

STUDIO RETROSPETTIVO DI 28 CASI DI LMS UTERINO: FATTORI PROGNOSTICI E OUTCOME

Vera Loizzi; Gennaro Cormio; Laura Lanotte; Dorian Scardigno; Paola De Mitri;
Luigi E. Selvaggi

Dipartimento di Scienze biomediche ed oncologia umana IUO Ginecologia e Ostetricia

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Vera Loizzi

Policlinico Bari

Via Kennedy 80, 70124 Bari (Ba) Italia

tel: +39 347 3896376; Fax: +39 0883 1983546; e-mail: lauralanotte@gmail.com

ABSTRACT

It was the aim of this study to evaluate clinicopathological characteristics and prognostic factors of uterine leiomyosarcomas (LMS). Twenty-eight patients with uterine LMS were evaluated in this retrospective study, the median age of the patients was 52 years (range 25–74). Their features and survival were analyzed by Kaplan- Meier and log-rank tests. Results: Nine patients had a disease with a mitotic count <10/10 high-power fields. Twenty-one patients presented with stage I disease, 1 with stage II and 6 with stage IV. Twelve patients underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, 2 simple hysterectomy, 5 myomectomy and 9 more comprehensive surgical treatments. Adjuvant chemotherapy was administered to 16 patients, whereas chemoradiation was given only to 2 patients. Fifty percent presented with recurrence of the disease. The median overall survival was 46 months. Age, mitotic count, type of surgery, adjuvant therapy, recurrence and clinical response to chemotherapy were not found to affect survival, while the menopausal status and FIGO stage were found to be prognostic factors. In our series, the menopausal state and FIGO stage were found to be prognostic factors related to survival.

Key words: *prognostic factor; uterine leiomyosarcomas; leiomyoma*

RIASSUNTO

Riassunto Obiettivo del presente studio retrospettivo è stato indagare le caratteristiche clinico patologiche e i fattori prognostici per il leiomioma uterino (LMS). Sono stati arruolati 28 casi di pazienti con LMS con età media pari a 52 anni (range 25-74). Secondo la stadiazione FIGO: 21 in stadio I, una paziente in stadio II, e 6 pazienti in stadio IV. I fattori oggetto di studio e la sopravvivenza sono state analizzate con il metodo Kaplan-Maier e con il log-rank test. Risultati: In nove pazienti è stata osservata una conta mitotica <10/10 HPF. Dodici pazienti sono state sottoposte a un'isterectomia totale e a una salpingo-ooforectomia, 2 a un'isterectomia semplice, 5 a un intervento di miomectomia e 9 a più interventi chirurgici. In 16 pazienti è stata somministrata chemioterapia adiuvante, mentre solo in due pazienti si è fatto ricorso a un trattamento chemio-radioterapico. Nel cinquanta per cento dei casi c'è stata una recidiva di malattia. L'età media di sopravvivenza globale è risultata pari a 46 mesi. L'età, la conta mitotica, il tipo di chirurgia, la terapia adiuvante, la recidiva e la risposta clinica alla chemioterapia non hanno inciso sulla sopravvivenza, mentre la menopausa e lo stadio FIGO sono fattori prognostici significativi correlati alla sopravvivenza.

Parole chiave: *fattori prognostici; leiomioma uterino; leiomioma*

INTRODUZIONE

I sarcomi uterini sono tumori rari con un'incidenza pari approssimativamente all'1% tra tutte le neoplasie dell'apparato genitale femminile e al 3-7% dei casi dei tumori uterini. Istologicamente il sarcoma uterino

è classificato come carcinosarcoma nel 40% dei casi, di cui il 40% LMS, come sarcoma stromale endometriale nel 10-15%, e sarcoma indifferenziato nell'5-10% [2]. Il LMS è il tipo più comune di sarcoma uterino e rappresenta l'1% di tutte le neoplasie uterine. Questo è probabilmente dovuto alla sua localizzazione nel

