyutu değişir ve maksimum kapasitesi

genellikle 300 ml'yi aşar. Mesane tabanı mesane kubbesi olmak üzere fonksiyonel olarak iki bölüme ayrılır. Kanlanması vezikal arterlerden , uterin arter ve vajinal arterlerden sağlanır.

2.1.7.Üretra

Kadın üretrası yaklaşık 3-4 cm uzunluğundadır ve mesaneden vestibüle kadar uzanır, vajinanın hemen anteriorunda seyrederek.

Alt üriner sistem ve genital sistem, anatomik ve fonksiyonel olarak yakından ilişkilidir. Orta hatta, mesane ve proksimal üretra, alt uterin segment, serviks ve vajinadan kolayca disseke edilebilir. Distal üretra, vajinadan neredeyse ayrılmaz. Mesane trigonu, vajinanın orta üçte biri üzerinde konumlandığından, pelvik cerrahi sırasında fark edilmeyen mesane yaralanmaları vezikovajinal fistül gelişimine neden olabilir.

2.1.8.Sigmoid Kolon

Sigmoid kolon, pelvise sol pelvik kenardan girerken karakteristik S şeklindeki kıvrımını yaparak başlar. Kolumnar mukozası ve zengin vaskülarize submukozası, İçte dairesel düz kas tabakası ve Üstte yer alan üç uzunlamasına kas bandı (tenia coli) ile çevrilidir. Değişken uzunluktaki bir mezenter, sigmoid kolonu posterior abdominal duvara bağlar.

2.1.9.Rektum

Sigmoid kolon, midsakral bölgede mezenterini kaybeder ve anal açıklıktan yaklaşık 15-20 cm yukarıda rektum haline gelir. Rektum, alt sakrum ve koksiks eğimini takip ederek ilerler ve retroperitoneal hale gelir. Rektouterin boşluk (posterior kuldosak) seviyesinde tamamen retroperitoneal hale gelir. Vajina ile rektum arasındaki ayırım, perineal cisim tarafından sağlanır.

2.1.10.Anal Kanal

Anal kanal, distal kolonun yönündeki keskin dönüşün başladığı seviyede başlar ve 2-3 cm uzunluğundadır. İç anal sfinkter, rektumun dairesel kas liflerinin devamı olarak kalınlaşmış bir kas halkası oluşturur. Dış anal sfinkter, çizgili kas liflerinden oluşur ve istemli kas kontrolüne sahiptir.

2.1.11.Perineum

Perineum, genital ve anal bölgeyi içeren, ürogenital ve anorektal fonksiyonları destekleyen kompleks bir anatomik bölgedir. Pelvik taban kasları tarafından desteklenir ve idrar kontinansı, dışkılama ve cinsel fonksiyon açısından kritik bir role sahiptir. Kemiksel sınırları anteriorda simfizis pubisin alt kenarı , posteriorda koksiks , lateralde ise iskial çıkıntılardan oluşur. Bu yapılar, pelvik çıkımın sınırlarına karşılık gelir.

Perineum, elmas şeklinde olup, iskial çıkıntılar anüsün hemen önünde birleştiren hayali bir çizgi ile ön ürogenital üçgen ve arka anal üçgen olarak ikiye ayrılır.

Ürogenital üçgen, dış genital yapıları ve üretral açıklığı içerir. Bu dış yapılar, yüzeysel ve derin perineal kompartmanları kaplar ve vulva olarak adlandırılır.

2.1.12.Vulva

Mons Pubis

Pubik kemiklerin önünde bulunan üçgen şekilli bir kabarıklıktır. Yağ dokusundan oluşur ve üzeri kıllı deri ile kaplıdır. Üst kısmı abdominal duvar ile birleşir.

Labia Majora

Mons pubisten başlayarak aşağı ve arkaya uzanan, ortada anüsün önünde birleşen iki fibroadipoz deri kıvrımıdır. Round ligamentin terminal uzantısını içerir. Bazen peritoneal bir çıkıntı olan Nuck kanalı burada bulunabilir. Dış yüzeyinde seyrek kıllar bulunur ve bol miktarda sebase, apokrin ve ekrin bez içerir.

Labia Minora

Labia majora'nın içinde yer alır ve posterior tarafta onlarla birleşir. Anteriora doğru ilerledikçe iki kıvrıma ayrılır: Üst kıvrımlar birleşerek klitorisin prepusunu (kapüşonunu) oluşturur. Alt kıvrımlar, klitorisin alt yüzeyine bağlanarak klitoris frenulumunu oluşturur.

Labia minora, tüysüz deri ile kaplıdır ve yoğun sinir ve damar ağı içeren fibroelastik bir stromaya sahiptir.

Labia minora arasındaki posterior bölge, vajinal vestibül olarak adlandırılır.

Klitoris

Yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda erektile bir organdır. İki krus ve iki korpora kavernozumdan oluşur. Duyarlı, yuvarlak bir çıkıntı olan glans ile kaplıdır.

Vajinal Açıklık

Himen tarafından çevrelenmiştir. Himen, değişken yapıda hilal şeklinde bir mukozal membran olup, yırtıldıktan sonra yuvarlak karunküllerle yer değiştirir. Bartholin (büyük vestibüler) bezlerinin kanallarının açıklıkları vestibülün her iki yanında bulunur. Ayrıca, posterior ve üretral açıklık ile vajinal açıklık arasında yer alan küçük vestibüler bezler de mevcuttur.

Üretral Açıklık

Vajinal açıklığın hemen anteriorunda, klitorisın yaklaşık 2-3 cm altında bulunur. Skene (paraüretral) bez kanalları, üretranın posterior yüzeyinde açıklığa sahiptir.

2.2.HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI, TİPLERİ VE MİYOMEKTOMİ

2.2.1. GİRİŞ

Histerektomi, uterusun cerrahi olarak çıkarılması işlemidir ve jinekolojik cerrahiler arasında en sık uygulanan prosedürlerden biridir [5]. Benign ve malign jinekolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen durumlarda veya hayatı tehdit eden komplikasyonları önlemek amacıyla tercih edilmektedir [6].

Histerektomi, tarihte ilk kez 19. yüzyılda uygulanmış ve jinekolojik cerrahinin en önemli operasyonlarından biri haline gelmiştir. Tarihsel süreç içinde cerrahi tekniklerin gelişmesi, anestezi uygulamalarının yaygınlaşması ve sterilizasyon yöntemlerinin ilerlemesi, histerektominin daha güvenli hale gelmesini sağlamıştır [7].

Önemli Tarihsel Dönüm Noktaları:

- **1881:** Avusturyalı cerrah **Ernst Wertheim**, ilk radikal histerektomi operasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu teknik, günümüzde serviks kanseri tedavisinde hala kullanılmaktadır.
- **1929:** ABD’li jinekolog **Joseph Meigs**, abdominal histerektomi tekniklerini detaylandırmış ve operasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmaya yönelik yöntemler geliştirmiştir.

- **1960’lar: Laparoskopik cerrahinin gelişimi,** histerektominin minimal invaziv tekniklerle uygulanmasını mümkün kılmıştır.
- **1980’ler: Vajinal histerektominin popülerleşmesi,** postoperatif iyileşme süresinin kısalmasını sağlamıştır.
- **2000’ler: Robotik cerrahi tekniklerinin gelişmesi,** jinekolojik operasyonlarda daha hassas ve minimal invaziv yaklaşımların benimsenmesini teşvik etmiştir.

Jinekolojideki cerrahi tekniklerin gelişmesi, minimal invaziv yöntemlerin ön plana çıkması ve robotik cerrahinin kullanımının artmasıyla birlikte, histerektominin uygulama yöntemleri ve endikasyonları önemli ölçüde değişim göstermiştir. Geleneksel açık abdominal histerektomi, yerini giderek minimal invaziv cerrahi tekniklere (laparoskopik ve robotik cerrahi) bırakmaktadır. Minimal invaziv yöntemler, daha kısa iyileşme süreleri, daha az postoperatif ağrı, daha düşük komplikasyon oranları ve daha iyi kozmetik sonuçlar gibi avantajlar sunmaktadır.

2.2.2. Histerektomi Endikasyonları:

Leiomyom

Uterin leiomyomlar (fibroidler), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen benign jinekolojik tümörlerdir ve histerektominin en yaygın nedenlerinden birini oluşturmaktadır [6]. Leiomyomlar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastalarda anormal uterin kanama, pelvik ağrı, bası semptomları (mesane ve bağırsak fonksiyonlarında bozulma) ve infertilite gibi klinik bulgulara yol açabilmektedir. Kötü obstetrik sonuçlarının ele alındığı bir meta-analizde, uterin leiomyomu olan gebelerde sezaryen doğum riskinin 2.6 kat (OR: 2.60; %95 CI: 2.02-3.18), malprezentasyon riskinin ise 2.65 kat (OR: 2.65; %95 CI: 1.60-3.70) arttığı gösterilmiştir [8].

FIGO Sınıflaması

Uterin leiomyomlar, kadın üreme çağında yaygın olarak görülen benign tümörlerdir. Bu fibroidlerin doğru bir şekilde sınıflandırılması, cerrahi ve medikal yönetim açısından kritik önem taşır. FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) tarafından geliştirilen sınıflama sistemi, fibroidleri anatomik yerleşimlerine göre kategorize eder.

- **Submukozal fibroidler (Tip 0-2):** Endometrial kaviteye doğru büyüyen fibroidler olup menometroraji ve dismenore gibi semptomlarla ilişkilidir.

- **İntramural fibroidler (Tip 3-4):** Miyometriyum içerisinde yer alan fibroidlerdir ve büyüklüklerine bağlı olarak bası semptomlarına neden olabilirler.

- **Subserozal fibroidler (Tip 5-7):** Seröz yüzeye doğru büyüyen fibroidler olup karın içinde basıya bağlı semptomlar gösterebilirler.

- **Hibrid fibroidler:** Hem submukozal hem de subserozal bileşenleri bulunan fibroidlerdir [9].

Histerektomi, uterin leiomyomlara yönelik cerrahi tedavi seçeneklerinden biridir ve özellikle **konservatif tedavilere yanıt vermeyen semptomatik hastalar** için önerilmektedir. Ancak, fertilitiyi korumayı hedefleyen hastalar için **miyomektomi veya minimal invaziv tedaviler** de göz önünde bulundurulmalıdır [10].

Disfonksiyonel Uterin Kanama

Aşırı uterin kanama, histerektomi için yaklaşık %20 oranında bir endikasyon oluşturmaktadır. Disfonksiyonel uterin kanama (DUK), belirgin bir anatomik neden olmaksızın ortaya çıkan anormal kanama olarak tanımlanmaktadır.

Anovulatuvar uterin kanama, genellikle polikistik over sendromu (PCOS) ile ilişkilidir; bu durumda anovulatuvar sikluslar yaygındır. Bu tür kanamalar, oral kontraseptifler şeklinde uygulanan progesteron, östrojen veya bunların

kombinasyonu ile tıbbi olarak kontrol altına alınabilir. Bazı durumlarda operasyon seçeneğini bertaraf etmek veya preoperatif kanama riskini azaltmak amacıyla medikasyon düşünülür bu bağlamda Özellikle ulipristal asetat gibi seçici progesteron reseptör modölatörleri (SPRM), uterus hacmi ve miyomlar üzerindeki etkileri açısından araştırılmış; ancak mevcut çalışmalar, bu ilaçların uterus veya miyom hacminde belirgin bir azalmaya yol açmadığını göstermiştir [11].

Ovulatuvar anormal uterin kanama, nonsteroidal antiinflatuar ajanlar (NSAID'ler), hormonal müdahale, traneksamik asit veya levonorgestrel içeren rahim içi cihaz (LNG-IUD) ile kontrol edilebilir. Bu hastalarda histerektomi öncesinde endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Anormal uterin kanama, benign veya malign birçok jinekolojik patolojinin ilk belirtisi olabilir. Özellikle postmenopozal dönemde ortaya çıkan açıklanamayan uterin kanamalar, endometrial maligniteler ve nadir görülen ancak agresif seyirli uterin sarkomlar açısından dikkatlice değerlendirilmelidir [12].

Dilatasyon ve küretaj (D&C), kanama kontrolü için etkili bir yöntem değildir ve histerektomi öncesinde gerekli değildir. Histerektomi, yalnızca tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya tıbbi tedaviyi tolere edemeyen hastalar için düşünülmelidir.

Histerektomiye alternatif olarak endometriyal ablasyon veya rezeksiyon belirli hasta gruplarında değerlendirilebilir. Bu işlemler hem maliyet açısından avantajlı olabilir hem de daha düşük morbidite oranlarına sahip olabilir. Ancak, histerektomi ile karşılaştırılan bir klinik çalışmada, endometriyal ablasyon grubuna randomize edilen hastaların %29'unun 60 ay içinde histerektomi geçirdiği bildirilmiştir. Termal balon ablasyonu, anormal uterin kanama tedavisinde uzun vadeli hasta memnuniyetinin yüksek olduğu bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bu prosedür sonrası hastaların yaklaşık %22'sinin ilerleyen yıllarda histerektomiye ihtiyaç duyduğu göz önünde bulundurulmalıdır [13].

Pelvik Ağrı

Pelvik ağrı, kadın üreme, sindirim ve üriner sistemlerinden kaynaklanabilen, akut veya kronik seyir gösterebilen yaygın bir semptomdur. Akut pelvik ağrı, ani başlangıçlı olup ektopik gebelik, over torsiyonu, kist rüptürü veya pelvik inflamatuvar hastalık gibi acil müdahale gerektiren durumlarla ilişkilidir. Kronik pelvik ağrı ise en az 6 ay süren ve endometriozis, adenomyozis, irritabl bağırsak sendromu veya interstisyel sistit gibi çeşitli etiyolojilere bağlı olabilen bir klinik tablodur.

Dismenore, özellikle genç kadınlarda pelvik ağrının en sık nedenlerinden biridir. Primer dismenore uterin prostaglandin seviyelerinin artışıyla ilişkilirken, sekonder dismenore sıklıkla endometriozis veya adenomyozis gibi organik patolojilerle ilişkilidir.

Pelvik ağrının tanı süreci ayrıntılı öykü, fizik muayene ve gerekli durumlarda ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri tetkikleri içermektedir. Tedavi yaklaşımları etiyolojiye göre değişmekle birlikte, farmakolojik, cerrahi ve destekleyici yöntemleri içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Uygun hasta seçiminden sonra hastalarda histerektomi sonrası ağrı iyileşme oranları %74-95 arasında değişmektedir. Ancak, patolojik anormalliği olmayan hastaların %38'inde 12 ay sonra bile ağrının devam ettiği bildirilmiştir [14].

Servikal intraepitelyal neoplazi

Geçmişte, servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) birincil tedavisi olarak histerektomi uygulanmaktaydı. Ancak, lazer veya loop elektrosurgical eksizyon prosedürü (LEEP) gibi daha konservatif tedaviler hastalığın tedavisinde etkili olabilir ve bu durum çoğu kadın için histerektomiye gereksiz hale getirmektedir. Yine LEEP öncesi girişimsel işlemi azaltmak adına kolposkopi yapılması gerekmektedir [15]. Bununla birlikte, doğurganlığını korumak istemeyen ve tekrarlayan yüksek dereceli displaziye sahip hastalar için histerektomi uygun bir

tedavi seçeneği olabilir. Histerektomi sonrası bu hastalar, vajinal intraepitelyal neoplazi açısından artmış risk altındadır.

Genital Prolapsus

Pelvik organ prolapsusu (POP), pelvik destek yapıların zayıflaması sonucu pelvik organların vajinaya veya vajina dışına doğru sarkması ile karakterize edilen bir durumdur. POP'un yönetimi, hastanın semptomları, genel sağlık durumu ve doğurganlık isteğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [16].

Sınıflandırma ve Tanımlama

POP, prolapsusun etkilenen bölgesine göre üç ana kategoridedir; Anterior Kompartman Prolapsusu , Posterior Kompartman Prolapsusu , Apikal Prolapsus olarak ayrılır.

POP'un ciddiyeti, Pelvik Organ Prolapsusu Kantifikasyon (POP-Q) **Sistemi** gibi evreleme sistemleri kullanılarak değerlendirilir. Bu sistem, vajinal yapıların prolapsus derecesini ölçmek için anatomik noktaları temel alır ve evre 0'dan (normal anatomi) evre 4'e (tam prolapsus) kadar sınıflandırılır [17].

Burada tedavinin temelini histerektomiden ziyade minimal cerrahi işlem ve süre ile prolapsusun tekrar etmesini önlemektir.

Obstetrik aciller

Çoğu acil histerektomi, uterin atoni sonucu gelişen postpartum hemoraji nedeniyle gerçekleştirilir. Diğer endikasyonlar arasında, onarılması mümkün olmayan uterin rüptür veya medikal tedaviye yanıt vermeyen pelvik apse bulunur. Ayrıca, plasenta akreta veya plasenta inkreta varlığında da histerektomi gerekebilir [18].

Pelvik inflamatuvar Hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), üst genital sistemin polimikrobiyal bir enfeksiyonudur ve çoğunlukla genç, cinsel olarak aktif kadınları etkiler. PID tanısı klinik değerlendirmeye dayanır, çünkü kesin bir teşhis koymaya yeterli tek bir test veya belirti yoktur. PID, etiyolojisi belirlenemeyen pelvik veya alt karın ağrısı olan risk altındaki hastalarda düşünülmelidir. En yaygın etkenler *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* olmakla birlikte, diğer mikroorganizmalar da rol oynayabilir. Hastalığın spektrumu asemptomatik enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden tubo-ovaryan apseye kadar değişebilir [19].

