

Ανασκόπηση

Σαρκώματα μήτρας

Κ. Χατζηγεωργίου
Θ. Αγοραστός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειοψηφία των σαρκωμάτων της μήτρας ανήκει στα λειομυοσαρκώματα (ΛΣ) και στα σαρκώματα του στρώματος του ενδομητρίου (ΣΣΕ) (αμιγείς μεσεγγυματικοί όγκοι) και στα καρκινοσαρκώματα (ΚΣ) (ή μικτούς μεσοδερμικούς όγκους του Müller). Η διάγνωση του σαρκώματος τίθεται συνήθως μετά την υστερεκτομή, ενώ η καθιερωμένη εντύπωση πως ένα ταχέως αναπτυσσόμενο ινομύωμα είναι κατά πάσα πιθανότητα σάρκωμα είναι λανθασμένη. Φαίνεται πως για τα ΛΣ και τα ΣΣΕ η ολική υστερεκτομή με ή χωρίς αμφοτερόπλευρη σάλπιγγο-ωοθηκεκτομή είναι αρκετή, ενώ για τα ΚΣ η επέμβαση πρέπει να είναι πιο εκτεταμένη με επιπλοεκτομή, λεμφαδενικές βιοψίες και εκπλύσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας. Τόσο η ακτινοθεραπεία όσο και η χημειοθεραπεία δε φαίνεται να προσφέρουν στις ασθενείς κάποιο πλεονέκτημα σε σχέση με την επιβίωση.

Όροι ενρτηρίου: σάρκωμα, μήτρα, μεσεγγυματικοί όγκοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα της μήτρας αποτελούνται από ένα ευρύτατο φάσμα νεοπλασμάτων μεσεγγυματογούς προέλευσης, και μια αδρή διαίρεση μπορεί να τα κατατάξει σε αμιγείς μεσεγγυματικούς όγκους και σε μικτούς επιθηλιακούς-μεσεγγυματικούς όγκους. Η κάθε κατηγορία μπορεί να χωριστεί σε «ομόλογους» και «ετερόλογους» όγκους ανάλογα με το βαθμό της μεσεγγυματικής διαφοροποίησης. Στην πράξη όμως η πλειοψηφία των σαρκωμάτων ανήκει στα λειομυοσαρκώματα (ΛΣ) και στα σαρκώματα του στρώματος του ενδομητρίου (ΣΣΕ) (αμιγείς μεσεγγυματικοί όγκοι) και στα καρκινοσαρκώματα (ΚΣ) (ή μικτούς μεσοδερμικούς όγκους του Müller)^(1,2). Στη βιβλιογραφία ανευρίσκεται και πληθώρα άλλων κατηγοριών σαρκωμάτων, όπως αδενόσαρκωμα, αγγειοσαρκωμα, οστεοσαρκωμα, χονδροσαρκωμα, αδιαφοροποίητο σάρκωμα μήτρας κ.ά., στα οποία λόγω της σπανιότητάς τους δε θα γίνει ξεχωριστή αναφορά στο παρόν άρθρο.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Λειομυοσαρκωμα (ΛΣ)

Τα λειομυοσαρκώματα περιγράφονται συνήθως μαζί με τα λειομνώματα, αν και η εξαλλαγή ενός λειομνώματος είναι εξαιρετικά σπάνια ενώ η πιθανότητα ανεύρεσης ΛΣ κατά την επέμβαση για κλινική ένδειξη λειομνώματος είναι μικρότερη του 1⁽³⁾. Τα ΛΣ σε αντιδιαστολή με τα ινομώματα είναι μονήρεις όγκοι σε ποσοστό έως και 75%, όχι σαφώς περιγεγραμμένοι

Αλληλογραφία:

Καθηγητής Θεόδωρος Αγοραστός
Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.

Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Πλαστήρα 93, Αρετσού-Καλαμαριά

55132 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310-458776

E-mail: agorast@med.auth.gr

Κατατέθηκε: 25/01/2006

Εγκρίθηκε: 25/03/2006

και με χαρακτηριστική γκριζο-κίτρινη μακροσκοπική επιφάνεια διατομής. Ουσιαστικά τα στοιχεία που θα θέσουν τη διάγνωση ενός ΛΣ είναι είτε η ύπαρξη >10 μιτώσεων/ 10 οπτικά πεδία χωρίς συνυπάρχουσα θρομβωτική νέκρωση αλλά με διάχυτη μετρίου έως σοβαρού βαθμού ατυπία είτε η ύπαρξη θρομβωτικής νέκρωσης ανεξαρτήτως μιτώσεων και βαθμού κυτταρικής ατυπίας⁽²⁾. Η διάγνωση ενός ΛΣ συνοδεύεται από την πτωχότερη πρόγνωση, όπως φάνηκε σε μια πρόσφατη σχετικά μελέτη 249 ασθενών, στην οποία αποδείχθηκε πως ο ιστολογικός τύπος, μαζί με το στάδιο και τον αριθμό των μιτώσεων, αποτελούν ανεξάρτητες προγνωστικές παραμέτρους⁽⁴⁾.

Μια σπάνια παραλλαγή είναι το μυξοειδές ΛΣ, το οποίο χαρακτηρίζεται από μυξοειδές υπόστρωμα με διηθητική ανάπτυξη αλλά χωρίς ιδιαίτερη κυτταρική ατυπία και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα⁽⁵⁾.

Σάρκωμα του στρώματος του ενδομητρίου (ΣΣΕ)

Τα σαρκώματα της κατηγορίας αυτής παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και η παθολογική ανατομική αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσεων και διαφοροποιήσεων. Παραδοσιακά υπήρχε μια κατάταξη σε μια κατηγορία χαμηλής κακοήθειας με λίγες μιτώσεις και σε μια κατηγορία υψηλής κακοήθειας με πολλές (>10) μιτώσεις / 10 οπτικά πεδία^(6,7). Αυτός ο διαχωρισμός αμφισβητείται έντονα τα τελευταία χρόνια. Υποστηρίζεται στη βιβλιογραφία πως τα υψηλού και τα χαμηλού βαθμού ΣΣΕ αποτελούν δύο διαφορετικές οντότητες και προτείνεται η αντικατάσταση του όρου υψηλού βαθμού ΣΣΕ από τη διατύπωση «αδιαφοροποίητα» ή «πτωχής διαφοροποίησης σαρκώματα μήτρας»⁽⁸⁾. Η διαφορά έγκειται στη μεγάλη διαφορά στην πρόγνωση που εμφανίζουν οι δύο αυτές κατηγορίες. Σε μια πρόσφατη εργασία (που χρησιμοποιεί τον παλαιό διαχωρισμό) οι υποτροπές εμφανίστηκαν σε έξι από τις εννέα περιπτώσεις υψηλού βαθμού ΣΣΕ και μόνο σε δύο από τις 14 περιπτώσεις χαμηλού βαθμού ΣΣΕ. Επίσης οι τρεις από τους τέσσερις θανάτους εμφανίστηκαν στην ομάδα των υψηλού βαθμού ΣΣΕ⁽⁹⁾. Σε μια άλλη εργασία η οποία αναφέρθηκε και παραπάνω⁽⁴⁾, τα χαμηλού βαθμού ΣΣΕ παρουσίασαν την υψηλότερη επιβίωση σε σχέση με άλλους τύπους σαρκωμάτων.

Στη βιβλιογραφία περιγράφεται και μια σπανιότερη εκδοχή, το μυξοειδές ΣΣΕ. Το χαρακτηριστικό του νεοπλάσματος αυτού είναι η ύπαρξη μυξοειδούς υποστρώματος το οποίο μπορεί να καταλαμβάνει ακόμη και το 70% του όγκου⁽⁵⁾. Η διάγνωση είναι δύσκολη γιατί η μυξωματώδης παράμετρος είναι εξαιρετικά σπάνια στα ΣΣΕ.

Καρκινοσάρκωμα (ΚΣ)

Πρόκειται για κακοηθέστατους μικτούς μεσοδερμικούς όγκους του Müller οι οποίοι διαγιγνώσκονται