miometrio vascolare uterino e conseguente precoce invasione degli spazi vascolari. L'età media di presentazione è attualmente tra i 47 e i 56 anni (range 22-89). Di solito le pazienti riferiscono sanguinamento uterino anomalo (56%) massa pelvica palpabile (54%) e dolori addominali (22%). I segni e i sintomi di presentazione sono analoghi ai più comuni leiomiomi, e una distinzione preoperatoria tra le due neoplasie può essere difficile. La rapida crescita tumorale è un indice di malignità [2]. L'incidenza di LMS tra le pazienti in cui si presume un leiomioma è pari allo 0,13-0,7% [4]. La maggior parte dei LMS vengono ritrovati solo a una valutazione istopatologica previa isterectomia o miomectomia. Il principale criterio istologico per la diagnosi di LMS è la presenza di atipie citologiche, un alto indice mitotico e la presenza di cellule tumorali necrotiche. Tuttavia, nessuno di questi criteri istologici è valido singolarmente, e la diagnosi si basa sull'insieme di tutti questi criteri [5]. L'isterectomia totale addominale e la salpingo-ooforectomia rappresentano il gold standard nel trattamento dei sarcomi uterini [3,5]. L'importanza del management primario del LMS è ormai riconosciuta: una completa resezione chirurgica è essenziale per una sopravvivenza a lungo termine, secondo le attuali conoscenze la malattia residua dopo il trattamento chirurgico iniziale è significativamente associata con il rischio di recidiva e morte. [6]. La linfadenectomia pelvica e/o paraortica non è indicata per il LMS, purché non sia presente un tumore extrauterino macroscopico. Si possono conservare le ovaie nelle donne in premenopausa con uno stadio precoce purché siano propense a sottoporsi a uno stretto follow-up [7]. La terapia adiuvante, inclusa la chemioterapia e la radioterapia, può essere impiegata per ridurre il rischio di recidiva, ma l'efficacia clinica è incerta [3,7]. Lo scopo di questo studio retrospettivo è valutare le caratteristiche clinico-patologiche e i fattori prognostici in pazienti con LMS afferite al nostro dipartimento tra il 1998 e il 2009.

MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi nello studio tutti i casi di LMS pervenuti all'unità operativa di Ginecologia e Ostetricia e Neonatologia dell'università degli studi di Bari. I dati clinici e patologici sono stati estrapolati attraverso una valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche ospedaliere. Sono state valutate: l'età alla diagnosi, la menopausa, lo stadio della neoplasia, il grading, la conta mitotica, le procedure chirurgiche, il trattamento post-operatorio e la recidiva di malattia. Lo stadio è stato determinato utilizzando il sistema di stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetri-

cs), per il carcinoma del corpo uterino. Il trattamento post-operatorio, il trattamento chemioterapico e radioterapico sono stati determinati per ciascuna paziente dopo una valutazione multidisciplinare. Poiché il LMS ha un decorso aggressivo, le pazienti sono state sottoposte a uno stretto follow-up, con un intervallo di 3 mesi per i primi 2 anni, di 4 mesi per i successivi 2 anni, e 6 mesi nei 2 anni seguenti, infine a un follow-up annuale. La sopravvivenza è stata studiata in funzione di potenziali fattori prognostici utilizzando il metodo Kaplan-Meier. E' stata eseguita un'analisi multivariata utilizzando il log-rank test. E' stata considerata significativa una probabilità di sopravvivenza $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono state incluse in questo studio 28 pazienti con LMS. L'età media alla diagnosi è risultata pari a 52 anni (range 25-74), di cui 17 pazienti di età < 52 anni, e 15 pazienti in premenopausa alla diagnosi (tabella 1). In base ai segni e sintomi di presentazione, in 8 pazienti è stata posta diagnosi di leiomioma, 4 pazienti presentavano un sanguinamento vaginale anomalo, una paziente dolore addominale e un'altra ascite. Il quadro clinico di presentazione più frequente consiste in sanguinamento vaginale anomalo e dolore pelvico e addominale, ma essendo sovrapponibile a quello dei benigni leiomiomi, la diagnosi può essere particolarmente complessa. I LMS vengono diagnosticati solo in seguito a una valutazione istopatologica a seguito di un'isterectomia o una miectomia. Solo 6 pazienti presentavano una grossa massa pelvica alla TC (tomografia computerizzata). I marker tumorali sono stati valutati in 9 pazienti, di cui 3 casi mostravano un incremento del CA 125, e CA 19,9 e CA 15,3 in un solo caso. La distribuzione secondo lo stadio FIGO per l'intera coorte include 21 pazienti in stadio I, 1 con stadio II e 6 in stadio IV. La distribuzione secondo il grading ha mostrato 8 pazienti (29%) con grado 1, 4 pazienti (14%) con grado 2 e 10 pazienti (37%) con grado 3. E' stato anche valutato l'indice di conta mitotica, se inferiore o meno a 10/10 HPF (Tabella II). Dodici pazienti (43%) sono state sottoposte a un intervento di isterectomia addominale totale con una salpingo-ooforectomia. Nove pazienti sono state sottoposte a più interventi chirurgici, con omentectomia, appendicectomia, e dissezione di lesioni sospette. Cinque pazienti sono state sottoposte a un intervento di miomectomia. Infine, in 2 pazienti è stata praticata un'isterectomia semplice. Quattro pazienti sono state sottoposte a linfadenectomia pelvica, mentre in nessun caso sono state ritrovate metastasi linfonodali (tabella III). E' stata somministrata una chemioterapia adiuvante in 18 pazienti (64%). Undici