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) yönetiminde antibiyotik tedavisi ilk basamak olmakla birlikte, komplikasyon gelişen olgularda cerrahi müdahale gerekebilir. Özellikle tubo-ovaryan apse varlığında minimal invaziv drenaj teknikleri, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanabilmekte, ancak dirençli vakalarda histerektomi ve ek organ çıkartımı düşünülebilmektedir. Bu cerrahi yaklaşımlarda hastanın fertilite isteği önemli bir belirleyici olup, doğurganlık korunmak isteniyorsa tek taraflı salpenjektomi veya salpingo-ooforektomi gibi daha konservatif yaklaşımlar tercih edilebilir [20].

Endometriozis

Endometriozis, peritoneal kavite içinde ektopik endometrial dokunun varlığı ile karakterize edilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya genelinde üreme çağındaki kadınların %6-10'unu etkileyen bu hastalık, şiddetli pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve infertilite gibi semptomlara yol açmaktadır. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genel olarak kabul gören teori, endometrial hücrelerin retrograd menstrüasyon yoluyla peritoneuma taşınarak burada proliferasyon göstermesi yönündedir. Endometriozis, minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört evrede sınıflandırılmaktadır, ancak klinik semptomların hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmektedir [21]. Tedavi seçenekleri arasında laparoskopik cerrahi, hormonal tedavi, NSAID kullanımı, diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi yöntemler bulunmaktadır. Semptomatik

hastalarda konservatif tedavinin başarısız olması durumunda histerektomi düşünülebilir.

Histerektomi, endometriozisli hastalarda genellikle şiddetli pelvik ağrı veya dismenore gibi semptomları kontrol altına almak amacıyla uygulanmaktadır. Ancak, cerrahi müdahale sonrası ağrının tekrarlama oranı %15 civarındadır ve bu nedenle hastalar bilgilendirilerek tedavi sürecinde dikkatli karar verilmelidir [22].

Pelvik kitle

Transvajinal ultrason (TVUS), rastlantısal olarak saptanan over kitlelerinin değerlendirilmesinde en uygun birincil görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak, lezyonun doğası hakkında belirsizlik devam ediyorsa veya malignite riski mevcutsa, MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri önerilmektedir. Yönetim kararları, hastanın menopoz durumu, kitlenin boyutu ve morfolojik özelliklerine göre şekillendirilmelidir. Özellikle menopoz sonrası kadınlarda saptanan over kitlelerinin malignite riskinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [23]. Yine bu hastalarda hastanın yaşı ve gebelik istemi durumuna göre de cerrahi karar jineko onkologlar ile görüşülerek cerrahi kararı verilmelidir , bu bağlamda karar sadece kitlenin çıkarılması , histerektomi ve histerektomiye bilateral salpingooferektominin eklenmesi olarak planlanır [24].

2.2.3. Histerektomi Tipleri

Total Abdominal Histerektomi (TAH)

Total abdominal histerektomi (TAH), uterusun abdominal yolla cerrahi olarak çıkarılmasını içeren ve benign ya da malign jinekolojik patolojiler nedeniyle sıkça uygulanan bir prosedürdür. Özellikle büyük uteruslarda, malignite şüphesi olan olgularda ve yaygın pelvik adezyonların bulunduğu hastalarda tercih edilmektedir. Histerektomi için cerrahi yaklaşım belirlenirken hastanın anatomik özellikleri, eşlik eden patolojiler, cerrahın deneyimi ve postoperatif iyileşme süreci göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi öncesinde hasta sırtüstü pozisyonda yatırılarak genel anestezi uygulanır. Batına giriş için insizyon yeri cerrah tarafından dikkatlice belirlenmelidir. En sık kullanılan iki insizyon tipi Pfannenstiel ve median insizyondur. Pfannenstiel insizyonu, suprapubik bölgede transvers olarak yapılan bir kesi olup, iyi kozmetik sonuçlar sağlaması ve postoperatif ağrının daha az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bununla birlikte, cerrahi alanı daraltarak geniş diseksiyon gerektirebilir. Median insizyon ise göbek altından pubik simfize kadar uzanan dikey bir kesi olup, geniş cerrahi alan sağlaması nedeniyle büyük uteruslar, malignite şüphesi veya yaygın adezyonları olan hastalar için uygundur. Ancak, enfeksiyon riski daha yüksektir ve estetik açıdan belirgin bir skar oluşma ihtimali Pfannenstiel insizyonuna kıyasla daha fazladır.

Batın açıldıktan sonra cilt ve cilt altı dokular dikkatlice kesilir, rektus kasları kas liflerine paralel olacak şekilde künt diseksiyonla ayrılır ve periton dikkatlice açılarak batın içi organlar gözlemlenir. Uterusun serbestleştirilmesi aşamasında ilk olarak round ligamentler tanımlanarak bağlanır ve kesilir. Ardından, broad lig serbestleştirilerek uterin arter ortaya çıkarılır. Uterin arterler, genellikle istmik seviyede bağlanarak kesilir. Uterin arterlerin bağlanması ardından, kardinal ligamentler ve sakrouterin ligamentler bağlanarak kesilir. Eğer histerektomi sırasında bilateral salpingo-ooferektomi de yapılacaksa, ovarian damarlar infundibulopelvik ligament hizasında bağlanarak kesilir. Ardından vajen güdüğü oluşturularak uterus çıkarılır ve vajen güdümü kapatılır.

Ameliyat tamamlandıktan sonra periton ve kas tabakaları anatomik katmanlarına uygun şekilde kapatılarak insizyon kapatılır. Median insizyonda fasyal defektin yeterince kapatılmaması durumunda, postoperatif herni riski artabileceğinden dikkat edilmelidir.

Total abdominal histerektomi, özellikle büyük uterusları olan hastalarda güvenli bir cerrahi seçenek sunmaktadır. Pelvik adezyonların varlığında geniş bir cerrahi görüş alanı sağlaması nedeniyle avantajlıdır. Bununla birlikte, postoperatif iyileşme süresi daha uzundur ve cerrahi sonrası enfeksiyon, kanama ve tromboembolizm gibi komplikasyonların gelişme riski diğer yöntemlere kıyasla

daha fazladır. Bu nedenle, her hastada bireysel faktörler göz önünde bulundurularak cerrahi yaklaşım belirlenmelidir.

Vajinal Histerektomi (VH)

Vajinal histerektomi, uterusun vajinal yoldan çıkarıldığı, minimal invaziv bir cerrahi prosedürdür. Özellikle uterovajinal prolapsusu olan hastalarda ve mobil uteruslarda tercih edilen ilk yaklaşımlardan biridir. Abdominal histerektomiye kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi, daha az postoperatif ağrı ve daha hızlı iyileşme sağlaması nedeniyle avantajlıdır. Bununla birlikte, büyük uteruslar, malignite şüphesi olan hastalar ve yaygın pelvik adezyonları bulunan olgularda uygulanabilirliği sınırlıdır.

Cerrahi öncesinde hasta litotomi pozisyonuna alınır ve bacakları uygun şekilde desteklenir. Genel veya spinal anestezi uygulanarak rahat bir cerrahi alan sağlanır. Operasyon, serviksin görülmesi ardından vajinal mukozayı keserek anterior ve posterior kolpotomi insizyonlarını gerçekleştirir. Anterior kolpotomi ile mesane ve uterus arasındaki bağ dokusu serbestleştirilirken, posterior kolpotomi sayesinde rektovajinal septumun diseksiyonuna olanak sağlanır. Bu aşamada, özellikle geçirilmiş sezaryen veya pelvik enfeksiyon öyküsü olan hastalarda mesanenin uterusu sıkı yapışmış olabileceği unutulmamalıdır.

Uterusun serbestleştirilmesi sırasında uterosakral ve kardinal ligamentler tanımlanır, bağlanarak kesilir. Ardından, uterin arterler dikkatlice izole edilerek bağlanır ve kesilir. Vajinal histerektomi sırasında en önemli aşamalardan biri, uterin arterlerin yeterli hemostaz sağlanarak bağlanmasıdır. Ardından kardinal lig ve round lig kesilerek uterus serbestleştirilir. Vajinal yoldan büyük uterusların çıkarılması zor olabileceğinden, uterusun mobilitesinin yeterli olup olmadığı operasyon öncesinde dikkatlice değerlendirilmelidir. Uterusun çıkarılmasının ardından vajinal cuff kapatılarak operasyon tamamlanır.

Vajinal histerektomi sonrası hastalar genellikle abdominal histerektomiye göre daha erken taburcu edilir. Abdominal kesi olmaması nedeniyle postoperatif ağrı minimaldir ve hastalar birkaç gün içinde günlük aktivitelerine dönebilir.

Bu cerrahi yaklaşım, minimal invaziv doğası nedeniyle kısa iyileşme süresi ve düşük postoperatif komplikasyon riski sunmaktadır. Bununla birlikte, büyük uteruslarda, pelvik adezyonlarda ve malignite şüphesi olan hastalarda uygulanabilirliği sınırlıdır. Vajinal histerektomi, her hasta için bireysel olarak değerlendirilmesi gereken bir prosedür olup, hastanın anatomik yapısı, geçirilmiş cerrahileri ve eşlik eden patolojileri göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Total Laparoskopik Histerektomi (TLH)

Laparoskopik histerektomi, uterusun minimal invaziv bir yöntemle karın duvarına açılan küçük kesiler aracılığıyla çıkarıldığı bir prosedürdür. Teknolojik gelişmelerle birlikte ilk defa 1989 yılında uygulanmaya başlayan bu yöntem, günümüzde giderek daha fazla tercih edilen bir cerrahi yaklaşım haline gelmiştir. Laparoskopik histerektomi, geleneksel açık cerrahilere kıyasla daha az postoperatif ağrı, daha hızlı iyileşme süresi ve daha düşük enfeksiyon riski gibi avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, büyük uteruslar, yaygın pelvik adezyonlar veya ileri evre malignite varlığında cerrahinin uygulanabilirliği kısıtlanabilir.

Ameliyat öncesinde hasta sırtüstü yatırılarak Trendelenburg pozisyonuna alınır. Bu pozisyon, cerrahın pelvik organları daha iyi görmesini sağlamak için batın içi organların yukarı doğru yer değiştirmesine yardımcı olur. Genel anestezi uygulanır ve Foley kateter takılarak mesane boşaltılır. Hastanın bacakları litotomi pozisyonuna uygun olarak yerleştirilir. Cerrah, uterusu manipüle edebilmek için genellikle bir uterin manipülatör kullanır. Ameliyat öncesi hazırlıklar tamamlandıktan sonra, laparoskopik cerrahiye uygun bir port yerleşimi belirlenir.

Cerrahi, göbek deliğinden trokar yerleştirilerek başlar. Karın boşluğu CO₂ gazı ile insufle edilerek cerrahi alan genişletilir. İlk trokar yerleştirildikten sonra, ek olarak alt batın bölgesine genellikle iki ila üç ek trokar daha yerleştirilerek

cerrahi aletlerin giriş noktaları oluşturulur. Batın içi değerlendirildikten sonra uterusun serbestleştirilmesi aşamasından başlanır.

Uterusun serbestleştirilmesi sırasında, round ligament, uterosakral ligamentler ve kardinal ligamentler tanımlanarak bağlanır ve kesilir. Eğer hastaya bilateral salpingo-ooforektomi uygulanacaksa, over kanlanmasını sağlayan infundibulopelvik ligament de bağlanarak kesilir. Ardından, vajinal cuff açılır ve uterus tamamen ayrılır. Uterus, genellikle vajinal yoldan çıkartılır ancak büyük uteruslarda laparoskopik olarak çıkarılabilmesi için morsele edilmesi gerekebilir. Ancak, morseleasyon endometriyal kanser veya sarkom şüphesi olan hastalarda önerilmemektedir. Uterusun çıkartılmasının ardından, vajinal cuff kapatılır.

Laparoskopik histerektomi sonrası hastalar genellikle 24 saat içinde taburcu edilebilir. Açık cerrahiye kıyasla postoperatif ağrı minimaldir ve hastalar daha hızlı mobilize olabilir. Bununla birlikte, karın içi gaz insuflasyonu nedeniyle ilk 24 saat boyunca omuz ağrısı görülebilir. Bu nedenle hastaların erken mobilizasyonu ve bol sıvı alımı önerilir.

Laparoskopik histerektominin en büyük avantajları arasında daha iyi batın içi eksplorasyon , daha az kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi ve kozmetik olarak daha küçük cerrahi izler bırakması yer almaktadır. Ancak, pelvik yapışıklıkları olan hastalarda trokar yerleşimi ve diseksiyonun daha zor olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Her hastada bireysel faktörler göz önünde bulundurularak cerrahi yöntemin belirlenmesi önemlidir.

Morselasyonun uterin sarkomların yayılım riskini artırdığı, yapılan çalışmalarda intra-abdominal yayılımın hastalığın evresini kötüleştirebileceği gösterilmiştir [25].

2.2.4. Miyomektomi

Miyomektomi, uterusun korunarak miyomların cerrahi olarak çıkarılmasını sağlayan bir prosedürdür ve özellikle üreme çağındaki kadınlarda, doğurganlığı koruma amacıyla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Uterin leiomyomlar,

kadınlarda en sık görülen benign tümörler olup, miyomektomi infertilite, aşırı uterin kanama ve basıya bağlı semptomları olan hastalarda uygulanmaktadır.

Gebelik açısından değerlendirildiğinde, miyomektomi sonrası gebelik sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada, miyomektomi geçiren hastaların %35'inin 1-2 yıl içinde spontan olarak gebe kaldığı, bunların %85,7'sinin sezaryen ile doğum yaptığı ve bebeklerin çoğunun 3 kg üzeri ağırlıkta olduğu bildirilmiştir [26]. Ancak uterin rüptür riski nedeniyle, özellikle transmural miyomektomi geçiren hastaların doğumlarının dikkatle yönetilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Miyomektominin gebelik sonuçlarını iyileştirdiği, bazı çalışmalarda ise uterin skar nedeniyle preterm doğum, plasenta previa ve plasenta akreta riskinin arttığı belirtilmiştir [27].

Miyomektomi aşağıdaki durumlarda uygulanabilir:

İnfertilite veya Tekrarlayan Düşükler: Endometrial kaviteyi bozan submukozal miyomlar, implantasyon sürecini etkileyerek gebelik şansını azaltabilir. Miyomektomi, intrauterin yapısal anormalliklerin düzeltilmesiyle doğurganlığı artırabilir.

Aşırı Menstruel Kanama: Endometrial kaviteyi etkileyen veya intramural büyüme gösteren miyomlar, menorajiye neden olabilir.

Pelvik Ağrı ve Bası Semptomları: Büyük boyutlu miyomlar mesane ve bağırsaklara bası yaparak üriner ve gastrointestinal semptomlara neden olabilir.

Hızlı Büyüyen veya Dejeneratif Değişiklik Gösteren Miyomlar: Ani büyüme, nekroz ve dejeneratif değişiklikler malignite ayrımı açısından cerrahi müdahaleyi gerektirebilir.

Bununla birlikte, ileri yaş, postmenopozal dönem ve belirgin malignite şüphesi olan hastalarda miyomektomi tercih edilmemeli, gerekli durumlarda histerektomi düşünülmelidir.

Miyomektomi için uygulanabilecek cerrahi teknikler şunlardır:

Açık (Abdominal) Miyomektomi:

Büyük (>5 cm) ve çok sayıda miyomu olan hastalar için tercih edilir. Uterusun yeniden yapılandırılması için uygun bir yöntemdir ancak postoperatif iyileşme süresi daha uzundur.

Laparoskopik Miyomektomi:

Minimal invaziv bir cerrahi yaklaşımdır ve daha kısa iyileşme süresi sunar. Son veriler, intermitan vazopressin kullanımı ve barbed sütürlerin cerrahi süreyi kısaltmada etkili olduğunu göstermektedir [28]. Ayrıca yine minimal invaziv yöntemlerin daha fazla artıyor olması yine bu tekniklere bağlı olabilecek uterin rüptür riskini azaltmaya yönelik çok katmanlı miyometriyal kapatma tekniğinin, tek katmanlı suture kıyasla daha yüksek doku bütünlüğü sağladığı ve postoperatif hematoma riskini azalttığı düşünülmektedir. Elektrokoter kullanımının mümkün olduğunca sınırlandırılması ve ultrasonik enerji kaynaklarının tercih edilmesi önerilmektedir [29].

Robotik Miyomektomi:

Geleneksel laparoskopik cerrahiye kıyasla cerrahın daha hassas hareket kabiliyeti kazanmasını sağlar. Özellikle karmaşık yerleşimli miyomların çıkarılmasında etkili olabilir.

Histeroskopik Miyomektomi:

Submukozal miyomların çıkarılmasında kullanılan bir yöntemdir. Rezektoskop veya morselatör cihazları ile miyomlar eksize edilir ve uterusun anatomisi korunur.

Morselasyonun Rolü ve Riskleri

Morselasyon, büyük miyomların çıkarılmasını kolaylaştıran bir prosedürdür ancak intra-abdominal yayılım riski taşımaktadır. Son veriler, kapalı torba içinde morselasyon (contained morcellation) yönteminin, malign hücre yayılımı riskini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, FDA 2014 yılında morselasyonun malignite riski taşıyan hastalarda kaçınılması gerektiğini bildirmiştir. FDA'nın bu uyarısından sonra birçok sağlık kuruluşu, elektronik power morselasyonunun kullanımını sınırlanmış ve alternatif cerrahi yaklaşımlara yönelmiştir. Açık cerrahi sırasında morselasyon uygulanmazken, laparoskopik miyomektomi ve histerektomilerde kapalı sistem morselasyon yöntemleri önerilmektedir. Ayrıca FDA, yine 2020 yılında güncellenmiş kılavuzlarında, kapalı torba içinde morselasyon yapılmasını önererek, açık power morselasyonunun kullanımını sınırlamıştır [30].