σπανιότατα πριν την ηλικία των 40 ετών. Μακροσκοπικά πρόκειται συνήθως για μεγάλους, αιμορραγικούς, πολυποειδείς όγκους που πληρούν την ενδομήτρια κοιλότητα και που συχνά προβάλλουν δια του τραχηλικού στομίου^(7,2). Μικροσκοπικά παρουσιάζουν στοιχεία τόσο καρκινώματος όσο και σαρκώματος σε διαφορετικές αναλογίες. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στη διαφορική διάγνωση, ειδικά σε περιπτώσεις που η διάγνωση πρέπει να τεθεί σε ξέσματα ενδομητρίου. Ιδιαίτερη δυσκολία παρουσιάζει η περίπτωση ένα αναπλαστικό καρκίνωμα να περιέχει στοιχεία σαρκώματος⁽²⁾. Μάλιστα, στις περισσότερες εργασίες υποστηρίζεται πως μάλλον πρόκειται για καρκινώματα με σαρκωματώδη εξάλλαγή, παρά για αληθείς μικτούς όγκους. Το στοιχείο αυτό έχει σημασία και στη θεραπεία, επειδή συστήνεται πρόσφατα η αντιμετώπιση των ΚΣ όπως στην περίπτωση του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου⁽¹⁰⁾.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λειομυοσάρκωμα (ΛΣ)

Ο μέσος όρος ηλικίας διάγνωσης του ΛΣ είναι τα 50 έτη, και πιθανολογείται ως αιτιολογικός παράγων κάποια γενετική προδιάθεση, δεδομένης της υψηλότερης συχνότητας στο μαύρο πληθυσμό^(11,12). Κάποιες εργασίες το κατατάσσουν ως το πιο συχνό είδος σαρκώματος^(13,14), ενώ άλλες το φέρνουν σε δεύτερη θέση μετά το ΚΣ^(10,11,15). Συνολικά πάντως φαίνεται πως αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο όλων των σαρκωμάτων⁽²⁾. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και συνήθως αφορούν σε μηννο-μητρορραγίες, άτυπα ενοχλήματα υπογαστρίου, αίσθημα βάρους στο υπογάστριο και ψηλαφητή μάζα, με μέση διάρκεια συμπτωμάτων πέντε μήνες πριν τη διάγνωση^(16,17).

Υπάρχει μια καθιερωμένη εντύπωση πως ένα ταχέως αναπτυσσόμενο ινομύωμα είναι κατά πάσα πιθανότητα ΛΣ. Μια παλαιότερη μελέτη καταρρίπτει την εντύπωση αυτή. Μεταξύ 371 γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε ερευνητική λαπαροτομία με την κλινική αυτή ένδειξη, μόνο σε μία περίπτωση επιβεβαιώθηκε η προεγχειρητική υποψία⁽¹⁸⁾.

Στα ΛΣ η διαγνωστική απόξεση αποβαίνει σε ποσοστά 25–50% ψευδώς αρνητική, επειδή οι όγκοι αυτοί πολύ συχνά δεν εκτείνονται μέχρι το ενδομήτριο⁽³⁾. Μια πρόσφατη εργασία καταλήγει πως η κυτταρολογική διάγνωση στα ΛΣ είναι πολύ δύσκολη επειδή στα γνήσια ΛΣ τα σαρκωματώδη στοιχεία καλύπτονται συνήθως από φυσιολογικό ενδομήτριο⁽¹⁹⁾. Κατά συνέπεια, τα περισσότερα ΛΣ διαγιγνώσκονται μετά την υστερεκτομή, κατά την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος. Άμεσο επακόλουθο αυτού του γεγονότος είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων να μην υπάρχουν λεμφαδένες για την πλήρη σταδιοποίηση του όγκου, αν

και αυτό δε θεωρείται ζωτικής σημασίας από κάποιους συγγραφείς^(20,21).

Τα ΛΣ μεθίστανται σε επιχώριους λεμφαδένες και αιματογενώς στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς και στα οστά. Οι υποτροπές στα στάδια I και II είναι αιματογενείς σε ποσοστό 57% και ενδοπυελικές σε ποσοστό 20%⁽²⁾. Η πρόγνωση των ΛΣ είναι εξαιρετικά πτωχή⁽²²⁾. Η σταδιοποίηση και ο βαθμός διαφοροποίησης δε φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, αλλά η πρόγνωση φαίνεται να εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, τον αριθμό των μτώσεων που παρατηρούνται, την ύπαρξη ή όχι νεκρώσεων και τη διήθηση ή όχι αγγείων^(2,20).