pazienti sono state sottoposte a un trattamento combinato di chemioterapia a base di ifosfamide e antracicline. Due pazienti sono state sottoposte a un nuovo regime chemioterapico ossia gemcitabina e docetaxel. Una paziente è stata sottoposta a una combinazione di ifosfamide e carboplatino e un'altra paziente ad un regime a base di dacarbazina, epirubicina, ciclofosfamide e vincristina. Il trattamento chemioterapico non ci è noto nei restanti altri 4 casi. La terapia radiante è stata eseguita in 2 pazienti (7%) in associazione con la chemioterapia. In dieci pazienti (38%) non si è stata eseguita nessuna terapia adiuvante. Quattordici pazienti (50%) hanno presentato una recidiva di malattia. La media della sopravvivenza libera da malattia è risultata pari a 21 mesi (tabella IV). La sede più frequente di recidiva è risultata la pelvi, in 7 pazienti della nostra popolazione. Sei di queste pazienti sono state sottoposte a un trattamento chirurgico, seguito da chemioterapia in un caso e irradiazione pelvica in un altro caso. Nel restante caso, la recidiva pelvica è stata trattata con un'associazione di chemioterapia (ifosfamide e antracicline, seguita da taxolo). La sopravvivenza osservata dopo recidiva è pari a 5 mesi. In 5 pazienti, la recidiva è stata osservata in sede polmonare. Una di queste pazienti ha presentato metastasi multiple polmonari con coinvolgimento epatico. Tra le 4 pazienti con isolata recidiva polmonare, 1 è stata sottoposta a resezione polmonare, e 3 sono state sottoposte a una chemioterapia combinata con ifosfamide e antracicline. In una paziente sono state ritrovate metastasi ossee, ed è stata sottoposta a un trattamento a base di acido zolendronico e la sopravvivenza è stata pari solo a un mese. Una paziente ha sviluppato una recidiva intestinale in sede ileale che è stata trattata con una resezione chirurgica. La sopravvivenza globale nella popolazione è risultata pari a 46 mesi, con una sopravvivenza a 5 anni pari a 32%. In conclusione se si dividono le pazienti in base all'età in due popolazioni, le pazienti con età < 52 anni non hanno una sopravvivenza migliore rispetto alle pazienti al di sopra del cut off. Quindi l'età non incide sulla sopravvivenza. Mentre è stato dimostrato che la me-

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti e sopravvivenza

Variabili	Pazienti		Mesi di sopravvivenza	P
	n°	%		
Età < 52 anni	17	60,8	56	NS
Età > 52 anni	11	39,2	31	
Premenopausa	15	46,4	80	0,0319
Postmenopausa	13	46,4	21	
NS = non significativo				

Tabella II. Distribuzione dei pazienti in base allo stadio, al grado e all'attività mitotica

Variabili	Pazienti		Mesi di sopravvivenza	P
	n°	%		
Stadio I - II	22	78,5	80	0,0013
Stadio III - IV	6	21,5	14	
Grading 1	8	28,5	59	NS
Grading 2	4	14,2	34	
Grading 3	10	37,7	37	NS
Mitosi <10/10 HPF	9	32,1	95	
Mitosi >10/10 HPF	15	53,5	33	
NS = non significativo				