Morselasyon Teknikleri

Morselasyon teknikleri, kullanılan cihazlara ve uygulama yöntemlerine göre farklılık göstermektedir [31]. Günümüzde kullanılan başlıca morselasyon yöntemleri şunlardır:

1. Manuel Morselasyon

Açık cerrahi veya vajinal yolla gerçekleştirilebilir. Dokular bistüri veya makas gibi manuel aletlerle çıkarılır. Daha uzun cerrahi süreler nedeniyle neden olabilir ve cerrahın fiziksel çabasına bağlıdır.

2. Elektronik Güç Morselasyonu (Power Morcellation)

Laparoskopik cerrahide yaygın olarak kullanılan elektronik güç morselasyonu, motorize cihazlarla dokunun küçük parçalara ayrılarak çıkarılmasını sağlar. Ancak, bu teknik doku yayılımı riskini artırabileceğinden tartışmalıdır.

a) Bıçaklı (Bladed) Power Morcellatorlar

Döner bıçaklarla dokuyu keserek morselasyon yapar. Avantajı hızlı ve etkili morselasyon sağlamasıdır. Dezavantajı ise parçalanmış dokuların intra-abdominal yayılma riski yüksek olmasıdır.

b) Bıçaksız (Bladeless) Power Morcellatorlar

Bipolar enerji kullanarak dokuyu parçalayan sistemlerdir. Avantajı teorik olarak daha az doku yayılımı sağlamasıdır. Fakat bıçaklı sistemlere kıyasla üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

3. Kapalı Sistem Morselasyon (Contained Morcellation)

FDA'nın 2014'teki uyarılarından sonra, kapalı sistem morselasyon teknikleri geliştirilmiştir. Geleneksel morselasyon, serbest ortamda gerçekleştirildiğinden, dokuların peritoneal boşluğa yayılması riski taşımaktadır. Bu riski önlemek amacıyla, kapalı sistem morselasyon teknikleri önerilmektedir.

Kapalı sistem morselasyon yöntemlerinde, doku özel bir torba içine alınarak morselasyon gerçekleştirilir. Bu yöntem, intra-abdominal kontaminasyonu önlemeyi amaçlar. Mini-laparotomi, tek port veya vajinal yol ile uygulanabilir.

Kapalı sistem morselasyon, intra-abdominal doku yayılımı riskini azaltmayı hedefleyen bir yöntem olup, geleneksel açık power morselasyonuna kıyasla daha güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntem, morselasyon sırasında dokunun bir containment torbası (endobag) içinde izole edilmesini sağlayarak malign hücre yayılımını en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

Kapalı sistem morselasyon için kullanılan endobag sistemleri zaman içinde gelişim göstermiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan sistemler arasında tek portlu (single-port) ve çoklu portlu (multiport) containment sistemleri bulunmaktadır. İki portlu (dual-port) ve üç portlu (multiport) containment torbaları, torba içindeki görüş alanını artırarak cerrahi süreci kolaylaştırmakta ve morselasyon sırasında kontrolü sağlamaktadır. Özellikle multiport sistemler, ek portlar aracılığıyla

teleskop veya diğer cerrahi aletlerin girişine olanak tanıyarak operasyonun etkinliğini artırmaktadır.

Containment torbalarının malzemesi ve tasarımı, intraoperatif güvenlik açısından kritik öneme sahiptir. Yeni nesil torbalar, yüksek dayanıklılığa sahip poliüretan bazlı malzemelerden üretilmekte olup, şeffaf yapıları sayesinde cerrahın dokuyu daha iyi görmesine ve manipüle etmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, torbaların delinme oranlarının cerrahi deneyimle azaldığı gösterilmiştir. Erken dönem çalışmalarda %6'ya varan delinme oranı rapor edilmişken, cerrahların deneyim kazanmasıyla bu oran sifıra kadar düşebilmektedir.

Kapalı sistem morselasyonun operasyon süresi üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Literatürde, containment torbalarının kullanımının cerrahi süreyi 7 ila 26.5 dakika arasında uzatabileceği belirtilmektedir. Ancak, total cerrahi sürenin açık morselasyon ile benzer ya da daha kısa olabileceği ifade edilmektedir. Bunun yanı sıra, containment sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen morselasyonun, komplikasyon oranlarını artırmadığı ve intraoperatif güvenliği sağladığı bildirilmiştir [32].

Bu veriler doğrultusunda, kapalı sistem morselasyonun minimal invaziv cerrahilerde doku yayılımını azaltmada etkili olduğu, ancak cerrahi sürede uzamaya neden olabileceği görülmektedir.

Komplikasyonlar ve Postoperatif Yönetim

Miyomektomi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, yapışıklık oluşumu ve uterin rüptür riski bulunmaktadır.

Kanama: İntraoperatif kanama kontrolü için hemostatik ajanlar ve sütür teknikleri uygulanabilir. Laparoskopik cerrahi sırasında intermitan vazopressin enjeksiyonu, kan kaybını azaltmada etkili bulunmuştur [28].

Yapışıklık Gelişimi: Abdominal miyomektomi sonrası pelvik yapışıklıklar sık görülür ve infertiliteye neden olabilir. Yeni çalışmalar, adhezyon önleyici bariyerlerin postoperatif fertilitiyi korumada etkili olabileceğini göstermektedir.

Uterin Rüptür: Özellikle derin intramural miyomların eksizyonu sonrasında gebelikte uterin rüptür riski artabilir. Son veriler, robotik miyomektominin uterus bütünlüğünü korumada daha avantajlı olabileceğini göstermektedir [33]. Büyük bir retrospektif çalışmada, laparoskopik miyomektomi sonrası gebeliklerde uterin rüptür oranının %0.6 olduğu bildirilmiştir [29]. Bu oran, abdominal miyomektomi sonrası bildirilen <1% oranlarıyla benzerdir. Çalışmada, uterus rüptürünün miyomun büyüklüğü, sayısı ve lokalizasyonu ile doğrudan ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak Miyomektomi, uterusun korunmasını gerektiren hastalarda yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür. Minimal invaziv tekniklerin gelişmesiyle birlikte postoperatif iyileşme süreçleri hızlanmış, ancak cerrahi planlama sırasında malignite riskinin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

FDA ve diğer otoritelerin güncel yönergelerine göre, laparoskopik ve robotik miyomektomi sırasında morselasyonun yalnızca kapalı sistemler içinde uygulanması önerilmektedir. Ayrıca, yeni çalışmaların ışığında yapışıklık önleyici bariyerler, intraoperatif kanama kontrol teknikleri ve adjuvan tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.3. Uterin Sarkomlar Tarihçe ve Genel bilgiler

2.3.1. Uterin Sarkomların Tarihçesi

İlk Tanımlamalar ve Patoloji Çalışmaları (1800'ler - 1900'ler)

Uterin sarkomların keşfi, 19. Yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır.

- **1840'lar: Johannes Müller**, uterin tümörlerin ilk histolojik sınıflamalarını yapmıştır. Ancak o dönemde mezenkimal kökenli tümörler tam olarak ayırt edilemiyordu [34].

- **1860'lar: Rudolf Virchow**, mezenkimal tümörlerin sınıflandırmasını yaparak sarkomları epiteliyal (karsinom) ve mezenkimal (sarkom) tümörler olarak ayırmıştır.

İlk vakalar ve klinik tanımlamalar;

- **1880'lerde**, uterin sarkomlar klinik olarak tanımlanmaya başlanmış ve ilk histopatolojik incelemeler gerçekleştirilmiştir.

- **1898'de**, ilk uterus sarkomu vakası, Avrupa'da bir patoloji dergisinde yayımlandı.

Uterin Sarkomların Sınıflandırılmasının Başlangıcı (1900'ler - 1950'ler)

1900'lerin başlarında, uterin sarkomlar mikroskop altında incelenerek farklı histolojik alt tiplere ayrılmaya başlandı.

- **1912: Kelly ve Cullen**, uterus tümörlerini fibroidler (miyomlar) ve sarkomlar olarak ikiye ayırdı.

- **1921: Mallory**, leiomyosarkom (LMS) ve endometriyal stromal sarkom (ESS) terimlerini ilk kez tanımladı [35].

- **1930'lar:** Mitotik aktivite ve hücrel atipi gibi kriterler ile leiomyosarkomlar daha net tanımlanmaya başlandı.

- **1940'lar:** Radyoterapi ve erken kemoterapi yaklaşımları uterin sarkomlar için ilk kez kullanılmaya başlandı. Ancak etkinliği oldukça düşüktü.

Modern Tanı ve Tedavi Yaklaşımlarının Gelişmesi (1950’ler - 2000’ler)

1950-1980: Uterin sarkomlar için ilk kapsamlı histopatolojik tanımlar yapıldı.

- **1950’ler:** Endometriyal stromal sarkom (ESS) alt tipleri tanımlandı.
- **1960’lar:** Sarkomlarda mitotik indeks ve hücrel nekrozun prognostik önemi gösterildi.
- **1970’ler:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk defa uterin sarkomları sınıflandırdı.
- **1980’ler:** Leiomyosarkomlar ile benign miyomların ayrımı için ilk kesin kriterler belirlendi [36].

Cerrahi ve sistemik tedavi alanındaki gelişmeler

- **1976:** Total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooforektomi (BSO), uterin sarkomlar için temel tedavi yöntemi olarak önerildi.
- **1980’ler:** Adjuvan radyoterapi ve kemoterapi (doksorubisin, ifosfamid gibi ajanlar) uterin sarkom tedavisinde kullanılmaya başlandı.
- **1990’lar:** Minimal invaziv cerrahi teknikleri gelişti, ancak morselasyon işleminin sarkom yayılımına neden olabileceği fark edildi.

2000’li Yılların Başları: Moleküler ve Genetik Araştırmaların Artışı

2000’li yılların başlarında, uterin sarkomların moleküler ve genetik yapıları üzerine yapılan araştırmalar hız kazandı. Bu çalışmalar, hastalığın patogenezi daha iyi anlamamıza ve yeni tanı yöntemleri geliştirmemize olanak sağladı.

- **Moleküler Genetik Bulgular:** Özellikle p53, RB1 ve ATRX gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonların uterin sarkomların gelişiminde rol oynadığı belirlendi. Bu genetik değişiklikler, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir.

2003: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması

2003 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), uterin sarkomların sınıflandırılmasında önemli değişiklikler yaptı. Bu yeni sınıflandırma, tümörlerin histopatolojik özelliklerine dayanarak daha spesifik alt gruplara ayrılmasını sağladı.

- **Yeni Alt Tipler:** Bu sınıflandırma ile birlikte, düşük ve yüksek dereceli endometriyal stromal sarkomlar gibi alt tipler tanımlandı. Ayrıca, farklılaşmamış uterin sarkom gibi daha agresif formlar da bu sınıflamada yer aldı.

2014: Morselasyon Tartışmaları ve FDA Uyarısı

2014 yılında, minimal invaziv cerrahi tekniklerinden biri olan morselasyon işleminin, fark edilmemiş uterin sarkomların yayılmasına neden olabileceği konusunda endişeler arttı. Bu durum, tıbbi camiada geniş yankı buldu ve çeşitli tartışmalara yol açtı.

- **FDA Uyarısı:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2014 yılında bir uyarı yayımlayarak, morselasyon işleminin uterin sarkom riski taşıyan hastalarda kullanılmaması gerektiğini belirtti. Bu uyarı, cerrahi uygulamalarda önemli değişikliklere neden oldu.

Kapsamlı bir derlemede, morselasyon tekniklerinin avantajları ve dezavantajları detaylı olarak ele alınmış, özellikle power morselasyonun istenmeyen malignite yayılımına yol açma riski vurgulanmıştır. Çalışmada, kapalı sistem morselasyonun riskleri büyük ölçüde azalttığı, ancak bu yöntemin de tamamen güvenli olmadığı ifade edilmiştir [37]. Tanigawa ve ark. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, skalpel morselasyon veya miyomektomi sonrası uterin sarkom tanısı alan hastalarda, peritoneal yayılımın sık görüldüğü ve rekürrens oranının %78 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir [38].

2020: WHO Sınıflandırmasının Güncellenmesi

2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, uterin sarkomların sınıflandırılmasını güncelleyerek, moleküler ve genetik bulguları da dikkate aldı. Bu güncelleme, tanı ve tedavi süreçlerinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesine olanak tanıdı.

- **Moleküler Belirteçler:** Yeni sınıflandırma, JAZF1-SUZ12 ve YWHAG-NUTM2 gibi füzyon genlerinin belirli uterin sarkom alt tiplerinde görüldüğünü ortaya koydu. Bu moleküler belirteçler, tanı süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır.

Günümüzde: Hedefe Yönelik Tedaviler ve İmmünoterapi Araştırmaları

Son yıllarda, uterin sarkomların tedavisinde hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi alanlarında önemli araştırmalar yapılmaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımlar, hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini artırmayı hedeflemektedir.

- **Hedefe Yönelik Tedaviler:** Pazopanib ve trabectedin gibi ajanlar, belirli uterin sarkom alt tiplerinde umut verici sonuçlar göstermiştir.

- **İmmünoterapi:** PD-1/PD-L1 inhibitörleri gibi immünoterapiler, bazı uterin sarkom hastalarında olumlu yanıtlar sağlamıştır.

2.3.2. Uterin Sarkomlar

Genel Bakış

Uterin sarkomlar, uterusu ait mezenkimal dokulardan kaynaklanan ve kadın genital sistemi malignitelerinin %1'inden daha azını oluşturan nadir görülen tümörlerdir [1]. Bu tümörler, tüm uterin kanserlerin yalnızca %3-7'sini teşkil eder ve sıklıkla agresif bir seyir izler [1, 39]. Hızlı büyüme, erken metastaz eğilimi ve tedaviye dirençli seyirleri nedeniyle kötü prognoza sahiptirler. Bu tümörler, benign uterin leiomyomalarla sıklıkla karıştırıldığından, preoperatif dönemde doğru tanı koymak oldukça güçtür [2]. Sarkomların nadirliği, preoperatif tanı zorlukları ve histopatolojik çeşitlilikleri, bu tümörlerin yönetimini karmaşık hale getirmektedir [39, 40]. Çoğu olgu, histerektomi veya miyomektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerle tesadüfen teşhis edilir [41].

Uterin sarkomlar genellikle histolojik özelliklerine ve hücresel kökenlerine göre sınıflandırılır. 2020 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması, uterin sarkomları dört ana alt gruba ayırır:

- **Leiomyosarkom (LMS):** En sık görülen alt tür olup, uterin sarkomların %60-70'ini oluşturur ve oldukça agresif bir klinik seyir izler [1, 39]. Alt sınıflarına da moleküler belirteçler ile ayrılabilenekte , örneğin Epiteloid Leiomyosarkom (LMS)'de PGR-NR4A3 füzyonu , Myxoid Leiomyosarkom'da PLAG1 füzyonu gibi alt sınıflara kadar ayırt etmek mümkündür [42].

- **Endometrial Stromal Sarkomlar (ESS):** LG-ESS , HG-ESS ve BCOR-genetik anormallikle ilişkili ESS olarak alt gruplara ayrılır.

- **Düşük Dereceli ESS (LG-ESS):** Hormonal tedaviye duyarlı, daha yavaş seyirli bir tümördür.

- **Yüksek Dereceli ESS (HG-ESS):** Agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür [1, 41]. BCOR-genetik anormallikleri ile ilişkilidir.

- **BCOR-genetik anormallikleri ile ilişkili ESS:** Yüksek proliferatif kapasiteye sahip yeni bir alt tip.

- **Farklılaşmamış Uterin Sarkom (UUS):** Çok agresif bir alt gruptur ve genellikle ileri evrede teşhis edilir [39]. SMARCA4 kaybı ile ilişkilidir.

- **Adenosarkom:** Malign stromal bileşen içeren ve nispeten daha düşük malignite potansiyeline sahip bir tümördür [39]. 2 alt grubu vardır;

- **Klasik adenosarkom:** Düşük malignite potansiyeline sahip.

- **Sarkomatoid komponent içeren adenosarkom:** Yüksek dereceli sarkom komponentleri içeren, daha kötü prognozlu.

- **Over Seks Korduna Benzer Uterin Tümörler (UTROSCT):** GREB1-NCOA1 füzyonu taşıyan yeni alt tipler içerir.

- **NTRK-Füzyon Sarkomları** TPM3-NTRK1, LMNA-NTRK1, TPR-NTRK1 füzyonları içeren nadir görülen alt grup.

Tablo 1 WHO 2020 Uterin Sarkom Alt Sınıflaması

Alt Tip	Görülme Sıklığı	Klinik Özellikler	Prognoz
Leiomyosarkom (LMS)	%60-70	Hızlı büyüme, kanama, kötü prognosis	Kötü
Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (LG-ESS)	%10-15	Hormon duyarlılığı, yavaş seyir	Orta
Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom (HG-ESS)	%5-10	Agresif tümör, erken metastaz	Kötü
Farklılaşmamış Uterin Sarkom (UUS)	%3-5	Çok agresif, ileri evrede teşhis edilir	Çok kötü
Adenosarkom (AS)	%5-7	Düşük malignite potansiyeli, genellikle iyi seyirli	İyi
Over Seks Korduna Benzer Uterin Tümörler (UTROSCT)	<%1	Seks hormonları ile ilişkili genetik anormallikler içerebilir. Nadir,	İyi
NTRK-Füzyon Sarkomları	<%1	NTRK1/NTRK3 füzyonları ile karakterize, TRK inhibitörlerine duyarlıdır.	Orta
MARCA4 Kaybı ile İlişkili Farklılaşmamış Sarkom	<%1	Çok agresif, belirgin immünolojik belirteçler taşır.	Çok Kötü

Epidemiyoloji

Uterin sarkomların yaşa uyarlanmış insidansı, yılda 100.000 kadın başına yaklaşık 2,8 vakadır. Bu tümörler genellikle 40 yaş üstü kadınlarda görülürken, ortalama tanı yaşı 60'tır , fakat literatürde 20'li yaşlarda tanı konulan hastalar da bulunmaktadır. Siyahi kadınlarda leiomyosarkom insidansı, beyaz kadınlara kıyasla iki kat daha yüksektir [39]. Yine çok sık görülen vakalar olmaması da sarkomların preoperatif dönemde doğru tanı konulmasını zorlaştıran faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Risk Faktörleri

- **Tamoksifen Kullanımı:** Tamoksifen kullanımının uterin sarkoma ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, özellikle uzun süreli kullanımlarda risk artmaktadır. Yapılan çalışmalar, Tamoksifen'in östrojen bağımsız mekanizmalarla DNA hasarına neden olabileceğini ve bunun endometriumda malign değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, Tamoksifen kullanan hastaların düzenli pelvik muayene ve TVUS ile takip edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, uterin sarkom gelişme riskini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [43].