Σάρκωμα του στρώματος του ενδομητρίου (ΣΣΕ)

Το ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των ΣΣΕ εντοπίζεται στο ότι περίπου το 75% των σαρκωμάτων της κατηγορίας αυτής παρουσιάζεται σε νέες γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση⁽²⁾. Σύμφωνα με μια πολύ ενδιαφέρουσα εργασία που μόλις δημοσιεύθηκε, από την παρακολούθηση περισσότερων από 100 γυναίκες μέσω μιας διαδικτυακής ομάδας υποστήριξης, διαφαίνεται η γενετική προδιάθεση στην ογκογένεση του ΕΣΣ⁽²³⁾. Στη μεγάλη αυτή ομάδα γυναικών, ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου ήταν τα 42 έτη, ενώ 50% των ασθενών ανέφεραν μακροχρόνια λήψη ορμονικής θεραπείας, 47% ανέφεραν εμφάνιση καρκίνου τουλάχιστον σε ένα μέλος της οικογένειας, ενώ 25% των γυναικών ανέφερε την ύπαρξη οικογενών καρκίνων. Οι παρατηρήσεις αυτές ίσως συνδυάζονται και με τη γενικότερη επισήμανση πως εμφανίζονται υψηλότερα ποσοστά σαρκωμάτων της μήτρας σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξифαίνη, καθώς και σε γυναίκες με BMI >27, ενώ το ποσοστό σε καπνίστριες είναι χαμηλότερο⁽¹¹⁾. Οι παρατηρήσεις αυτές αν και δεν μπορούν να αξιολογηθούν μέχρι σήμερα, υποδεικνύουν μια πιθανή συσχέτιση με το μεταβολισμό των οιστρογόνων.

Το κύριο σύμπτωμα είναι οι διαταραχές της εμμηνόρρουσας και ιδιαίτερα η εμφάνιση υπερμηνόρρουσας⁽⁹⁾. Εξαιτίας της μεγάλης ομοιότητας των ΣΣΕ υψηλής διαφοροποίησης με το φυσιολογικό ενδομήτριο, πολλές φορές είναι δύσκολο έως αδύνατο να διαγνωστούν τα νεοπλάσματα αυτά σε υλικό διαγνωστικής απόξεσης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται στο παρασκεύασμα της ολικής υστερεκτομής και μάλιστα μετά από ειδικές χρώσεις ανοσοϊστοχημείας (θετικές χρώσεις για ακτίνη και δεσμίνη, αρνητικές για πρωτεΐνη S-100⁽²⁴⁾). Σε πρόσφατη δημοσίευση της ομάδας των Vergote και συν., δεν ετέθη σωστή διάγνωση σε έξι από 15 ασθενείς, με αποτέλεσμα μια καθυστέρηση 143 μηνών (24-408 μήνες) στη διάγνωση. Μοιραίο ήταν, η διάγνωση σε πέντε από τις έξι γυναίκες να τεθεί όταν η νόσος ήταν ήδη σταδίου IV. Σημειώτερο του γεγονότος πως επρόκειτο για νέες γυναίκες με μέση ηλικία τα 34 έτη (18-53 έτη), υπο-

γραμμίζεται το μέγεθος του προβλήματος⁽²⁵⁾. Δυστυχώς φαίνεται πως ούτε οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία προσφέρουν στη διαφορική διάγνωση της νόσου, επειδή παρόμοια ευρήματα εμφανίζονται και σε άλλες παθήσεις της μήτρας όπως στο καρκίνωμα του ενδομητρίου ή ακόμη σε μεγάλα υποβλεννογόνια λειομυώματα με μυξωμάτωδη και αιμορραγική εκφύλιση⁽²⁴⁾. Οι παρατηρήσεις πως ποσοστό μέχρι και 33% των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας ΣΣΕ εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, απλώς τονίζουν ακόμη περισσότερο τις δυσκολίες στην αντιμετώπιση της ομάδας αυτής των σαρκωμάτων⁽²⁶⁾.