Tabella III. Tipo di chirurgia e di trattamento adiuvante

Variabili	Pazienti		Mesi di sopravvivenza	P
	n°	%		
TAH + BSO	12	42,8	46	NS
Miomectomia	5	17,8	50	
TAH + BSO	12	42,8	46	NS
Chirurgia totale	9	32,1	48	
Chemioterapia	18	64,2	67	NS
No chemioterapia	10	35,7	34	
Chemioterapia	16	57,14	40	NS
Chemioterapia + RT	2	7,14	74	
TAH= Total Abdominal Hysterectomy BSO=Bilateral Salpingo - Oophorectomy NS= Non significativa RT = Radioterapia				

Tabella IV. Recidiva di malattia e risposta alla terapia

Variabili	Pazienti		Mesi di sopravvivenza	P
	n°	%		
Recidiva si	14	50,0	95	NS
Recidiva no	14	50,0	34	
Progressione	7	50,0	31	NS
Risposta	4	28,5	65	
NS = non significativo				

nopausa ha un effetto significativo sulla prognosi. Le pazienti non ancora in menopausa alla diagnosi hanno una sopravvivenza significativamente migliore rispetto alle donne in menopausa ($p = 0,0013$; fig.2) Invece, il grading tumorale e la conta mitotica non hanno significato prognostico. I differenti approcci chirurgici impiegati nella popolazione, non influiscono sulla sopravvivenza. Diciotto pazienti sono state sottoposte a terapia adiuvante radiante o chemioterapica, che non influenza la sopravvivenza. Il cinquanta per cento delle pazienti ha sviluppato una recidiva. La media di sopravvivenza per queste è stata pari a 34 mesi rispetto ai 95 mesi per le pazienti in cui non si è osservata una recidiva. Tuttavia, una comparazione della sopravvivenza in questi due gruppi non è significativa.

DISCUSSIONE

Il leiomiomasarcoma uterino è una rara neoplasia femminile considerato altamente maligno per la capacità di metastasi e recidiva anche se diagnosticata in stadio precoce[3]. Come precedentemente discusso, generalmente la diagnosi viene posta durante la 5-6 decade di vita. La sopravvivenza globale varia dal 15-25% nello studio di Pautier et al. [8] 67,5% nello studio di Kapp et al. [6], con una media di sopravvivenza da 10 [2] a 33 mesi [6]. Nel nostro studio, la sopravvivenza media per tutti gli stadi è pari a 46 mesi, e la sopravvivenza a 5 anni è pari al 32%. L'età media alla diagnosi è pari a 52 anni, come in altri studi presenti in letteratura. L'età delle pazienti alla diagnosi è stata identificata nella maggior parte degli studi come un forte fattore prognostico indipendente a favore delle pazienti più giovani che hanno un migliore outcome [6]. Il nostro studio attesta che lo stato premenopausale è correlato ad una migliore sopravvivenza. Even Larson et al. [9] hanno dimostrato che le donne in pre e perimenopausa hanno una sopravvivenza statisticamente migliore rispetto a quelle in post-menopausa, e una simile differenza è stata confermata restringendo l'analisi alle pazienti in stadio I, inoltre lo studio condotto da Larson ha dimostrato che queste pazienti in stato premenopausale con residuo tessuto ovarico successivamente all'iniziale chirurgia hanno una migliore sopravvivenza rispetto a quelle sottoposte a una salpingo-ooforectomia. Il qua-

dro clinico del LMS non è specifico, infatti i sintomi possono orientare la diagnosi verso un leiomioma [7]. Un anomalo sanguinamento vaginale è presente nel 20-50% dei casi e il dolore pelvico nel 45% [10]. Tuttavia la malignità può essere sospettata in base ad alcuni criteri clinici inequivocabili, come la crescita tumorale nelle donne in menopausa non sottoposte a terapia ormonale [2]]. Solo molto raramente un LMS origina da un leiomiosarcoma [2]. Parker et al. [4] hanno valutato l'incidenza di sarcoma uterino in pa-

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier che rappresenta la sopravvivenza nelle pazienti con LMS in base allo stato menopausale