5 yıldan uzun süre kullanımı uterin sarkom riskini %0.5-1 oranında artırabilir [2].

- **Pelvik Radyoterapi:** Önceki radyoterapi öyküsü, özellikle 10-15 yıl içinde sekonder sarkom gelişme riskini artırır.

Bir çalışmada, Ohio Eyalet Üniversitesi Kayıt Sistemi'nde 1940-1983 yılları arasında kayıtlı 1208 uterus korpusu malignitesi vakası incelenmiştir. Pelvik radyoterapi öyküsü olan 30 hastanın sekizi, daha önce pelvik malignite nedeniyle radyoterapi almış olup, bunlardan dördü ileri evre sarkom tanısı olarak ortalama 14 ay içinde hayatını kaybetmiştir. Bu oran, beklenen sarkom prevalansına kıyasla

artış göstermektedir. Buna karşılık, benign hastalıklar nedeniyle radyoterapi almış 22 hastanın 20'sinde endometriyal adenokarsinom gelişmiş olup, çoğu erken evrede (Evre I) teşhis edilmiştir ve prognozları nispeten daha iyi bulunmuştur. Çalışma, pelvik malignite nedeniyle radyoterapi alan hastalarda uterin sarkom gelişme riskinin arttığını ve bu hastaların genellikle ileri evrede, agresif tümörlerle başvurduğunu ortaya koymaktadır [44].

Genetik Faktörler

Bazı genetik durumlarda uterin sarkom görülme sıklığı artmış ve görülen vakalar daha genç yaşta ve daha kısa süreli olarak izlenmiştir. Bir çalışmada Retinoblastom hastalarında sekonder uterin leiomyosarkoma (ULMS) gelişme riskini incelemektedir. RB1 gen mutasyonunun ULMS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kalıtsal retinoblastoma hastalarının erken yaşta ULMS geliştirme riski taşıdığını göstermekte ve bu bireyler için uygun takip ve önleyici stratejilerin değerlendirilmesini önermektedir [45].

TP 53 mutasyonu ile tanımlanan Li-Fraumeni sendromunda da özellikle ULMS sıklığı artmıştır. Yine Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC) Sendromu , Werner sendromu ve Cowden sendromunda da riskin arttığı bildirilmiştir [46].

Uterin Sarkomların Klinik Bulguları

Uterin sarkomlar, uterusun nadir görülen malign neoplazmları olup tüm uterin malignitelerin yaklaşık %3-7'sini oluşturur [47]. Klinik belirtileri genellikle nonspesifik olup, tanı genellikle geç konulmaktadır. Bu tümörlerin klinik belirtileri, benign jinekolojik hastalıklarla benzerlik gösterebilir, bu da erken tanıya gecikmelere yol açabilir. Hastalar çoğunlukla anormal vajinal kanama, abdominopelvik kitle, pelvik ağrı ve uterus büyümesi gibi semptomlarla başvururlar.

- **Anormal Uterin Kanama:** Postmenopozal veya premenopozal anormal kanamalar en sık görülen semptomlardır. Norveç'te yapılan büyük bir çalışmada uterin sarkom hastalarının %31-46'sında postmenopozal kanama, %27-34'ünde premenopozal anormal uterin kanama görülmüştür [47].

- **Pelvik Ağrı ve Basınç:** Hastalar karın ağrısı veya pelvik basınç hissi yaşayabilir.

- **Abdominal Distansiyon:** Karında şişlik veya büyüme, büyük tümörlerin varlığını gösterebilir.

- **İdrar Semptomları:** Mesane basısına bağlı olarak sık idrara çıkma veya idrar yaparken zorlanma gelişebilir.

- **Asemptomatik Olgular:** Bazı hastalar hiçbir belirti göstermez ve tanı rastlantısal olarak konur.

Bu klinik belirtiler tümör spesifik bulgular olmadığından benign jinekolojik hastalıklardan bu kısmı ile ayırım yapmak zordur ve diğer preop tanı yöntemleri ile şüphelenilen vakalarda dikkatli davranmak gerekmektedir.

Muayene ve Görüntüleme Bulguları

- **Fizik Muayene:** Uterusun büyümüş olması veya anormal bir kitle tespit edilmesi mümkündür.

- **Transvajinal Ultrason:** Sarkomlar genellikle düzensiz sınırlara sahip, nekroz alanları içeren kitleler olarak görülür.

- **Renkli Doppler Ultrasonografi:** Düşük rezistanslı vaskülarizasyon ve yüksek sistolik akım hızları maligniteyi düşündürebilir. USG de özellikle şüphelenilen olgularda MRI veya örneklemeye bir sonraki adım olarak benimsenebilir.

• **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Miyometriumda heterojen kitle, nekroz alanları ve düzensiz damarlanma gibi bulgular sarkoma işaret edebilir.

Tablo 2 Uterin Kitlelerin Karakterizasyonu İçin 1.5T ve 3.0T MRI Protokolü

SEKANS	AÇIKLAMA
Sagittal T2WI (Yağ Baskılamasız)	Kesit Kalınlığı: ≤ 4 mm
Aksiyel T2WI (Yağ Baskılamasız)	Kesit Kalınlığı: ≤ 3 mm
Aksiyel T1WI (Faz İçi ve Faz Dışı Görüntüleme)	Kesit Kalınlığı: ≤ 4 mm
Aksiyel DWI (Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme)	T2WI ile aynı düzlemde çekilir. Kesit Kalınlığı: ≤ 4 mm b değeri: 0–50 ve 1000 s/mm ² veya daha yüksek
Kontrast Öncesi ve Sonrası 3D T1WI (Yağ Baskılamalı)	Kontrast Öncesi: Çekim yapılır. Kontrast Sonrası: Enjeksiyondan 30–40 saniye sonra çekilir. Gecikmeli Görüntüleme: 3 dakikaya kadar gecikmeli çekimler alınır. Kesit Kalınlığı: ≤ 3 mm

- **Pozitron Emüsyon Tomografi (PET-CT) :** Tanısal yöntemler uterin sarkomların preoperatif değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Son çalışmalar, özellikle PET/CT'nin uterin sarkomların erken teşhisinde ve evrelemesinde yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlayabileceğini göstermektedir [48].

Laboratuvar Bulguları

1. Hematolojik Parametreler;

Hematolojik incelemeler, sistemik inflamatuvar yanıt ve tümör yükü hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Sarkomlu hastalarda anemi, inflamasyon ve koagülasyon bozuklukları yaygın olarak görülmektedir.

- **Hemoglobin (HGB):** Uterin sarkomlarda normositik veya mikrositik anemi sık görülmektedir. Anemi, tümör yüküne bağlı olarak kemik iliği baskılanması, kronik inflamasyon veya kan kaybı ile ilişkilendirilebilir.

- **Lökosit (WBC): Lökositoz,** ilerlemiş evre sarkomlarda veya tümör kaynaklı inflamatuvar yanıt nedeniyle gözlenebilir. Ayrıca, bazı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLR) artışı kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

- **Trombosit (PLT):** Yüksek trombosit seviyeleri (trombositoz), özellikle metastatik veya yüksek dereceli sarkomlarda yaygın olarak rapor edilmiştir. Trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamatuvar indeks (SII) gibi parametreler, hastalığın ilerleyişini değerlendirmede kullanılabilir.

- **Systemic Immune-Inflammation Index (SII):** SII, (trombosit x nötrofil) / lenfosit formülü ile hesaplanan bir sistemik inflamasyon indeksidir. Daha yüksek SII değerleri, tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtın arttığını ve immün sistemin baskılandığını göstermektedir.

Literatürde, uterin sarkomlu hastaların SII değerlerinin, benign uterin leiomyomlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, SII'nin sarkomların preoperatif tanısında yardımcı bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Artmış SII seviyelerinin, artmış tümör yükü, lenfosit aracılı immün yanıtın baskılanması ve sistemik inflamasyonun tümör progresyonunu desteklemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

- **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR):** NLR, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanır. Nötrofiller, tümör mikroçevresinde pro-inflamatuar sitokinleri salgılayarak tümör büyümesini desteklerken, lenfositler hücrel immün yanıtın temel bileşenlerinden biri olarak antitümöral savunmada rol almaktadır.

Yüksek NLR seviyeleri, sarkomlarda immün kaçış mekanizmalarının aktive olduğu ve inflammatuar yanıtın baskın hale geldiğini destekleyen bulgular arasındadır. Bu nedenle, preoperatif dönemde yüksek NLR seviyelerinin belirlenmesi, olası sarkom varlığına işaret edebilir ve cerrahi planlamada rehberlik edebilir.

- **Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) :** PLR, trombosit sayısının lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanır ve sistemik inflammatuar yanıtı yansıtan önemli biyomarkerlardan biridir. Trombositlerin tümör mikroçevresinde büyüme faktörlerini salgılayarak anjiyogenezi ve metastatik süreci desteklediği bilinmektedir. Lenfositlerin ise anti-tümöral immün yanıtın temel hücreleri olduğu düşünüldüğünde, yüksek PLR seviyeleri, immün baskılanma ve inflammatuar yükün artışıyla ilişkilendirilmektedir.

Çeşitli retrospektif analizlerde, uterin sarkom hastalarında PLR'nin belirgin şekilde yüksek olduğu, bu durumun tümör agresifitesi ve kötü prognostik faktörlerle korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, PLR'nin uterin sarkomların erken tanısında yardımcı olabileceği ve malign-benign ayrımında kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olduğu öne sürülmektedir.

SII, NLR ve PLR gibi inflammatuar indeksler, malignite tanısı ve prognozu açısından yüksek prediktif değere sahip parametrelerdir. Ancak, bu belirteçler için farklı çalışmalarda değişen kesim noktaları bildirildiğinden, mutlak bir eşik değer belirlemek yerine, artış veya azalış yönündeki değişimlerin yorumlanması daha anlamlı bir yaklaşımdır.

- Artan SII, NLR ve PLR seviyeleri, agresif hastalık seyri ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

- Düşen SII, NLR ve PLR seviyeleri ise, tümör progresyonunun yavaşladığını ve immün yanıtın daha aktif hale geldiğini gösterebilir.

- Bu biyobelirteçlerin preoperatif ve postoperatif değişimlerinin değerlendirilmesi, malign hastaların takibinde klinik fayda sağlayabilir.

Bu nedenle, SII, NLR ve PLR'nin klinik kullanımı için geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, mevcut veriler ışığında, bu inflamatuvar indekslerin malignite şüphesi taşıyan hastaların belirlenmesinde ve hastalığın ilerleyişinin öngörülmesinde yardımcı biyomarkerlar olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

2. Biyokimyasal Belirteçler;

Biyokimyasal belirteçler, tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini ve nekrotik süreçlerin varlığını değerlendirmek için önemlidir.

- **Laktat Dehidrojenaz (LDH):** LDH yüksekliği, yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerde sıkça görülmektedir. LDH düzeyi artışı, kötü prognoz ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir.

- **C-Reaktif Protein (CRP):** Yüksek CRP seviyeleri, özellikle metastatik sarkomlarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. CRP yüksekliği, düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir.

- **Fibrinojen:** Hiperfibrinojenemi, kötü prognoz göstergesi olabilecek sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır.

3. Tümör Belirteçleri;

Bazı tümör belirteçleri uterin sarkomların tanı ve takibinde yardımcı olabilir. Ancak, uterin sarkomlar için spesifik bir tümör belirteci bulunmamaktadır ve mevcut belirteçler genellikle destekleyici bilgiler sağlamaktadır.

- **CA-125:** Özellikle endometrial stromal sarkom gibi tümörlerde artış gösterebilir. Bununla birlikte, over ve endometrium kanserlerinde daha yaygın kullanıldığı için özgüllüğü düşüktür.

- **Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG):** Trofoblastik tümörlerde ve bazı yüksek dereceli sarkom alt tiplerinde yükselebilir. Ancak uterin sarkomlarda rutin bir belirteç olarak kullanılmamaktadır.

4. İmmünohistokimya:

Sarkomların nadirliği ve tanıda postoperatif dönemde de ayrımının da daha net yapılabilmesi için immünohistokimyasal belirteçlerden faydalanılmaktadır. Bu yönde kullanılan biyobelirteçler , bunların nasıl kullanıldığı ve hangi alt gruba spesifik , hangi belirteçlerin olduğu aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir.

Tablo 3 İmmünohistokimyasal belirteçler:

Tümör Türü	İlgili Biyobelirteçler
Düz kas tümörleri (LMS, STUMP)	Desmin, h-caldesmon, smooth muscle actin
FH eksikliği olan tümörler	FH, 2SC
STUMP (Belirsiz Malignite Potansiyeli Olan Düz Kas Tümörü)	ATRX, RB, PTEN, p53, DAXX, MTAP, MDM2
Rhabdomyosarkom	Desmin, myogenin, MyoD1
İnflamatuar Myofibroblastik Tümör (IMT)	ALK, ROS1
Endometrial Stromal Sarkomlar (ESS)	CD10, IFITM1, Cyclin D1, BCOR, ER, PR
SMARC eksikliği olan tümörler	SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM), SMARCB1 (INI1), MMR (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2)
PEComa (Perivasküler Epitelial Hücre Tümörü)	HMB45, Melan A, Cathepsin K, TFE3
Fibrosarkom	Pan-TRK, CD34, S100
Soliter Fibröz Tümör	STAT6, CD34
Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)	c-KIT, DOG1
Kompleks Genomik Sarkomlar (LMS, UUS)	p53 (genellikle anormal ekspresyon)
Basit Genomik Sarkomlar (LG-ESS, HG-ESS, NTRK vb.)	p53 (genellikle wild-type)
Overian Seks Korduna Benzer Uterin Tümörler	Calretinin, Inhibin

Tablo 4 Önerilen moleküler testler ve kullanımları:

Test türü	Amaç
FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)	Gen füzyonlarını belirleme
DNA Sekanslama	LMS için yaygın mutasyonları tespit etme (TP53, RB1, ESR1, TSC2)
RNA Sekanslama	ESS'de BCOR, JAZF1-BCOR, JAZF1-BCORL1, YWHAE füzyonlarını belirleme
Array-ComparativeGenomic Hybridization (Array-CGH)	STUMP ve kompleks genomik tümörlerin değerlendirilmesi

Öne çıkan genomik biyobelirteçler:

- **LG-ESS** → JAZF1-BCOR, JAZF1-BCORL1, YWHAE füzyonları.
- **HG-ESS** → BCOR, BCORL1, YWHAE mutasyonları.
- **LMS** → TP53, RB1, ESR1 mutasyonları.
- **PEComa** → TSC1/TSC2 mutasyonları ve mTOR inhibitörlerine duyarlı alt gruptur.
- **NTRK Füzyonlu Sarkom** → NTRK1 veya NTRK3 füzyonu bu grup da TRK inhibitörlerine duyarlıdır.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Uterin sarkomların tanısı, histopatolojik inceleme ile kesinleşse de, preoperatif dönemde klinik ve radyolojik değerlendirme sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Tanı için kullanılan yöntemlerin sensitivite ve spesifisite oranları

değişkenlik göstermektedir ve bu nedenle birden fazla tanı yöntemi kombine olarak değerlendirilmelidir.

•**Transmural Biyopsi:** Uterin sarkomların histopatolojik değerlendirilmesinde preoperatif örnekleme yöntemleri arasında öne çıkan bir tekniktir. Bu yöntem, endometrial biyopsi veya dilatasyon & küretaj (D&C) ile sınırlı kalmayan, tümör dokusunun daha derin myometriyal invazyonunu içerecek şekilde örnekleme yapmasını sağlar.

• **Endometrial Biyopsi:** Uterin sarkomların tanısında sensitivitesi düşüktür ve genellikle yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Sarkomların myometriyumdan köken alması nedeniyle endometrial biyopsi, sadece yüzeysel tabakadan örnekleme yaparak tümörün derin yapılarla ilişkisini değerlendirmekte yetersiz kalabilir. Özellikle düşük dereceli leiomyosarkomlarda tanısal doğruluk oranı düşüktür ve tek başına güvenilir bir yöntem değildir.

• **Dilatasyon ve Küretaj (D&C):** Endometrial biyopsiye kıyasla daha geniş doku örnekleme sağlasa da tanısal değeri sınırlıdır. D&C, sadece endometrial kaviteye uzanan tümöral lezyonları değerlendirebildiği için, myometriyal invazyonu olan lezyonları saptamada yetersiz olabilir. Özellikle yüksek dereceli sarkomların tanısında, cerrahi eksizyon sonrası yapılan histopatolojik incelemeye kıyasla duyarlılığı düşüktür.

•**Transabdominal Biyopsi:** Perkütan veya ultrason/BT eşliğinde gerçekleştirilen transabdominal biyopsi, myometriyumdan doğrudan doku alınmasını sağlasa da, malign hücrelerin peritoneal boşluğa yayılma riski taşıdığı için sınırlı kullanıma sahiptir.