Καρκινοςάρκωμα (ΚΣ)

Τα ΚΣ σε αντίθεση με τα ΛΣ και τα ΣΣΕ, εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, ξεκινώντας από την ηλικία των 50 ετών και αυξάνεται προοδευτικά μέχρι την ηλικία των 75 ετών^(11,15). Το γεγονός αυτό φαίνεται πως ευθύνεται για την πολύ χειρότερη πρόγνωση που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΚΣ στις στατιστικές, δεδομένου πως η ομάδα αυτή περιλαμβάνει μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς⁽¹³⁾. Αναφέρθηκε παραπάνω πως το κυριότερο σύμπτωμα είναι η μητρορραγία και πως τα νεοπλάσματα της ομάδας αυτής προβάλλουν συχνά από το τραχηλικό στόμιο⁽⁷⁾. Η σαφής κακοήθης ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν τα ΚΣ, αυξάνει και την ευαισθησία της διαγνωστικής απόξεσης, η οποία κυμαίνεται από 91-95%^(7,15). Αυτό το υψηλό ποσοστό είναι ενθαρρυντικό, αφού η ύπαρξη προεγχειρητικής διάγνωσης επιτρέπει το σωστό χειρουργικό σχεδιασμό. Αυτός είναι απαραίτητος, αφού περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με ένδειξη κλινικής νόσου I-II, τελικώς έχουν νόσο σταδίου III. Σε μια πρόσφατη μάλιστα εργασία, το ποσοστό εξωμήτριας επέκτασης της νόσου, η οποία αρχικά έδινε την κλινική εντύπωση νόσου περιορισμένης στη μήτρα, ήταν 61%⁽²⁷⁾. Οι συνηθέστερες θέσεις μετάστασης είναι τα παραμήτρια, οι πνευμονικοί και παρα-αορτικοί λεμφαδένες και το περιτόναιο, ενώ σε προχωρημένα στάδια, το ποσοστό προσβολής του μείζονος επιπλόου και μεταστατικών εστιών στους πνεύμονες φθάνει το 37%⁽¹⁵⁾.

Χειρουργική προσέγγιση στα σαρκώματα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η διάγνωση του σαρκώματος (με εξαίρεση όπως αναφέρθηκε του ΚΣ) τίθεται συχνά μετά την υστερεκτομή. Η αρχική επέμβαση θεωρείται ήδη σε παλαιότερες μελέτες ως το πιο σημαντικό βήμα στην αντιμετώπιση της νόσου, ανεξαρτήτως ιστολογικής μορφής. Εξαιτίας της κακοήθους πορείας των σαρκωμάτων, ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 ο περισσότεροι συγγραφείς υποστήριζαν μια επιθετική επέμβαση με σκοπό τόσο την ογκομείωση όσο και τη σταδιοποίηση. Ο λόγος είναι το πολύ υψηλό ποσοστό επέκτασης της νόσου ακόμη και σε κλινική εικόνα ύπαρξης σταδίου I, όπως περιγράψαμε παραπάνω.

Αυτή η πολύ πρώιμη διασπορά της νόσου δικαιολογεί και το 73% ποσοστό υποτροπής σε κλινικό στάδιο I⁽²⁸⁾. Μια τέτοια επέμβαση θα πρέπει να περιλαμβάνει ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, λήψη βιοψιών από τους πυελικούς και παρα-αορτικούς λεμφαδένες, καθώς και έλεγχο των ημιαφραγμάτων, του μείζονος επιπλόου και του τοιχωματικού περιτοναίου⁽²⁹⁾.

Σήμερα, υπάρχουν όμως αρκετές αμφισβητήσεις σχετικά με τη ριζικότητα της απαιτούμενης επέμβασης, αλλά όλοι υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα προσπέλασης της κοιλιάς με μέση κάθετη τομή^(7,30). Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν πως για τα ΛΣ και τα ΣΣΕ η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοθηκτομή είναι αρκετή, ενώ για τα ΚΣ η επέμβαση πρέπει να είναι πιο εκτεταμένη με επιπλοεκτομή, λεμφαδενικές βιοψίες και εκπλύσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας⁽³⁰⁾. Σε μια εργασία στην οποία μελετήθηκαν 864 περιστατικά διαφόρων σαρκωμάτων της μήτρας στη Νέα Υόρκη, ένα από τα συμπεράσματα ήταν πως η ογκομείωση στα ΚΣ έχει την ίδια σπουδαιότητα όπως και στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, δεδομένου πως στη συγκεκριμένη μελέτη η μακροσκοπική υπολειπόμενη νόσος ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγων για την πτωχή πρόγνωση⁽¹⁵⁾. Αντιθέτως, οι Leitao και συν., από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center της Νέας Υόρκης, έλεγξαν τα στοιχεία από 275 ασθενείς με ΛΣ μήτρας και σημειώνουν πως η παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες και στις ωοθήκες είναι σπάνια και περιορίζεται στις περιπτώσεις με εξωμητρική επέκταση της νόσου⁽³¹⁾. Συστήνουν δε, η λεμφαδενεκτομή στα ΛΣ να γίνεται μόνο στις ασθενείς με κλινικώς ύποπτους λεμφαδένες.