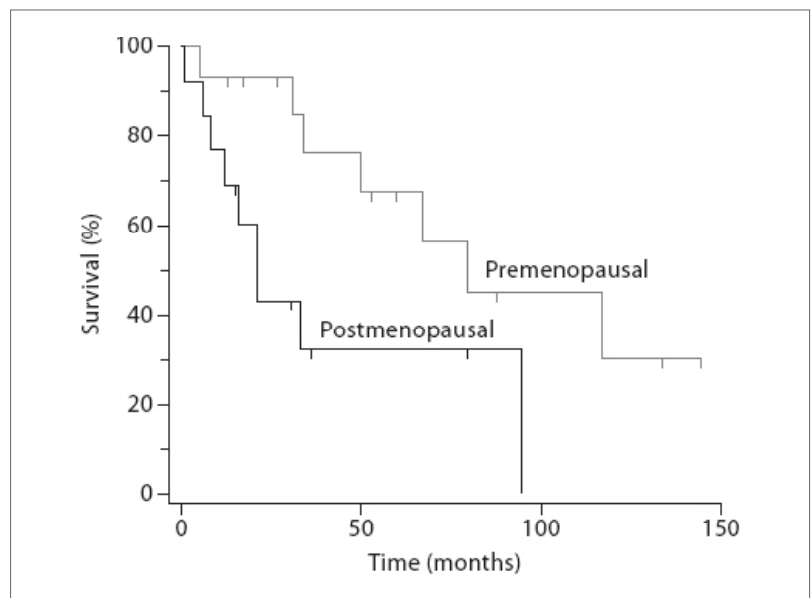
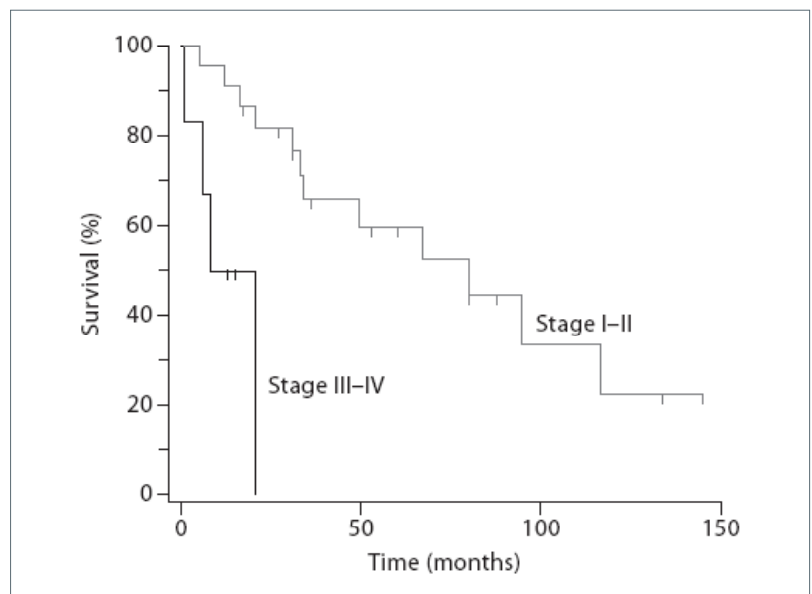


Figura 2. Curva di Kaplan Meier che rappresenta la sopravvivenza in pazienti con LMS in base allo stadio FIGO