Tedavi

Hastaların %60'ı evre I, %16'sı evre II-III ve %22'si evre IV'te teşhis edilir. Evreleme genellikle cerrahi eksplorasyon ve patolojik değerlendirme ile yapılır. Çoğu sarkom, histerektomi veya miyomektomi sonrası postoperatif histopatolojik inceleme sırasında teşhis edilir. Preoperatif dönemde maligniteyi tanımlamak çoğu

zaman zordur [2, 41]. Bu yüzden sonraki dönemde hastalıkların tanı ve tedavisinde yol alabilmek adına mevcut hastalarda veri tabanı tutulması ve verilerin güvenilir şekilde saklanması planlanması yapılmalıdır.

Sarkomların temel tedavisinin cerrahi olması ve hiçbir görüntüleme yöntemi preoperatif olarak sarkomu kesin olarak dışlayamamasından dolayı cerrahi yöntemin seççimi ve/veya kullanılacak morselasyon yöntemlerinin preoperatif planlama esnasında düşünülüp ona göre karar verilmesi esastır [49]. Cerrahi olarak FIGO ya göre evreleme yapılır [50].



Tablo 5 Uterin Sarkomların FİGO Evrelemesi

Uterin sarkomlar için FİGO evrelemesi	
LMS ve ESS'ler	
I	Tümör uterus ile sınırlıdır.
IA	5 cm'den küçük
IB	5 cm'den büyük
II	Tümör pelvise yayılmıştır.
IIA	Adneksiyal tutulum
IIB	Ekstrauterin pelvik dokulara yayılım
III	Tümör abdominal dokuları invaze etmiştir.
IIIA	Tek bir bölge
IIIB	Birden fazla bölge
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazı
IVA	Tümör mesane ve/veya rektuma invazyon göstermiştir.
IVB	Uzak metastazlar
Adenosarkomlar	
I	Tümör uterus ile sınırlıdır.
IA	Endometriyum ile sınırlı, miyometriyal invazyon yok
IB	Miyometriyum invazyonu yarıdan az
IC	Miyometriyum invazyonu yarıdan fazla
II	Tümör pelvise yayılmıştır.
IIA	Adneksiyal tutulum
IIB	Ekstrauterin pelvik dokulara yayılım

III	Tümör abdominal dokuları invaze etmiştir.
IIIA	Tek bir bölge
IIIB	Birden fazla bölge
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazı
IVA	Tümör mesane ve/veya rektuma invazyon göstermiştir.
IVB	Uzak metastazlar
Karsinosarkomlar	Karsinosarkomlar, endometriyum kanserleri gibi evrelendirilmelidir.

Erken Evre (FIGO I ve II)

Cerrahi, erken evre uterin sarkomun temel tedavisidir. Preoperatif görüntüleme ve biyopsi, erken evre uterin sarkom tanısına yardımcı olabilir. Eğer sarkom uterusu sınırlıysa, total histerektomi altın standart tedavi yöntemidir [51, 52]. Bilateral salpingo-ooferektomi, genellikle postmenopozal kadınlarda uygulanır, ancak premenopozal hastalarda bireyselleştirilmiş kararlar alınmalıdır.

Düşük dereceli endometrial stromal sarkom (LG-ESS) veya östrojen reseptörü pozitif uterin sarkomu olan hastalarda, overlerin korunması nüks oranını artırabilir, ancak genel sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi yoktur [53-55]. Bu nedenle, genç hastalarda over korunmasının avantajları, hastalığın nüks etme riskiyle dikkatlice karşılaştırılmalıdır.

Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazları kötü prognostik faktörlerdir, ancak uterusu sınırlı uterin sarkomlarda nadir görülür [56, 57]. Sistemik pelvik ve para-aortik lenfadenektominin sağkalım üzerinde olumlu etkisi gösterilmemiştir [51, 52, 58]. Bu nedenle, uterusu sınırlı uterin sarkomlarda sistemik lenfadenektomi önerilmemektedir [59, 60]. Ancak, metastaz açısından şüpheli lenf nodları cerrahi sırasında çıkarılmalıdır. Lenfadenektomi, uterin

sarkomu olan hastalarda prognostik veya terapötik açıdan belirgin bir fayda sağlamamaktadır [61].

İleri Evre (FIGO III ve IV)

Evre III uterin sarkomun tüm histolojik alt tiplerinde standart tedavi, tüm makroskopik hastalığın cerrahi olarak tamamen çıkarılmasıdır. Over kanseri cerrahisinde olduğu gibi, başlangıç cerrahisi sonrası geride kalan tümör hacmi, sağkalım için en önemli prognostik faktörlerden biridir [62, 63].

Bu cerrahi yöntemler ; total histerektomi , bilateral salpingo-ooforektomi , debulking , büyük veya şüpheli lenf nodlarının çıkarılması , küçük veya kalın bağırsak rezeksiyonu, splenektomi gibi organ rezeksiyonları gibi başlıklarda toplanır [64].

İleri evre hastalığı olan hastalar, uterusu sınırlı hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek lenf nodu metastaz oranına sahiptir [65, 66]. Lenfadenektomi yalnızca intraoperatif olarak belirgin şekilde büyümüş lenf nodları varsa yapılmalıdır [57].

Eğer LG-ESS’li bir hastada tam tümör rezeksiyonu beklenmiyorsa, cerrahi öncesinde endokrin tedavi düşünülebilir [67]. Bu hastalarda, yanıt değerlendirmesi 3 ay sonra yapılmalı ve cerrahi rezeksiyondan fayda görebilecek iyi yanıt veren hastalar belirlenmelidir [64].

Minimal invaziv cerrahi teknikler, uterusun rüptürüne ve sarkom hücrelerinin abdominal kaviteye yayılmasına neden olabilir. Bu durum, basit bir histerektomi sırasında bile %0.27 oranında görülebilmektedir [68]. Ayrıca, laparoskopik veya robotik cerrahi esnasında morselasyon uygulanması, rekürrens riskini artırabilir ve sağkalımı olumsuz etkileyebilir [69]. Bu nedenle, yalnızca uterus bütünlüğü korunabiliyorsa minimal invaziv teknikler tercih edilmelidir [70].

Histeroskopinin uterin sarkomların prognozu üzerindeki etkisi (özellikle endometrial stromal sarkomlar - ESS açısından) konusunda kesin veriler bulunmamaktadır [71]. Ancak, intraperitoneal doku parçalanması veya

morselasyonun prognozu kötüleştirdiği bilinmektedir ve bu tür işlemlerden kaçınılmalıdır [72].

Literatürde morselasyonun uterin sarkomların yönetimine etkisi farklı oranlarla bildirilmiştir. Almanya Sarkom Kayıt Sistemi'nin prospektif analizine göre, histerektomi yapılan sarkom hastalarının %11.4'ünde morselasyon uygulanmıştır [73]. Çeşitli çalışmalarda, okült sarkomların morselasyonu daha kötü prognoz ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir [25, 74]. Şu ana kadar jinekolojide elektromekanik morselasyon sistemlerinin etkinliğini değerlendiren yüksek kaliteli veriler bulunmamaktadır [75]. En geniş çalışmalardan biri olan 76 hastalık çok merkezli prospektif çalışma, histerektomi veya miyomektomi sonrası kapalı morselasyon sistemlerinin kullanımını değerlendirmiştir [76]. Bu çalışmada, doku veya boya dökülmesi %9.2 oranında rapor edilmiştir, ancak tüm olgularda kullanılan koruyucu kese sağlam kalmıştır.

Hiçbir görüntüleme yöntemi preoperatif olarak sarkomu kesin olarak dışlayamamaktadır ve klinik pratiğe uygulanabilir standart bir preoperatif skorlama sistemi bulunmamaktadır [49]. Eğer risk faktörleri belirlenirse, morselasyon kesinlikle kaçınılmalıdır.

Eğer morselasyon sırasında okült bir sarkom olduğu fark edilirse, hasta tekrar klinik olarak değerlendirilip , toraks , abdomen ve pelvik BT (Bilgisayarlı tomografi) ile görüntülenip gereklilik halinde önceki cerrahinin şekline göre tamamlayıcı cerrahi planlanır [77]. Ancak, bu yaklaşımın genel sağkalım üzerindeki etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Eğer morselasyon sonrası makroskopik rezidüel hastalık tespit edilirse, neoadjuvan kemoterapi yüksek riskli olgularda değerlendirilebilir. Bu cerrahi yaklaşımlar, erken evre (FIGO I-II), ileri evre (FIGO III-IV) ve rekürren hastalık yönetiminde farklı protokoller çerçevesinde ele alınmaktadır. Özellikle, sistemik tedavi seçenekleri ile kombine edilen cerrahi stratejiler hastanın genel sağkalımını etkileyebilir.

Bunun yanında yine hastaya cerrahiye ooferektominin eşlik edip etmeyeceğinin belirlenmesi ve uterus korunmasının istenmesi gibi durumlarda kişiye özel seçimler hasta ile paylaşılarak planlanabilir.

Uterin Sarkomlarda Takip ve Sağkalım

Uterin sarkomların yönetiminde takip protokolleri, hastalığın seyri ve nükslerin erken dönemde tespit edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, lokalize hastalığı cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda en uygun takip yöntemlerine dair literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle, hasta bazlı bir yaklaşım benimsenmeli ve takip süreci hastanın aldığı tedaviye, tümör histolojisine ve klinik risk faktörlerine göre bireyselleştirilmelidir.

Tümör derecesi, nüks riskini ve nüks gelişme süresini doğrudan etkilemektedir. Yüksek dereceli tümörlerde nüks genellikle ilk 2-3 yıl içinde ortaya çıkarken, düşük dereceli tümörlerde daha geç dönemde görülebilmektedir. Uterin sarkomlarda en sık metastaz bölgesi akciğerler olup, nükslerin tespiti için görüntüleme yöntemleri büyük önem arz etmektedir. Pelvik nükslerin saptanmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve visseral metastazların tespitinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı, nükslerin erken teşhisinde diğer yöntemlere kıyasla daha etkin olabilir.

Kesin bir takip protokolü olmamakla birlikte, mevcut kılavuzlar doğrultusunda önerilen takip stratejileri şu şekildedir:

- **Öykü ve fizik muayene:** İlk 3 yıl boyunca her 3-4 ayda bir, ardından 6-12 ayda bir. Düşük dereceli sarkomalarda ilk 3-5 yıl boyunca 4-6 ayda bir, sonrasında ise yıllık takip önerilmektedir.

- Görüntüleme takibi:

- Toraks/abdominal/pelvik BT:

- Yüksek dereceli hastalarda: İlk 3 yıl boyunca her 3-4 ayda bir, ardından 4-6 ayda bir ve beşinci yıldan sonra yıllık takip önerilmektedir.

- Düşük dereceli hastalarda: İlk 3 yıl boyunca 4-6 ayda bir, ardından yıllık takip yapılmalıdır.

- **Alternatif olarak:** Pelvik/abdominal MRG ve toraks BT kullanılabilir.

- **Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT):** Rutin kullanım önerilmemekle birlikte, klinik olarak şüpheli durumlarda ek bilgi sağlayabilir.

Düşük dereceli tümörlerde geç dönem nüksler sık görülebildiğinden, uzun süreli takip önerilmektedir. Takip sürecinde hastalar, nüksü düşündürebilecek semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve herhangi bir şüpheli durumda tıbbi yardım almaları gerektiği vurgulanmalıdır.

Sağkalım Yönetimi ve Geç Dönem Etkiler

Uterin sarkomlar nedeniyle tedavi edilen hastaların uzun vadeli sağkalım yönetimi, yalnızca hastalığın tekrarlama riskini değil, aynı zamanda tedaviye bağlı geç dönem toksisiteleri de içermelidir. Özellikle, antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda kardiyak toksisite riski bulunduğundan, bu hastalarda düzenli kardiyak izlem yapılması gerekmektedir. Ayrıca, radyoterapi uygulanmış hastalarda ikincil maligniteler açısından da dikkatli olunmalıdır.

Östrojen üretimi devam eden premenopozal hastalar, hormonal stimülasyonun hastalık progresyonuna etkisi göz önünde bulundurularak uzun vadeli olarak takip edilmelidir. Hormon replasman tedavisi (HRT) konusunda uterin sarkom alt tiplerine göre farklı yaklaşımlar önerilmektedir:

- **Düşük dereceli endometriyal stromal sarkom (LG-ESS):** HRT hastalığın nüks riskini artırabileceğinden önerilmemektedir. Ancak, menopoz semptomları kontrol edilemeyen ve yaşam kalitesi ciddi derecede etkilenen hastalarda bireysel bazda değerlendirilerek uygulanabilir.

- **Yüksek dereceli endometriyal stromal sarkom (HG-ESS) ve diğer uterin sarkomlar:** HRT, hasta ile bireysel olarak tartışılarak karar verilmelidir.

- **Leiomyosarkom (LMS):** Östrojen/progesteron reseptörü negatif tümörlerde HRT kullanılabilir. Ancak, reseptör pozitif LMS vakalarında HRT'nin güvenilirliği net olmadığından bireysel bazda değerlendirilmesi önerilmektedir.

Özellikle düşük dereceli sarkomlarda uzun süreli sağkalım olasılığı yüksek olduğundan, takip sürecinde hastaların genel sağlık durumlarının korunmasına yönelik önlemler alınmalıdır. Bu kapsamda, kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi, kardiyak toksisite izlenmesi ve hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik önleyici yaklaşımlar benimsenmelidir.

Sistemik Tedaviler ve Yeni Nesil Tedavi , Tanı Modelleri

Uterin sarkomların sistemik tedavisinde geleneksel kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ancak, bu tümörlerin nadir olması nedeniyle, mevcut sistemik tedavilerin etkinliği hakkında yüksek düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılan kemoterapi ajanları, immünoterapi stratejileri ve yeni nesil tedavi ve takip modelleri aşağıda özetlenmiştir.

Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi, özellikle yüksek dereceli uterin sarkomlarda (HG-ESS, LMS, UUS) standart bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. En sık kullanılan ajanlar doksorubisin, ifosfamid, gemcitabin ve dosetaksel kombinasyonlarıdır. Doksorubisin + ifosfamid kombinasyonu, yüksek dereceli sarkomlar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilirken, gemcitabin + dosetaksel kombinasyonu özellikle doxorubisin kullanamayan hastalarda bir alternatif olarak önerilmektedir [78].

Bununla birlikte, adjuvan kemoterapinin evre I LMS hastalarında sağkalımı artırmadığı gösterilmiştir ve bu nedenle standart tedavi olarak önerilmemektedir [79].

İmmünoterapi

Uterin sarkomlarda immünoterapinin rolü hala araştırma aşamasında olmakla birlikte, PD-1/PD-L1 inhibitörleri ve CTLA-4 antagonistleri gibi immün kontrol noktası inhibitörlerinin bazı alt tiplerde etkili olabileceği düşünülmektedir

[80]. Özellikle mikrosatellit instabilitesi (MSI) yüksek veya yüksek tümör mutasyon yükü (TMB) taşıyan olgularda pembrolizumab (anti-PD-1) ve nivolumab/ipilimumab kombinasyonu ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir [81]. Ancak, uterin sarkomların büyük çoğunluğu immünolojik olarak soğuk tümörlerdir ve bağışıklık sisteminden kaçınma mekanizmaları nedeniyle immünoterapiden sınırlı fayda görmektedir [4].

Moleküler Temelli İlaçlar

Gelişen moleküler analiz teknikleri, uterin sarkomların genetik profillerine dayalı yeni nesil tedavilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

- **CDK4/6 İnhibitörleri:** **Palbosiklib ve ribosiklib** gibi CDK4/6 inhibitörleri, hormon reseptörü pozitif uterin sarkomlarda hücre döngüsünü durdurma potansiyeline sahiptir [82].

- **PI3K/AKT/mTOR Yolağı İnhibitörleri:** **Everolimus ve sirolimus**, özellikle **PEComa** alt tipinde etkili bulunmuş ve FDA tarafından bu endikasyon için onaylanmıştır [83].

- **NTRK Füzyon İnhibitörleri:** **Larotrectinib ve entrectinib**, NTRK füzyonu taşıyan sarkomlarda yüksek yanıt oranlarına sahiptir ve uterin sarkomlarda kullanım potansiyeli taşımaktadır [84].

Yeni Tanı ve Takip Modelleri

- **Sıvı Biyopsi ve Dolaşımdaki Tümör DNA'sı (ctDNA):** Uterin sarkomlarda dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) ve tümör mutasyon yükünün takibi, tedaviye yanıtın daha hızlı ve non-invaziv şekilde değerlendirilmesine imkan sağlayabilir [85].

- **Yapay Zeka ve Görüntüleme Modelleri:** MRI ve PET-CT gibi ileri görüntüleme yöntemleriyle yapay zeka tabanlı analizler, preoperatif tanıda sarkom-miyom ayrımını daha hassas hale getirme potansiyeline sahiptir [86].

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, retrospektif, kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. 2014-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde, benign endikasyonlarla histerektomi veya miyomektomi yapılan hastalarda okült uterin sarkom sıklığını belirlemeyi amaçlamaktadır. Çalışmada toplam 3952 adet histerektomi ve 1087 adet miyomektomi vakası retrospektif olarak taranmış ve preoperatif dönemde malignite tanısı almış hastalar ile postoperatif histopatolojik incelemede uterin sarkom dışında bir malignite tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya yalnızca benign tanı ile cerrahi uygulanan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmada, uterin sarkom hastalarından elde edilen verilerin karşılaştırmalı analizini yapabilmek için uygun bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu, benign endikasyonlarla histerektomi veya miyomektomi yapılmış, postoperatif histopatolojik incelemede malignite saptanmamış hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubunun belirlenmesi sırasında, sarkom grubuyla yaş, menopoz durumu ve genel klinik özellikler açısından benzerlik göstermesine özen gösterilmiş ve olası karıştırıcı değişkenlerin etkisini en aza indirmek hedeflenmiştir.