Μια σύγκριση με την προηγούμενη εργασία από τη Mayo Clinic, έδειξε σε μια μελέτη 208 ασθενών με ΛΣ, πως η χαμηλή διαφοροποίηση των όγκων, το προχωρημένο στάδιο και η διενέργεια ωοθηκτομής συνδέονταν με σημαντικά μικρότερη επιβίωση⁽³²⁾. Οι συγγραφείς κατόληξαν στο ότι η διατήρηση των ωοθηκών θα πρέπει μάλλον να συστήνεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμοι σταδίου ΛΣ.

Ακτινοθεραπεία

Σε ό,τι αφορά στα ΛΣ, είναι καθολική η άποψη πως η ακτινοθεραπεία (Α/Θ) δε φαίνεται να προσφέρει στις ασθενείς με ΛΣ κάποιο πλεονέκτημα σε σχέση με την επιβίωση, καθώς δεν ανευρίσκεται στην προσιτή βιβλιογραφία κάποια αναφορά που να υποστηρίζει το αντίθετο^(7,20,30,32,33).

Τα δεδομένα για τα ΣΣΕ είναι κάπως πιο ενθαρρυντικά, αλλά τα αποτελέσματα αφορούν μόνο στον τοπικό έλεγχο της νόσου και δε φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την επιβίωση, παρατήρηση που επιβεβαιώθηκε και από το πρωτόκολλο 55872 της EORTC Gynecological Cancer

Group, το οποίο έκλεισε τον Αύγουστο του 2001^(30,34). Οι Weitman και συν., ανέφεραν πολύ καλό τοπικό έλεγχο της νόσου μεταξύ 21 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με διάφορους συνδυασμούς ακτινοθεραπείας (μετεγχειρητική ή παρηγορική, εξωτερική ή βραχυθεραπεία)⁽³⁵⁾. Συνολικά ο τοπικός έλεγχος της νόσου στη συγκεκριμένη εργασία ήταν 93,8% μετά από 5 έτη.

Εξίσου σημαντικά είναι και τα αποτελέσματα στα ΚΣ, σε ότι αφορά στον έλεγχο της νόσου που είναι περιορισμένη στην πύελο^(20,33). Οι Podczaski και συν., ανέφεραν πως στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν Α/Θ μόνο τρεις από τους 14 ασθενείς υποτροπίασαν τοπικά, ενώ στην ομάδα που έλαβε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με cisplatin ή doxorubicin, τοπική υποτροπή παρουσιάστηκε στις 5 από τις δέκα ασθενείς⁽³⁶⁾. Οι Gerszten και συν., παρατήρησαν σε ομάδα 60 ασθενών εκ των οποίων οι 29 έλαβαν μετεγχειρητική Α/Θ, πως η προσθήκη της Α/Θ ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό της τοπικής υποτροπής από 55% (17 ασθενείς) σε 3% (μία ασθενής), και επιβεβαίωσαν το ότι η Α/Θ δεν είχε επίδραση σε απομακρυσμένες υποτροπές και στην επιβίωση των ασθενών⁽³⁷⁾.

Χημειοθεραπεία

Τα δεδομένα για μετεγχειρητική (adjuvant) χημειοθεραπεία (Χ/Θ) στα ΛΣ είναι σχετικά περιορισμένα και όχι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Η Χ/Θ πρώτης γραμμής με μονοθεραπεία (cisplatin, paclitaxel, topotecan, etoposide, doxorubicin ή ifosfamide) απέδωσε απαντήσεις από 0% έως 17%. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη της GOG, εκτίμησε τη δραστηριότητα της λιποσωμικής doxorubicin σε προχωρημένο σταδίου ή σε υποτροπή ΛΣ. Πλήρης απάντηση παρατηρήθηκε σε μία ασθενή (3,2%), ενώ μερική απάντηση εμφάνισαν τέσσερις ασθενείς (12,9%). Δεκαπέντε ασθενείς (48,4%) παρουσίασαν πρόοδο της νόσου υπό Χ/Θ⁽³⁸⁾. Στα πλαίσια πάλι της Χ/Θ πρώτης γραμμής, οι συνδυασμένες θεραπείες με δύο ή τρία φάρμακα έδωσαν απαντήσεις της τάξης του 18-30%, αλλά με υψηλή τοξικότητα⁽¹⁰⁾. Άλλες μονοθεραπείες καθώς και συνδυασμοί που χρησιμοποιήθηκαν ως δεύτερης γραμμής Χ/Θ, έδωσαν επίσης απογοητευτικά αποτελέσματα. Μια εξαίρεση φαίνεται πως παρουσιάζει ο συνδυασμός gemcitabine (σε δόση 900 mg/m² τις ημέρες 1 και 8) και docetaxel (σε δόση 100 mg/m² την ημέρα 8), ανά τρεις εβδομάδες⁽³⁹⁾.