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama

Araştırmaya dahil edilen hastalar, MİAMED hasta kayıt sistemi ve hastane arşivlerindeki hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre belirlenmiştir:

Dahil Edilme Kriterleri:

- 2014-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde histerektomi veya miyomektomi geçiren hastalar
- Benign endikasyonlarla ameliyat edilen hastalar

- Postoperatif histopatolojik incelemesi tamamlanmış ve kayıtları eksiksiz hastalar

Dışlanma Kriterleri:

- Primer malignite tanısı ile cerrahi uygulanan hastalar
- Cerrahi sonrası malignite tanısı konulan ve ek onkolojik tedavi gerektiren vakalar
- Eksik veya yetersiz hasta dosyası bulunanlar

3.3. Değerlendirilen Değişkenler

Çalışmada incelenen değişkenler şunlardır:

- **Demografik Veriler:** Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoz durumu, gravida, parite, sezaryen öyküsü, aile öyküsü
- **Klinik Parametreler:** Semptomlar (anormal uterin kanama, pelvik ağrı vb.), aile öyküsü
- **Cerrahi Bulgular:** Uterus ağırlığı, miyom sayısı ve yerleşimi
- **Laboratuvar Verileri:** Monosit, Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)
- **Histopatolojik Bulgular:** Postoperatif patoloji raporları istatistiksel analizde değerlendirilmiş olup, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS Statistics programı kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen değişkenler için farklı istatistiksel testler uygulanmıştır:

- **Bağımsız Grup T Testi:** Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farklarını karşılaştırmak için kullanılmıştır (örneğin yaş, VKİ, uterus ağırlığı).

- **Mann-Whitney U Testi:** Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki farkını değerlendirmek için uygulanmıştır (örneğin bazı biyokimyasal parametreler).

- **Ki-Kare (χ^2) Testi:** Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri analiz etmek için kullanılmıştır (örneğin menopoz durumu, aile öyküsü, doğum şekilleri ve semptomlar).

- **Fisher'in Kesin Testi:** Hücre frekanslarının 5'ten küçük olduğu durumlarda, kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri analiz etmek amacıyla kullanılmıştır. Özellikle semptom dağılımlarının incelendiği analizlerde uygulanmıştır.

- **ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi:** Monosit, SII ve PLR gibi değişkenler için kesim değerlerini (cut-off values) belirlemek amacıyla uygulanmıştır. ROC eğrisi altındaki alan (AUC) hesaplanmış ve değişkenlerin duyarlılık (% Sensitivite) ve özgüllük (% Spesifite) değerleri belirlenmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilen toplam 5039 hastanın 1087'sine myomektomi, 3952'sine ise benign endikasyonlarla histerektomi uygulanmıştır.

Myomektomi yapılan hastaların %13.8'i (150 hasta) laparoskopik, %2.1'i (23 hasta) vajinal, %21.3'ü (232 hasta) histeroskopik ve %62.8'i (682 hasta) laparotomi ile opere edilmiştir. Myomektomi sonrası postoperatif patoloji değerlendirmesinde 2 hastada sarkom tespit edilmiş olup, bu gruptaki sarkom prevalansı %0.18 olarak hesaplanmıştır.

Histerektomi uygulanan 3952 hastanın %29.2'si (1152 hasta) laparoskopik, %12'si (476 hasta) vajinal ve %58.8'i (2324 hasta) laparotomi ile gerçekleştirilmiştir. Histerektomi sonrası postoperatif patoloji incelemesinde 31 hastada sarkom saptanmış olup, bu gruptaki sarkom prevalansı %0.78 olarak belirlenmiştir.

Genel olarak, benign endikasyonlarla opere edilen 5039 hastanın 33'ünde (%0.65) uterin sarkom tespit edilmiştir. Literatürde bildirilen uterin sarkom prevalansı %0.1–%0.3 arasında değişmekte olup, çalışmamızda saptanan oran literatürdeki mevcut verilerden yüksek bulunmuştur. Önemli olarak, sarkom tanısı alan hiçbir hastada intraoperatif morselasyon uygulanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik değişkenlerin dağılımı aşağıdaki tabloda incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, gravide, parite, vki, açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Grupların demografik açıdan benzer olduğu gözlenmektedir.

Hasta grubundaki vakaların uterus ağırlıklarının, kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha ağır olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun uterus ağırlığı ortanca (medyan) 180(39-1143) iken, kontrol grubunun ise uterus ağırlığı ortanca 287 (62-2023) gramdır.

Ayrıca, hasta grubundaki uterus ağırlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.022). Medyan değerler hasta grubunda 287 gram, kontrol grubunda ise 180 gramdır. Bu durum, uterin sarkomların genellikle daha büyük miyomlar veya düzensiz büyüyen uterin kitlerle ilişkilendirilmesiyle açıklanabilir.

Tablo 6 Hasta ve Kontrol Grubu Demografik İnceleme

	Kontrol (n=67)	Hasta Grubu (n=33)	p
Premenopoz	(56,7) 38	(39,4) 13	0,137
Postmenopoz	(43,3) 29	(60,6) 20	
Ailede Malignite yok	(77,6) 52	(90,9) 30	0,128
Aile Jinekolojik kanser öyküsü	(9,0) 6	(6,1) 2	
Aile Jinekoloji dışı kanser öyküsü	(13,4) 9	(3,0) 1	

Kategorik değişkenler Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır. Hücre frekanslarının 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher'ın Kesin Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). (%) n

Tablo 6, hasta ve kontrol gruplarında menopoiz durumu ve ailede malignite öyküsünün dağılımını göstermektedir.

Premenopozal bireylerin oranı kontrol grubunda %56,7 (38 hasta), hasta grubunda ise %39,4 (13 hasta) olarak belirlenmiştir (p=0.137).

Postmenopozal hastaların oranı hasta grubunda daha yüksek olup, %60,6 (20 hasta) olarak saptanmıştır.

Ailede malignite öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.128).

Ailede jinekolojik kanser (Ca) öyküsü kontrol grubunda %9,0 (6 hasta), hasta grubunda ise %6,1 (2 hasta) olarak hesaplanmıştır ($p>0.05$).

Ailede jinekoloji dışı malignite öyküsü açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Tablo 7 Hasta ve Kontrol Grubu Demografik İnceleme

	Kontrol (n=67)	Hasta Grubu (n=33)	
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p
Yaş	48(32-77)	55(25-77)	0,054
Gravida	3(0-10)	2(0-7)	0,822*
Parite	2(0-10)	2(0-6)	0,625*
VKİ	28,7(18,7-49,9)	28,0(18,4-43,6)	0,716
Kilo	72(46-110)	74(50-102)	0,326
Boy	159(145-173)	162(150-170)	0,176
Uterus ağırlığı	180(39-1143)	287(62-2023)	0,022*

p: Bağımsız Grup T testi; p*: Mann Whitney U testi

Tablo 7, hasta ve kontrol gruplarının yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), kilo, boy ve uterus ağırlıkları açısından dağılımını göstermektedir.

Yaş açısından, hasta grubunun median yaşı 55 yıl (25-77), kontrol grubunun median yaşı ise 48 yıl (32-77) olarak saptanmıştır. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.054).

Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından iki grup benzer olup, hasta grubunda median değer 28.0 kg/m² (18.4-43.6), kontrol grubunda ise 28.7 kg/m² (18.7-49.9) olarak belirlenmiştir (p=0.716).

Kilo ve boy değişkenleri açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.326 ve p=0.176).

Bununla birlikte, hasta grubundaki bireylerin uterus ağırlığı, kontrol grubundaki bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.022$). Hasta grubunda median uterus ağırlığı 287 gram (62-2023) iken, kontrol grubunda 180 gram (39-1143) olarak ölçülmüştür.

Tablo 8 Semptomlara Göre Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması

	Kontrol (n=67)	Hasta Grubu (n=33)	p
Menometroraji	(37,3) 25	(27,3) 10	0,63
Postmenopoz Kanama	(14,9) 10	(27,2) 9	0,22
Pelvik Kitle	(3,0) 2	(12,1) 4	0,09
Miyom	(37,3) 25	(24,3) 8	0,27
Bası semptomu	(7,5) 5	(9,1) 3	1

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Hücre frekanslarının 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher'ın Kesin Testi uygulanmıştır. (%) n

Tablo 8, hasta ve kontrol gruplarında gözlenen semptomların dağılımını karşılaştırmaktadır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin belirli semptomlar açısından gösterdiği farklılıklar istatistiksel testler ile değerlendirilmiş ve anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. Özellikle menometroraji, postmenopozal kanama, pelvik kitle, miyom ve bası semptomları açısından iki grup arasında belirgin bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Menometroraji, hasta grubunda %27,3 (n=10), kontrol grubunda ise %37,3 (n=25) oranında görülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,63$).

Postmenopozal kanama açısından hasta grubunda %27,2 (n=9), kontrol grubunda %14,9 (n=10) oranında saptanmış olup, gruplar arasındaki fark anlamlı düzeyde değildir ($p=0,22$).

Pelvik kitle hasta grubunda %12,1 (n=4), kontrol grubunda ise %3,0 (n=2) oranında görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,09).

Miyom varlığı, hasta grubunda %24,3 (n=8), kontrol grubunda %37,3 (n=25) oranında tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,27).

Bası semptomları, hasta grubunda %9,1 (n=3), kontrol grubunda ise %7,5 (n=5) oranında gözlenmiş olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1,00).

Genel olarak, analiz edilen semptomların sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, pelvik kitle ve postmenopozal kanama gibi semptomların hasta grubunda daha yüksek oranlarda görülmesi, klinik açıdan dikkate alınması gereken bir eğilim olarak değerlendirilebilir. Ancak, bu bulguların istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması veya değişkenler arasındaki heterojenite gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Daha geniş çaplı çalışmalarla bu ilişkilerin daha güçlü bir şekilde ortaya konulması mümkündür.

Tablo 9 Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Kontrol (n=67)	Hasta Grubu (n=33)	
	Mean±SD	Mean±SD	p
HEM	12,1±2,1	11,4±2,2	0,106
RDW	14,6±2,7	14,5±1,9	0,893
PLT	282,8±75,1	308,1±95,3	0,244*
WBC	7,5±1,9	8,3±2,8	0,104
Nötrofil	4,6±1,5	5,4±2,5	0,052
Lenfosit	2,14±0,7	2,03±0,8	0,358
Monosit	0,54±0,1	0,38±0,2	0,0001

p: Bağımsız Grup T testi; p*: Mann Whitney U testi

Tablo 9’da hematolojik değerler açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sunulmaktadır.

Hemoglobin (Hb) düzeyi hasta grubunda 11,4±2,2 g/dL, kontrol grubunda 12,1±2,1 g/dL olarak ölçülmüş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.106). Sarkom grubundaki hastaların hemoglobin seviyelerinin daha düşük olması, kanama , tümör yüküne bağlı olarak gelişen kronik inflamasyon ve artan metabolik taleple ilişkili olabilir. Bununla birlikte, anemi malign hastalıkların genel bir bulgusu olup, uterin sarkomlu hastalarda da sık karşılaşılan bir durumdur.

RDW (Red Cell Distribution Width - Eritrosit Dağılım Genişliği) değerleri hasta grubunda 14,5±1,9, kontrol grubunda 14,6±2,7 olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.893). RDW değerinin hasta grubu ve kontrol grubunda

benzer çıkması RDW değerinin malign hastalık ayırımında çok değerli bir belirteç olmadığını gösterir.

Trombosit (PLT) seviyesi hasta grubunda $308,1 \pm 95,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda $282,8 \pm 75,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.244$). Yüksek trombosit seviyeleri, tümör ilişkili tromboz mekanizmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve bu durum sarkomun agresif doğasını destekleyebilir.

Beyaz Küre (WBC) değeri hasta grubunda $8,3 \pm 2,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda $7,5 \pm 1,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.104$). Yüksek WBC seviyeleri, malignite ile ilişkili kronik inflamasyonun ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunun bir göstergesi olabilir.

Nötrofil sayısı hasta grubunda $5,4 \pm 2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda $4,6 \pm 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüş olup, sınırda anlamlılık göstermiştir ($p=0.052$). Yüksek nötrofil seviyeleri, özellikle tümör mikroçevresinde immün yanıtın baskılanması ve inflamatuvar süreçlerin aktive olması ile ilişkilidir.

Lenfosit seviyesi hasta grubunda $2,03 \pm 0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda $2,14 \pm 0,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuş olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.358$). Lenfosit değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, nötrofil/lenfosit oranı gibi bileşik parametreler hastalık prognozu açısından daha anlamlı olabilmektedir.

Monosit değeri hasta grubunda $0,38 \pm 0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda $0,54 \pm 0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0.0001$). Monositler, tümör ilişkili inflamasyonun ve bağışıklık yanıtının önemli bir parçasıdır ve monosit sayısındaki artış sarkom gibi malign hastalıklarda beklenen bir durumdur.

Tablo 10 Biyokimyasal , İmmün İndeks ve tümör belirteçleri Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Kontrol (n=67)	Hasta Grubu (n=33)	p
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
SII	18(7-210)	559,8(211,1-2541,1)	0,0001*
NLR	2,05(1,1-5,4)	2,35(1,1-30,9)	0,167
MLR	0,25(0,1-0,5)	0,26(0,1-1,2)	0,698
PLR	6(5-36)	136,8(70,9-2561,5)	0,0001*
CRP	1(1-13)	2(1-176)	0,369
LDH	-	217,5(137-327)	-
CA125	-	15,5(2-145)	-

Bağımsız Grup T testi; *Mann Whitney U testi

Tablo 10’da biyokimyasal, sistemik inflamatuvar ve tümör belirteçler açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sunulmaktadır. Bu parametreler, uterin sarkom tanısında potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir.

Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII) hasta grubunda 18 (7-210), kontrol grubunda 559,8 (211,1-2541,1) olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu belirtecin hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olması, inflamasyonun tümör gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisini göstermektedir.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) hasta grubunda 2,35 (1,1-30,9), kontrol grubunda 2,05 (1,1-5,4) olarak ölçülmüş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.167$). Yüksek NLR değerleri, immün yanıtın baskılanması ve inflamatuvar sürecin tümör progresyonundaki rolünü destekleyen önemli bir göstergedir.

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR) hasta grubunda 0,26 (0,1-1,2), kontrol grubunda 0,25 (0,1-0,5) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.698$). Artmış MLR değerleri, tümör mikro çevresinde immün supresyonun varlığını destekleyen bir parametre olabilir.

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) hasta grubunda 6 (5-36), kontrol grubunda 136,8 (70,9-2561,5) olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Yüksek PLR seviyeleri, kanser hastalarında inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtan önemli bir belirteçtir.

CRP (C-Reaktif Protein) değeri hasta grubunda 2 (1-176), kontrol grubunda 1 (1-13) olarak belirlenmiş olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.369$). CRP yüksekliği, sistemik inflamasyonun şiddetini gösteren bir belirteç olup, sarkom gibi malign hastalıklarda artış göstermesi beklenebilen bir durumdur, fakat araştırmamızda bu durum iki grup arasında bir ayrıma gitmemizi sağlamamıştır.

LDH (Laktat Dehidrogenaz) değeri sadece hasta grubunda ölçülmüş olup, 217,5 (137-327) aralığında bulunmuştur. Yüksek LDH seviyeleri, tümör hücrelerinin artan metabolik aktivitesinin bir sonucu olarak görülebilir ve agresif tümör tiplerinde önemli bir prognostik belirteçtir.

CA-125 seviyesi hasta grubunda 15,5 (2-145) olarak ölçülmüştür. CA-125 seviyeleri malign hastalıklarda bu belirtecin prognostik rolü literatürde sıkça tartışılmaktadır.

4.1.Genel Değerlendirme

Bu sonuçlar, hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin uterin sarkom tanısında ve hastalığın agresif seyir gösterme potansiyelini değerlendirmede önemli olabileceğini göstermektedir. Özellikle yüksek RDW, PLT, WBC, nötrofil, SII,

NLR, PLR ve LDH seviyeleri uterin sarkom grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bu belirteçlerin kombinasyonunun tanısal doğruluk açısından nasıl kullanılabileceğini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, LDH ve inflamatuvar belirteçlerin (CRP, NLR, SII) uterin sarkom tanısında ve prognoz belirlemede klinik pratiğe entegrasyonu üzerine yapılacak daha geniş hasta grupları ile prospektif çalışmalar bu alandaki bilginizi artıracaktır.

4.2.ROC Analizi Sonucu

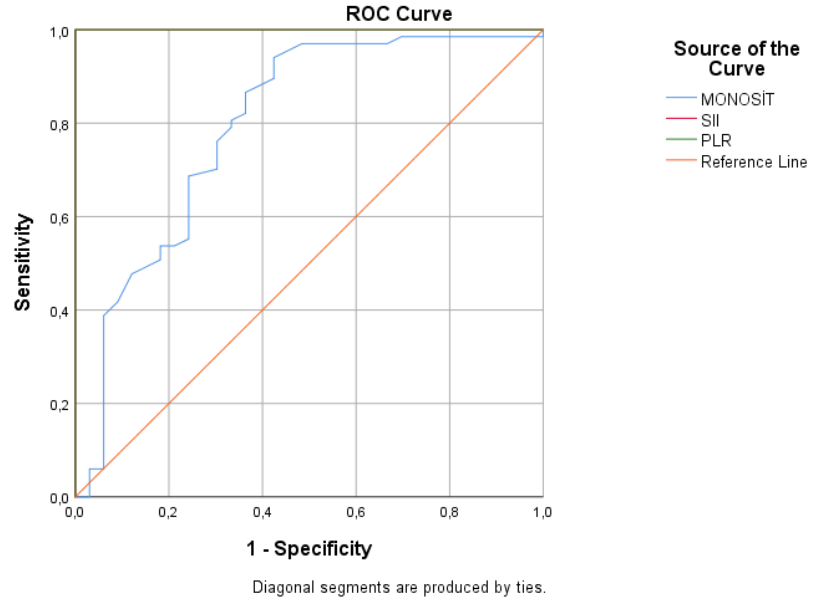
Gruplar arasında monosit, SII ve PLR değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği için bu değişkenlerin tanısal gücünü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanmıştır.

- ROC analizi sonucunda monosit için kesim değeri 0.645 olarak belirlenmiş olup, bu değerin altında olan hastaların %79 doğruluk (%95 GA: 69-89), %68.7 sensitivite ve %75,6 spesifite ile hasta grubunda olma olasılığı bulunmaktadır.

- Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) için ROC analizi sonucunda elde edilen kesim değerleri %100 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermiştir, bu da bu değişkenlerin uterin sarkom tanısında yüksek doğruluk sağlayabileceğini göstermektedir.

- AUC (Eğri Altındaki Alan) değerleri, monosit için 0.79, SII ve PLR için 1,00 olarak hesaplanmıştır. SII ve PLR'nin AUC değerlerinin 1.00 olması, mükemmel ayırt edici özellikte olduklarını göstermektedir.

Şekil 1. Uterin Sarkom Tanısında Monosit, SII ve PLR İçin ROC Eğrisi



Tablo 11 Uterin Sarkom Tanısında Monosit, SII ve PLR İçin ROC Eğrisi Sonuçları

Değişken	Kesim Değeri	Sensitivite(%)	Spesifite (%)	AUC	Std. Error	p	%95 GA (Lower-Upper)
MONOSİT	0,645	68.7	75.6	0.79	0.052	0.0001	0.69 – 0.89
SII	210,54	100	100	1.00	0.000	0.0001	1.00 – 1.00
PLR	536,4	100	100	1.00	0.000	0.0001	1.00 – 1.00

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan

TARTIŞMA

5.1.Bulguların Literatürle Karşılaştırılması

Bu çalışma, kliniğimizin 10 yıllık sarkom prevalansını saptamak ve uterin sarkom tanısı alan hastalarda preoperatif biyokimyasal belirteçlerin tanısai ve prognostik değerini incelemeyi amaçlamıştır. Bulgularımız, daha önce yapılmış çalışmalarla büyük ölçüde tutarlıdır ve bazı kritik farklılıklar içermektedir.

Okült malignite oranları: Yapılan bir çalışmada, benign nedenlerle yapılan histerektomilerde uterin sarkom insidansının %0.22 olduğu belirtilmiştir. Bu oran, daha önceki literatürle uyumlu olup, klinik olarak uterin sarkom için güvenilir preoperatif belirteçlerin eksikliğini vurgulamaktadır [87].

Yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) düzeylerinin uterin sarkom hastalarında daha agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarla da bildirilmiştir. Örneğin, Ray-Coquard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, LDH düzeyi 200 U/L'nin üzerinde olan hastalarda progresyonsuz sağkalım oranlarının belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir [88]. Bizim çalışmamızda da LDH'nin anlamlı bir biyomarker olarak saptanması, klinik pratiğe uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Benzer şekilde, CA-125'in uterin sarkom tanısındaki duyarlılığı üzerine yapılan önceki çalışmalar, bu belirtecin tek başına tanısai değerinin sınırlı olduğunu, ancak LDH ve inflamatuvar belirteçlerle kombine edildiğinde tanı gücünü artırdığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da LDH ve CA-125'in kombine kullanımının tanı hassasiyetini artırdığı belirlenmiştir. Son dönem çalışmalarda, inflamatuvar belirteçlerin kanser tanısında önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Özellikle Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII), çeşitli malignitelerde prognostik değer taşımaktadır [89]. Bizim çalışmamızda da NLR ve SII'nin uterin sarkom tanısında anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Ayrıca, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve sistemik inflamatuvar indeks (SII) gibi inflamasyon belirteçleri, hematolojik parametreler ve immünolojik cevap ile sarkom biyolojisi arasındaki ilişkiye dair önemli bilgiler sunmaktadır. Yeni çalışmalar, inflamatuvar yanıtın tümör gelişimi ve metastaz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [88]. Özellikle inflamatuvar belirteçler üzerine yapılan çalışmalar, NLR, PLR ve SII gibi inflamatuvar indekslerin malignitelerin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini göstermiştir [89]. Bulgularımız, bu belirteçlerin uterin sarkom tanısında ek tanısal değer sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, bu belirteçlerin uterin sarkom hastalarının değerlendirilmesinde potansiyel olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Son çalışmalar morfolojik incelemelerin yanı sıra moleküler belirteçlerin de preoperatif değerlendirmede önemli bir rol oynayabileceğini vurgulamaktadır. Özellikle, genetik profillemeye ve moleküler analizlerin, düşük ve yüksek riskli sarkomları birbirinden ayırt etmede potansiyel taşıdığı gösterilmiştir [90]. Bu tür biyomarkerların uterin sarkom tanısında kullanılmasının, daha erken ve doğru teşhis konulmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, histerektomi ile çıkarılan benign patolojilerin belirli bir oranında beklenmedik malignite vakalarının tespit edildiğini göstermektedir. Özellikle, histerektomi sonrası elde edilen patolojik örneklerin ayrıntılı incelenmesi, uterin sarkom gibi nadir görülen malignitelerin erken evrede teşhis edilmesine yardımcı olabilir [87]. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda da uterin sarkom hastalarında preoperatif belirteçlerin önemini vurgulayan bulgular elde edilmiştir.

Histerektomi türleri ve uygunluk açısından yapılan literatür incelemeleri, vajinal (VH) ve laparoskopik histerektominin (LH) benign jinekolojik hastalıklar için en çok önerilen cerrahi yaklaşımlar olduğunu göstermektedir. Yine miyomektomi, uterusun korunmasını sağlayarak semptomatik miyomların cerrahi olarak çıkarılmasını amaçlayan bir prosedürdür. Özellikle doğurganlığını korumak isteyen hastalarda tercih edilen bir yöntem olup, histerektomiye kıyasla daha konservatif bir yaklaşımdır. Ancak, uterin sarkom gibi malignitelerin preoperatif

değerlendirilmesinde büyük tümörler için minimal invaziv tekniklerin sınırlamaları bulunmaktadır [91]. Özellikle, morselasyon yapılacak vakalarda, preoperatif malignite değerlendirilmesinin (histolojik örnekleme ve/veya görüntüleme) uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Fransız Jinekoloji ve Obstetrik Koleji (CNGOF) tarafından yayınlanan klinik uygulama kılavuzlarına göre, benign hastalıklar için gerçekleştirilen histerektomilerde laparoskopik veya vajinal yaklaşım önerilmekle birlikte, uterus boyutu büyük olan olgularda laparotominin kaçınılmaz olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak, büyük uteruslu hastalarda minimal invaziv yöntemlerin uygulanabilirliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [92].

Düşük dereceli endometriyal stromal sarkomda BSO yapılmasının hastalık progresyon süresini uzatabileceği ve nüks riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, BSO yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur [93].

Laurelli ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, erken evre LG-ESS hastalarında fertilite koruyucu yaklaşım olarak histeroskopik rezeksiyon ve iki yıl süren hormonal tedavi kombinasyonunun güvenli olabileceği gösterilmiştir [94]. Buna ek olarak, LG-ESS’de total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektominin (TAH-BSO) standart tedavi olduğu ancak fertilite koruyucu tedavi seçeneklerinin, genç hastalarda umut verici sonuçlar sağladığı belirtilmiştir. Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gösteren hastaların progestin tedavisine yanıt verdiği ve hastalık stabilizasyonunun sağlanabileceği vurgulanmaktadır [94].

Morselasyonun güvenliği üzerine yapılan çalışmalarda, beklenmedik malignitelerin morselasyon sonrası yayılma riski taşıdığı ve bu durumun hastaların prognozunu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, minimal invaziv cerrahi uygulanacak hastalarda malignite şüphesi olan olgularda morselasyonun güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesi için preoperatif değerlendirme yöntemleri daha dikkatli kullanılmalıdır [91]. Minimal invaziv cerrahi prosedürlerinde kullanılan morselasyon teknikleri, bazı vakalarda uterus içindeki malign hücrelerin peritoneal yayılımına neden olabilmektedir. Bu durum, özellikle uterin sarkom gibi

preoperatif değerlendirmede kesin tanısı konulamayan maligniteler açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır [92].

Postoperatif komplikasyon oranlarının cerrahi yaklaşıma bağlı olarak değişkenlik gösterdiği de bildirilmiştir. Vajinal ve laparoskopik histerektomi, abdominal yaklaşıma kıyasla daha düşüş komplikasyon oranlarına sahip olmakla birlikte, bk uterus varlığında veya sarkom şüphesinde daha dikkatli bir değerlendirme yapılması gerektiği vurgulanmaktadır [91].

GOG-261 çalışmasına göre carboplatin/paclitaxel rejimi, ifosfamide/paclitaxel kombinasyonuna kıyasla progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı artırmaktadır [95]. Bu alışma, ileri evre uterin sarkom hastalarında standart tedavi yaklaşımının carboplatin/paclitaxel kombinasyonu olması gerektiğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, uterin sarkomların histopatolojik sınıflamalarının yanı sıra, moleküler profillemeye yöntemleri ile daha iyi alt gruplandırılmasının prognostik ve terapötik açıdan önemli olduğunu göstermektedir [48]. Bu tür hedefe yönelik yaklaşımlar, özellikle agresif tümörlerde tedavi sürecini değiştirme potansiyeline sahiptir [87]. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin uterin sarkom tedavisinde umut vadeden bir seçenek olduğunu göstermektedir. Özellikle PD-1/PD-L1 ekseninin blokajı, yüksek oranda mutasyon yükü taşıyan sarkomlarda tedaviye yanıtı artırabilir.

PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 inhibitörleri, HG-ESS hastalarında [96], SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (SDUS) gibi spesifik sarkom alt tiplerinin belirgin bir immünojenik tümör mikroçevresine sahip olduğunu göstermektedir. Multiplex immunofloresan analizleri, SDUS'un sitotoksik T lenfositleri (CTL), T yardımcı hücreleri (Th), B hücreleri ve makrofajlar açısından yoğun bir infiltrasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, SDUS'un immünoterapiye daha duyarlı olabileceği ve özellikle PD-1/PD-L1 eksenini üzerinden hedeflenebileceği düşünülmektedir [97].

Bu bilgiler, uterin sarkomlarda immünoterapinin gelecekte daha fazla araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır [95]. Bununla birlikte, immünoterapi ile ilgili yapılan son çalışmalar, uterin sarkom vakalarında immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini araştırmaya devam etmektedir.

Özellikle düşük dereceli endometrial stromal sarkomlarda (LG-ESS), hormon reseptör pozitifliği sık gözlenir ve bu hastalarda anti-hormonal tedaviler (örneğin aromataz inhibitörleri) tedavi sürecinde önemli bir yere sahiptir [92]. Megestrol asetat veya aromataz inhibitörlerinin uygulanmasının hastalığın kontrolüne katkı sağladığını göstermektedir. Özellikle premenopozal hastalarda hormonal tedavinin sağkalımı artırabileceği ve hastalığın progresyonunu geciktirebileceği düşünülmektedir [64].

Progesteron reseptör modülatörleri (örneğin ulipristal asetat) ile yapılan çalışmalarda, uterin fibroidler üzerindeki etkileri gösterilmiş olup, gelecekte uterin sarkomların da tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Hormon tedavisine yanıt oranları %75'lere kadar çıkmaktadır, ancak bazı vakalarda hastalık nüks edebilmektedir ve yine metforminin de tedaviye eklenebilirliği açısından değerlendirmelerin ve çalışmaların devam etmesi vurgulanmıştır [98].

Tamoksifenin uzun süreli kullanımının endometrial hiperplaziye yol açabileceği, bu nedenle hormonoterapinin bireysel hasta bazında değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir .

TGF- β inhibisyonu ve multi-hedefli tirozin kinaz inhibitörleri gelecekte potansiyel tedavi ajanları olarak öne çıkmaktadır [95].

5.2.Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, preoperatif biyokimyasal belirteçlerin uterin sarkom tanısındaki değerini detaylı ROC analizi ile incelemiş olmasıdır.

Bununla birlikte, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması en önemli sınırlılıklarından biridir.

Hasta sayısının göreceli olarak düşük olması, istatistiksel gücün bazı analizlerde sınırlı kalmasına yol açmıştır. Bu nedenle, geniş çaplı prospektif çalışmalar ile elde edilen bulguların doğrulanması gerekmektedir [89].

Bir diğer kısıtlılık ise, moleküler belirteçlerin (örneğin BCOR veya YWHAE-NUTM2 gen füzyonları) çalışmamızda değerlendirilmemiş olmasıdır. Yeni nesil sekanslama (NGS) analizleri ile uterin sarkomların moleküler alt tiplerinin belirlenmesi, hem tanı hem de hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından önemli bir gelişme sağlayacaktır [64].

5.3.Klinik Pratiğe Etkileri

Elde edilen bulgular, uterin sarkom tanısında preoperatif biyokimyasal belirteçlerin tanısal gücünün güçlü olabileceğini göstermektedir. LDH ve CA 125'in kombine kullanımının tanı hassasiyetini arttırdığı, bu nedenle uterin sarkom şüpheli hastalarda bu belirteçlerin değerlendirilmesi gerektirdiği sonucuna varılmıştır. Bunun yanında, monosit, SII ve PLR gibi inflamatuvar belirteçlerin de tanıda potansiyel olarak kullanılabilir olduğu görülmüştür.

Ayrıca, uterin sarkom tanısında erken dönemde doğru tanıyı koymak için büyük tümörlerin ayırt edilmesi kritik bir öneme sahiptir. Günümüzde, MRI ve PET/CT gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin bu tür tanısal süreçlerde önemli olduğu gösterilmiştir. Özellikle, FDG PET/CT'nin sarkom vakalarında daha hassas bir tarama sağladığı belirlenmiştir [89]. Mevcut klinik uygulamalarda CA 125 ve LDH değerlerinin düzenli kullanımının gerekliliği vurgulanmalıdır.

Günümüzde uterin sarkom tanısında hala güvenilir bir preoperatif biyobelirteç eksikliği bulunmaktadır. LDH ve CA-125 gibi biyokimyasal belirteçlerin yanı sıra moleküler biyobelirteçlerin de klinik pratiğe dahil edilmesi, özellikle erken evre sarkomların tespitinde yol gösterici olabilir [88].

Bu bağlamda, moleküler tanı yöntemleri ve sıvı biyopsi teknikleri de gelecekte klinik karar mekanizmalarına entegre edilebilir.

5.4.Gelecekte Yapılması Gereken Çalışmalar

Preoperatif biyobelirteçlerin uterin sarkom tanısındaki prognostik değerinin daha geniş hasta gruplarında incelenmesi gerekmektedir.

Prospektif çalışmalarla, hangi belirteçlerin yüksek özgüllük ve duyarlılıkla tanı koymada en etkili olduğu belirlenmelidir.

Son yıllarda, moleküler biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Özellikle, BCOR ve YWHAE-NUTM2 gen füzyonlarının uterin sarkomlarda prognostik bir değer taşıyabileceği öne sürülmektedir [89]. Moleküler biyobelirteçlerin uterin sarkomların erken tanısındaki rolü daha ayrıntılı araştırılmalıdır.

Moleküler biyobelirteçlerin ve genetik anormalliklerin uterin sarkomların erken tanısındaki rolü daha ayrıntılı araştırılmalıdır. Özellikle BCOR ve YWHAE-NUTM2 füzyonları gibi yeni keşfedilen genetik değişikliklerin prognostik etkisi ve terapötik hedef olarak kullanılabilirliği belirlenmelidir.

Preoperatif belirteçlerin tedavi planlamasında ne kadar yol gösterici olduğunu belirleyen klinik randomize çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

İmmünoterapilerin uterin sarkom tedavisinde rolünü araştırarak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. PD-L1 ekspresyonunun ve immün yanıtın sarkom biyolojisindeki etkileri daha detaylı ele alınmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 2014-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde benign endikasyonlarla histerektomi ve miyomektomi yapılan hastalarda okült uterin sarkom sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, preoperatif dönemde maligniteyi öngörmeye kullanılabilecek hematolojik ve biyokimyasal belirteçler incelenmiş, ayrıca olguların klinik ve patolojik özellikleri analiz edilmiştir.

Ana Bulgular:

- Okült uterin sarkom sıklığı, literatürde bildirilmiş oranlar ile benzerlik göstermektedir.
- Preoperatif dönemde uterin sarkomları ayırt edebilmek için kullanılan mevcut tanısal yöntemlerin kısıtlı duyarlılığa sahip olduğu gözlemlenmiştir.
- LDH, CA-125, sistemik inflamatuvar indeks (SII), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi belirteçlerin malignite ayırımındaki rolü araştırılmış ve belirli biyokimyasal markerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.
- Sarkomların büyük bir kısmının preoperatif dönemde miyom olarak değerlendirildiği ve kesin tanının cerrahi sonrası histopatolojik inceleme ile konulduğu görülmüştür.

Klinik Pratiğe Katkıları:

- Çalışma, benign endikasyonlarla yapılan cerrahilerde sarkom olasılığının göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.
- Özellikle preoperatif dönemde yüksek risk grubundaki hastalarda, detaylı bir klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılmasının önem taşıdığı belirlenmiştir.

- Rutin tarama yöntemleri dışında, hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin, preoperatif değerlendirmeye katkı sağlayabilecek potansiyel parametreler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Gelecekte Yapılması Gereken Araştırmalar:

- Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çok merkezli çalışmalar, preoperatif tanı koymada yeni algoritmalar geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

- Uterin sarkomların tanısal sürecinde görüntüleme yöntemlerinin hassasiyetinin artırılması için ileri manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve moleküler belirteçlerin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

- Sarkomların preoperatif ayırımında yapay zeka tabanlı analizlerin ve otomatik görüntüleme sistemlerinin etkinliğini değerlendiren ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir.