Τα στοιχεία για εφαρμογή Χ/Θ σε ΣΣΕ είναι σχεδόν ανύπαρκτα, δεδομένης της σπανιότητας των νεοπλασμάτων αυτών. Πολλές εργασίες αναφέρουν μεμονωμένα περιστατικά (case reports) ή συμπεριλαμβάνουν τα ΣΣΕ στα αποτελέσματα σε «άλλους» όγκους, δίνοντας απαντήσεις έως 20% συνολικά⁽²⁰⁾. Στην προσιτή βιβλιογραφία, αναφέρεται μόνο μία παλαιότερη μελέτη της GOG, σύμφωνα με την οποία η ifosfamide έδωσε συνολική απάντηση (overall response) σε επτά ασθενείς (33%),

με μέσο διάστημα ελεύθερο νόσου τρεις μήνες, χωρίς να αναφέρεται η επιβίωση⁽⁴⁰⁾.

Σε ό,τι αφορά στα ΚΣ, τόσο οι μονοθεραπείες όσο και οι συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών έχουν από απογοητευτικά έως μέτρια αποτελέσματα. Η απάντηση (response rate) για τη Cisplatin είναι 19%, ενώ για την ifosfamide 32⁽²⁰⁾. Σε δύο πρόσφατες μελέτες φάσης II της GOG, η Paclitaxel είχε απάντηση μόνο στο 18,2% των ασθενών (τέσσερις ασθενείς με πλήρη και τέσσερις ασθενείς με μερική απάντηση), ενώ η torotecan παρουσίασε πλήρη απάντηση μόνο σε πέντε ασθενείς (10%) και πρόοδο της νόσου σε 26 ασθενείς (54%)^(41,42). Αξίζει να σημειωθεί πως στην πρόσφατη μελέτη της GOG⁽¹⁹⁾, συμμετείχαν 27 κέντρα με μόνο 51 ασθενείς συνολικά. Ο αριθμός αυτός δείχνει τη δυσκολία διεξαγωγής μελετών στις σπάνιες αυτές κατηγορίες ασθενών.

Summary

Agorastos T, Chagigeorgiou K.

Leiiosarcoma of the uterus

Helen Obstet Gynecol 18(2):105-109, 2006

The majority of uterine sarcomas are leiomyosarcomas (LS), endometrial stromal sarcomas (ESS) and carcinosarcomas (CS). LS and ESS are classified as pure mesenchymatous tumors, while CS are mixed mesodermal müllerian tumors. The diagnosis of a sarcoma is being established most often after the hysterectomy, whereas the impression that a rapid-growing myoma is very likely a sarcoma is wrong. It seems that regarding the LS and ESS, total hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy is efficient, while for carcinosarcomas surgery should be more extensive, including omentectomy, biopsies of the lymphnodes and peritoneal washings. Radiation and chemotherapy have not proved to offer any benefit regarding overall survival.