ÖZET

Amaç:

Bu çalışma, 2014-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde benign endikasyonlarla gerçekleştirilen histerektomi ve miyomektomilerde okült uterin sarkom sıklığını belirlemeyi ve preoperatif dönemde maligniteyi öngörmede kullanılabilecek hematolojik ve biyokimyasal belirteçleri incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya, benign endikasyonlarla histerektomi veya miyomektomi yapılan ancak operasyon sonrası histopatolojik inceleme ile uterin sarkom tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Malignite tanısı önceden konulmuş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta dosyaları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde Bağımsız Grup T Testi, Mann-Whitney U Testi, Ki-Kare (χ^2) Testi ve ROC Analizi kullanılmıştır. SPSS yazılımı ile analizler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular:

- Okült uterin sarkom sıklığı, uluslararası literatürde bildirilen oranlara benzer bulunmuştur.
- LDH, CA-125, sistemik inflamatuvar indeks (SII), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi parametrelerin, sarkom vakalarında belirgin farklılık gösterdiği saptanmıştır.
- Preoperatif dönemde, hastaların önemli bir kısmında sarkom tanısının güçlü bir şüphe oluşturmadığı ancak postoperatif histopatolojik değerlendirme ile tanının konduğu belirlenmiştir.

Sonuç:

Benign endikasyonlarla gerçekleştirilen histerektomi ve miyomektomilerde, preoperatif dönemde maligniteyi tahmin etmede mevcut yöntemlerin kısıtlı olduğu görülmüştür. Hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin daha fazla araştırılması, preoperatif tanı algoritmalarına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Uterin Sarkom, Histerektomi, Miyomektomi, Hematolojik Parametreler.



ABSTRACT

Objective:

This study aims to determine the frequency of occult uterine sarcomas in hysterectomies and myomectomies performed for benign indications at Akdeniz University Hospital between 2014 and 2024 and to investigate hematological and biochemical markers that may predict malignancy in the preoperative period.

Materials and Methods:

Patients who underwent hysterectomy or myomectomy for benign indications but were diagnosed with uterine sarcoma after histopathological examination were included. Patients with a preoperative malignancy diagnosis were excluded. Patient files and pathology reports were retrospectively reviewed. Statistical analyses were performed using Independent Sample T-Test, Mann-Whitney U Test, Chi-Square (χ^2) Test, and ROC Analysis, utilizing SPSS software.

Results:

- The frequency of occult uterine sarcomas was found to be consistent with international literature.
- Parameters such as LDH, CA-125, systemic inflammatory index (SII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) showed significant differences in sarcoma cases.
- In the preoperative period, uterine sarcomas were not strongly suspected in most cases, and the diagnosis was confirmed postoperatively through histopathological examination.

Conclusion:

Current methods for predicting malignancy in the preoperative period of hysterectomies and myomectomies performed for benign indications remain limited. Further studies on hematological and biochemical markers may contribute to the development of improved preoperative diagnostic algorithms.

Keywords: Uterine Sarcoma, Hysterectomy, Myomectomy, Hematological Parameters.



KAYNAKLAR

1. Wang, F., et al., *Clinical characteristics and prognosis analysis of uterine sarcoma: a single-institution retrospective study*. BMC cancer, 2022. **22**(1): p. 1050.
2. Ray-Coquard, I., et al., *ESGO/EURACAN/GCIG guidelines for the management of patients with uterine sarcomas*. International Journal of Gynecological Cancer, 2024. **34**(10): p. 1499-1521.
3. *ACOG Committee Opinion No. 770: Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas*. Obstet Gynecol, 2019. **133**(3): p. e238-e248.
4. Kelly, C.M., et al., *Objective Response Rate Among Patients With Locally Advanced or Metastatic Sarcoma Treated With Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab: A Phase 2 Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2020. **6**(3): p. 402-408.
5. Thomas G Stovall, M.J.M., Jr, MD, *Hysterectomy: Abdominal (open) route*. 2024, UpToDate, Waltham, MA.
6. Mark D Walters, M.F., MD, MPH, FACOG, FACS, *Hysterectomy (benign indications): Selection of surgical route*. 2025.
7. AUTHOR: Sarah L Cohen Rassier, M., MPH, *Hysterectomy: Laparoscopic*. 2024.
8. Jenabi, E. and S. Khazaei, *The effect of uterine leiomyoma on the risk of malpresentation and cesarean: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(1): p. 87-92.
9. Gomez, E., et al., *MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids*. Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(5): p. 2146-2155.
10. Falcone, T. and W.H. Parker, *Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(4): p. 856-868.
11. Yin, K., et al., *Measurement of changes in uterine and fibroid volume during treatment of heavy menstrual bleeding (HMB)*. Hum Reprod Open, 2023. **2023**(3): p. hoad021.

12. Albers, J.R., S.K. Hull, and R.M. Wesley, *Abnormal uterine bleeding*. Am Fam Physician, 2004. **69**(8): p. 1915-26.
13. Penezic, L., K. Riley, and G. Harkins, *Long-term patient satisfaction with thermal balloon ablation for abnormal uterine bleeding*. JsIs, 2014. **18**(3).
14. Cockrum, R. and F. Tu, *Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2022. **49**(2): p. 257-271.
15. Higgins, R.V., et al., *Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear*. Obstet Gynecol, 1994. **84**(2): p. 174-8.
16. Meriwether, K.V., et al., *Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(2): p. 129-146.e2.
17. Riss, P. and P.L. Dwyer, *The POP-Q classification system: looking back and looking forward*. Int Urogynecol J, 2014. **25**(4): p. 439-40.
18. Kingdom, J.C., et al., *Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(3): p. 322-329.
19. Gradison, M., *Pelvic inflammatory disease*. Am Fam Physician, 2012. **85**(8): p. 791-6.
20. Carlson, S., et al., *Perioperative Complications of Laparoscopic versus Open Surgery for Pelvic Inflammatory Disease*. J Minim Invasive Gynecol, 2021. **28**(5): p. 1060-1065.
21. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(5): p. 261-75.
22. Pašalić, E., M.M. Tambuwala, and A. Hromić-Jahjefendić, *Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options*. Pathol Res Pract, 2023. **251**: p. 154847.
23. Lee, D.Y., et al., *Usefulness of repeat pelvic ultrasonography before surgery for benign ovarian mass*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **144**(2): p. 143-146.

24. Mansour, S., S. Hamed, and R. Kamal, *Spectrum of Ovarian Incidentalomas: Diagnosis and Management*. Br J Radiol, 2023. **96**(1142): p. 20211325.
25. Bogani, G., et al., *Morcellation of undiagnosed uterine sarcoma: A critical review*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2016. **98**: p. 302-308.
26. Begum, N., et al., *Pregnancy outcome following myomectomy*. Mymensingh Med J, 2015. **24**(1): p. 84-8.
27. Milazzo, G.N., et al., *Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy*. J Obstet Gynaecol Res, 2017. **43**(12): p. 1789-1804.
28. Naval, S., et al., *Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy*. J Minim Invasive Gynecol, 2017. **24**(2): p. 193.
29. Flyckt, R.L. and T. Falcone, *Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy*. J Minim Invasive Gynecol, 2015. **22**(6): p. 921-2.
30. Zullo, F., et al., *In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **5**(5): p. Cd013352.
31. Miller, C.E., *Morcellation equipment: past, present, and future*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2018. **30**(1): p. 69-74.
32. Obrzut, B., et al., *Contained Power Morcellation in Laparoscopic Uterine Myoma Surgeries: A Brief Review*. Healthcare (Basel), 2023. **11**(18).
33. Tulandi, T., A. Leung, and N. Jan, *Nonmalignant Sequelae of Unconfined Morcellation at Laparoscopic Hysterectomy or Myomectomy*. J Minim Invasive Gynecol, 2016. **23**(3): p. 331-7.
34. Kim, J.H., et al., *Sonographic and Clinical Characteristics of Uterine Sarcoma Initially Misdiagnosed as Uterine Fibroid in Women in the Late Reproductive Age*. J Menopausal Med, 2019. **25**(3): p. 164-171.
35. Benson, C., et al., *Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072*. Gynecol Oncol, 2016. **142**(1): p. 89-94.

36. D'Angelo, E. and J. Prat, *Uterine sarcomas: a review*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 131-9.
37. Mercurio, A., et al., *Uterine fibroids morcellation: a puzzle topic*. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2022. **31**(7): p. 1008-1016.
38. Tanigawa, T., et al., *Impact on prognosis of unexpected uterine sarcoma with scalpel morcellation or enucleation*. Gynecol Oncol Rep, 2022. **43**: p. 101070.
39. Suchetha, S., et al., *Uterine Sarcoma: Retrospective Study From A Single institute*. J Obstet Gynaecol India, 2022. **72**(Suppl 1): p. 306-312.
40. Höhn, A.K., et al., *2020 WHO Classification of Female Genital Tumors*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. **81**(10): p. 1145-1153.
41. Richard T Penson, M., MRCPMatthew A Powell, MD. *Clinical features, diagnosis, staging, and treatment of uterine carcinosarcoma*. 2024 [cited 2024; Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-staging-and-treatment-of-uterine-carcinosarcoma?search=uterin%20sarkom&topicRef=3211&source=see_link.
42. Momeni-Boroujeni, A. and S. Chiang, *Uterine mesenchymal tumours: recent advances*. Histopathology, 2020. **76**(1): p. 64-75.
43. Yildirim, Y., et al., *Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases*. International Journal of Gynecological Cancer, 2005. **15**(6): p. 1239-1242.
44. Meredith, R.F., et al., *An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation*. Cancer, 1986. **58**(9): p. 2003-7.
45. Francis, J.H., et al., *Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma*. Gynecologic Oncology, 2012. **124**(2): p. 254-259.
46. Menko, F.H., et al., *Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment*. Fam Cancer, 2014. **13**(4): p. 637-44.
47. Nordal, R.R. and S.Ø. Thoresen, *Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: Incidence, survival and mortality*. European Journal of Cancer, 1997. **33**(6): p. 907-911.

48. Akaev, I., C.C. Yeoh, and S. Rahimi, *Update on Endometrial Stromal Tumours of the Uterus*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(3).
49. Condic, M., et al., *Clinical value of pre-operative scoring systems to predict leiomyosarcoma: results of a validation study in 177 patients from the NOGGO-REGSA Registry*. International Journal of Gynecological Cancer, 2022. **32**(5): p. 619-625.
50. Sartorius, C.M., et al., *Impact of the new FIGO 2013 classification on prognosis of stage I epithelial ovarian cancers*. Cancer Management and Research, 2018. **10**(null): p. 4709-4718.
51. Pautier, P., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for High-Grade Undifferentiated Sarcomas of the Uterus*. International Journal of Gynecological Cancer, 2014. **24**: p. S73-S77.
52. Amant, F., et al., *Clinical management of uterine sarcomas*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(12): p. 1188-1198.
53. Chan, J., et al., *Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis*. British journal of cancer, 2008. **99**(8): p. 1210-1215.
54. Shah, J.P., et al., *Lymphadenectomy and Ovarian Preservation in Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma*. Obstetrics & Gynecology, 2008. **112**(5).
55. Garg, G., et al., *Validation of Tumor Size as Staging Variable in the Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Leiomyosarcoma: A Population-Based Study*. International Journal of Gynecological Cancer, 2010. **20**(7): p. 1201-1206.
56. Yoon, A., et al., *Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: A multicenter review of 114 cases*. Gynecologic Oncology, 2014. **132**(1): p. 70-75.
57. Leitao, M.M., et al., *Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus*. Gynecologic Oncology, 2003. **91**(1): p. 209-212.
58. Barney, B., et al., *Does Radiotherapy or Lymphadenectomy Improve Survival in Endometrial Stromal Sarcoma?* International Journal of Gynecological Cancer, 2009. **19**(7): p. 1232-1238.
59. Nasioudis, D., et al., *Role of lymphadenectomy for apparent early stage uterine sarcoma; a comprehensive analysis of the National Cancer Database*. Surgical Oncology, 2021. **38**: p. 101589.

60. Zhang, Y., et al., *Long-term impact of lymphadenectomies in patients with low-grade, early-stage uterine endometrial stroma sarcoma*. J Obstet Gynaecol Res, 2020. **46**(4): p. 654-662.
61. Coronado, P.J., et al., *Lymph node dissection in uterine leiomyosarcomas: A matched-pair study*. Gynecologic Oncology, 2023. **174**: p. 28-33.
62. Zapardiel, I. and C.P. Morrow, *New terminology for cytoreduction in advanced ovarian cancer*. The Lancet Oncology, 2011. **12**(3): p. 214.
63. Zapardiel, I., et al., *Prognostic factors in patients with uterine sarcoma: the SARCUT study*. International Journal of Gynecological Cancer, 2023. **33**(6): p. 897-904.
64. Bai, H., et al., *Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: A retrospective study of 153 cases*. Gynecologic Oncology, 2014. **132**(3): p. 654-660.
65. Matsuzaki, S., et al., *Surgical and oncologic outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for uterine leiomyosarcoma: A systematic review of literature*. Gynecologic Oncology, 2021. **161**(1): p. 70-77.
66. Goff, B.A., et al., *Uterine Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma: Lymph Node Metastases and Sites of Recurrence*. Gynecologic Oncology, 1993. **50**(1): p. 105-109.
67. Yamazaki, H., et al., *Long-term survival of patients with recurrent endometrial stromal sarcoma: a multicenter, observational study*. J Gynecol Oncol, 2015. **26**(3): p. 214-21.
68. Cui, R.R., J.D. Wright, and J.Y. Hou, *Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome*. Bjog, 2017. **124**(7): p. 1028-1037.
69. Bretthauer, M., et al., *Uterine morcellation and survival in uterine sarcomas*. European Journal of Cancer, 2018. **101**: p. 62-68.
70. Pritts, E.A., et al., *Outcome of Occult Uterine Leiomyosarcoma After Surgery for Presumed Uterine Fibroids: A Systematic Review*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2015. **22**(1): p. 26-33.
71. Tamura, D., et al., *Severe Abdominal Recurrence of Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma After Hysteroscopic Surgery*. Anticancer Res, 2021. **41**(8): p. 4013-4016.

72. Park, J.-Y., et al., *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. Gynecologic Oncology, 2011. **122**(2): p. 255-259.
73. Roser, E., et al., *Treatment strategies in patients with gynecological sarcoma: Results of the prospective intergroup real-world registry for gynecological sarcoma in Germany (REGSA-NOGGO RU1)*. International Journal of Gynecological Cancer, 2023. **33**(2): p. 223-230.
74. Ebner, F., et al., *Results of an internal audit on the survival of patients with uterine sarcoma*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2019. **20**(1): p. 15-22.
75. Halaska, M.J., et al., *European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation*. International Journal of Gynecological Cancer, 2017. **27**(1): p. 189-192.
76. Cohen, S.L., et al., *Updates in uterine fibroid tissue extraction*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2016. **28**(4).
77. Einstein, M.H., et al., *Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease*. International Journal of Gynecological Cancer, 2008. **18**(5): p. 1065-1070.
78. Ray-Coquard, I.L., et al., *822TiP BFR ESS: A randomized phase II trial from the GSF/GETO French group evaluating the impact of interruption versus maintenance of aromatase inhibitors in patients with advanced or metastatic low grade endometrial stromal sarcoma after at least 3 years of therapy*. Annals of Oncology, 2021. **32**: p. S772.
79. Hensley, M.L., et al., *Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial*. Gynecol Oncol, 2008. **109**(3): p. 329-34.
80. D'Angelo, S.P., et al., *Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials*. Lancet Oncol, 2018. **19**(3): p. 416-426.
81. Tawbi, H.A., et al., *Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2022. **386**(1): p. 24-34.
82. Dickson, M.A., *Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(13): p. 3379-83.

83. Bukowski, R.M., et al., *Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 161-5.
84. Drilon, A., et al., *Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children*. N Engl J Med, 2018. **378**(8): p. 731-739.
85. Merker, J.D., et al., *Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review*. J Clin Oncol, 2018. **36**(16): p. 1631-1641.
86. Nougaret, S., et al., *The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"?* Radiology, 2013. **268**(2): p. 330-44.
87. Yildiz, G., et al., *The incidence of unexpected gynaecological malignancies in hysterectomies carried out for benign indications*. J Obstet Gynaecol, 2021. **41**(2): p. 298-304.
88. Kobayashi, H., et al., *The biology of uterine sarcomas: A review and update*. Mol Clin Oncol, 2013. **1**(4): p. 599-609.
89. Kertowidjojo, E.C. and J.A. Bennett, *Update on Uterine Mesenchymal Neoplasms*. Surg Pathol Clin, 2022. **15**(2): p. 315-340.
90. Kho, K.A., et al., *Risk of Occult Uterine Sarcoma in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Indications*. Obstet Gynecol, 2016. **127**(3): p. 468-473.
91. Gauthier, T., et al., *Hystérectomie pour pathologie bénigne : choix de la voie d'abord, technique de suture vaginale et morcellement : recommandations*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2015. **44**(10): p. 1168-1182.
92. Deffieux, X., et al., *Hysterectomy for benign disease: clinical practice guidelines from the French College of Obstetrics and Gynecology*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. **202**: p. 83-91.
93. Stewart, L.E., et al., *Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: A multicenter review*. Gynecologic Oncology, 2018. **149**(2): p. 297-300.
94. Laurelli, G., et al., *Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and*

review of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015. **195**: p. 61-66.

95. Matsuzaki, S., et al., *Uterine carcinosarcoma: Contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity.* Gynecologic Oncology, 2021. **160**(2): p. 586-601.
96. Kim, Y., et al., *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: Molecular Alterations and Potential Immunotherapeutic Strategies.* Front Immunol, 2022. **13**: p. 837004.
97. Yao, X., et al., *The Potential of Immunotherapy for SMARCA4-Deficient Undifferentiated Uterine Sarcoma (SDUS).* Biomolecules, 2024. **14**(8).
98. Shan, W., et al., *Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review.* J Obstet Gynaecol Res, 2021. **47**(3): p. 984-991.