Key words: sarcoma, uterus, mesenchymatous tumors

Βιβλιογραφία

1. Καρκαβέλας ΓΣ. Γεννητικό σύστημα θήλεος. Στο: Αγγουριδάκης Κ, Καρκαβέλας Γ, Οικονόμου Α. Στοιχεία Ειδικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής (Τεύχος Β'). Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 1988. σ. 421-492.
2. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Pathology of Uterine Sarcomas. In: Coukos G, Rubin SC (editors). Cancer of the Uterus. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 149-194.
3. Leibsohn S, d'Áblaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:968-974.
4. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Cosio S, et al. The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas : a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23(4):295-299.
5. Kasashima S, Kobayashi M, Yamada M, Oda Y. Myxoid endometrial stromal sarcoma of the uterus. Pathol Int 2003; 53:637-641.
6. Chang K, Crabtree G, Lim-Tan S, Kempson R, Hendrickson M. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. Am J Surg Pathol 1990; 14:415-438.
7. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (editors). Karzinom des Uterus. In: Praxis der Frauenheilkunde. Bd.3. Praxis der gynäkologischen Onkologie. Georg Thieme Verlag 1999, Stuttgart-New York.
8. Amant F, Moerman P, Vergote I. The classification of a uterine sarcoma as 'High-grade endometrial stromal sarcoma' should be abandoned. Letter to the Editor. Gynecol Oncol 2004; 95:412-413.
9. Haberal A, Kaykcioglu F, Boran N, Çalişkan E, Özgül N, Köse MF. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: analysis of 25 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 109:209-213.
10. Kanjeekal S, Chambers A, Fung Kee Fung M, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. Gynecol oncol 2005; 97:624-637.
11. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol 2004; 93:204-208.
12. Platz C, Benda J. Female genital tract cancer. Cancer 1995; 75:270-294.
13. Nordal RR, Thoresen SØ. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: Incidence, survival and mortality. Eur J Cancer 1997; 33(6):907-911.
14. Gonzalez-Bosquet E, Martinez-Palones JM, Gonzalez-Bosquet J, Garcia Jimenez A, Xercavins J. Uterine sarcoma: a clinicopathologic study of 93 cases. Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18(3):192-195.
15. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, Maiman M, Remy MJC, Macasaet M et al. Uterine carcinosarcomas: Incidence and trends in management and survival. Gynecol Oncol 1997; 65:158-163.
16. Covens AL, Nisker JA, Chapman WB, Allen HH. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:370-374.
17. Larson B, Silfversward C, Nilsson B, Pettersson F. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. Acta Oncol 1990; 29: 185-191.
18. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;

- 83:414-418.
19. Oda K, Okada S, Nei T, Shirai T, Takahashi M, Sano Y, Shiromizu K. Cytodiagnostic problems in uterine sarcoma. Analysis according to a novel classification of tumor growth types. *Acta Cytol* 2004; 48(2):181-186.
 20. Sutton G, Gray HJ. Management of uterine sarcomas. In: *Cancer of the uterus*, edited by Coukos G, Rubin SC. Marcel Dekker. New York; 2005. p. 471-494.
 21. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71:1702-1709.
 22. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:590-594.
 23. Reich O, Regauer S. Endometrial stromal sarcoma-observational evidence of a genetic background? *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(3):288-290.
 24. Gandolfo N, Gandolfo NG, Serafini G, Martinoli C. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. *Eur Radiol* 2000; 10:776-779.
 25. Amant F, Moerman P, Cadron I, Neven P, Berteloot P, Vergote I. The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecol Oncol*. 2003 Jul; 90(1):37-43.
 26. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2):402-406.
 27. Yamada DS, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000; 88:2782-2786.
 28. Tinkler SD, Cowie VJ. Uterine sarcoma: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br J Radiol* 1993; 66:998-1001.
 29. Jerezek B, Jassem J, Kobierska A. Sarcoma of the uterus. A clinical study of 42 patients. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258:171-180.
 30. Benoit L, Arnould L, Cheyrel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, Cuisenier J. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *EJSO* 2005; 31:434-442.
 31. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1):209-212.
 32. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3):460-469.
 33. Viereck V, Huschmand NA, Pauer HU, Emons G, Krauss T. Diagnosis and therapy of uterine sarcoma. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124(11):506-510.
 34. Reed NS. Uterine sarcomas – the biggest challenge? *Clin Oncol* 2002; 14:50-53.
 35. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Potter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):739-748.
 36. Podczaski ES, Woomert CA, Stevens CW Jr, Manetta A, Larson JE, Zaino RJ, Mortel R. Management of malignant mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989; 32:240-244.
 37. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1998; 68(1):8-13.
 38. Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P; for the Gynecologic Oncology Group. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):749-752.
 39. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-2831.
 40. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87:747-750.
 41. Miller DS, Blessing JA, Schilder J, Munkarah A, Lee YC. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 98(2):217-221.
 42. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2):268-270.