zienti operate per un leiomioma sintomatico a rapida crescita. Da questo studio è emerso che l'incidenza del LMS nelle pazienti con un presunto leiomioma era pari a 0,08% rispetto alle pazienti che mostravano un rapido accrescimento dell'utero (definendo come rapido accrescimento dell'utero il raggiungimento di dimensione pari a quella della 6 settimana gestazionale in più di 1 anno) in cui era pari allo 0,27%. Sfortunatamente la diagnosi preoperatoria è molto deficitaria. La diagnosi istologica mediante campionamento è inaffidabile in quanto non fornisce un risultato accurato a meno che la neoplasia non raggiunga la cavità endometriale. La differenziazione istologica tra leiomiomi e LMS dipende dalla corretta interpretazione delle caratteristiche morfologiche. I leiomiomi uterini sono talmente comuni che la familiarità ne incoraggia l'incuria [11]. L'interesse sulla conta mitotica nel muscolo liscio uterino è cambiata negli ultimi anni ed è stato riconosciuto che la conta mitotica deve essere usata come l'unico elemento nella valutazione di malignità. Le altre caratteristiche principali da prendere in considerazione sono la necrosi tumorale e il pleomorfismo, la natura dei margini del tumore, per esempio se infiltrati o ben definiti, la presenza o assenza di invasione vascolare ed il complessivo pattern tumorale. Il range di conta mitotica varia a seconda dell'istotipo tra i tumori del muscolo liscio [2]. Rari LMS maligni non presentano un'alta conta mitotica, che è tipica, comprese le forme mixoidi ed epitelioidi di LMS. Gli LMS epitelioidi sono formati da cellule poligonali e presentano un citoplasma eosinofilo o chiaro con un lieve pleomorfismo nucleare ed una conta mitotica generalmente <3 mitosi (MF)/10 HPF. La maggior parte delle neoplasie infiltra l'adiacente miometrio ma l'invasione vascolare è rara. La necrosi può essere assente [2]. King et al. nel 1982 con un report di sei casi hanno descritto per la prima volta il LMS a pattern mixoide. Il LMS mixoide è caratterizzato da un aspetto grossolano gelatinoso e microscopicamente da una grande quantità di materiale mixoide che circonda le cellule neoplastiche [13]. La maggior parte di questi hanno una scarsa cellularità, sono sempre maligni malgrado la bassa conta mitotica (0-2 MF/10 HPF) [2]. Quindi, questo tumore, è un'eccezione al ruolo della conta mitotica nel determinare la potenziale malignità dei tumori del muscolo liscio [13]. In assenza di una spiccata atipia citologica e necrosi delle cellule tumorali, il LMS viene diagnosticato come sarcoma sulla base dell'infiltrazione dei margini [2]. Il caso di LMS mixoide descritto nella nostra popolazione è un caso raro potrebbe essere un'eccezione ma deve essere posto in diagnosi differenziale con i tumori uterini. Come riportato in letteratura presenta una scarsa prognosi

complessiva ma probabilmente un decorso indolente; ha un comportamento aggressivo e presenta una recidiva di malattia a distanza di 6 mesi fino a 10 anni dall'intervento di isterectomia addominale totale con una salpingo-ooforectomia bilaterale o terapia radiante [13]. Recentemente sono stati condotti diversi studi di immunoistochimica e di genetica molecolare sul LMS uterino [2]. Il LMS solitamente esprime marcatori del muscolo liscio come la desmina, l'H-caldesmone e l'actina del muscolo liscio impiegati nella diagnosi differenziale con il sarcoma endometriale stromale ed i leiomiomi benigni. L'espressione di Ki-67 è un importante marker immunoistochimico nel predire il potenziale di malignità ed i livelli di questo antigene in sospensione sono ben correlati con la crescita tumorale. Sulla base delle attuali conoscenze vi sono dati limitati circa il ruolo dei recettori per gli estrogeni (ER) e del progesterone (PR) e degli androgeni (AR). Leitao et al. [14] hanno dimostrato che l'espressione di ER e PR è significativamente minore nel LMS uterino rispetto ai benigni leiomiomi uterini. L'espressione di ER, PR ed AR è stata osservata nel 30-40% dei casi di LMS uterino. In questi casi l'espressione di PR ed AR sembra essere associata ad un basso rischio di recidiva ma non è correlato con la sopravvivenza totale. Tra le tecniche di diagnostica per immagini la RM e la TC possono essere impiegate per osservare una massa pelvica, ma è difficile porre diagnosi differenziale tra LMS e degenerazione fibrosa dell'utero. Anche l'adenomiosi, l'utero leiomiomatoso, linfomi e carcinoma dell'endometrio possono simulare il quadro TC del LMS [15]. Lo stadio tumorale alla diagnosi è considerato l'unico importante fattore prognostico nella maggior parte degli studi sul sarcoma uterino [9]. In un'analisi multivariata la sopravvivenza dell'LMS a 5 anni oscilla tra il 51 ed il 75,8% in stadio I [2; 6]. In accordo a questi studi, i nostri risultati mostrano che lo stadio è un significativo fattore prognostico per la sopravvivenza ($P=0,0013$). Invece non è stato confermato il ruolo prognostico significativo della conta mitotica e del grading in questo studio. In ogni caso in letteratura vi sono pareri discordanti. Lo studio condotto da Pautier su 157 casi di sarcoma uterino [8], ha dimostrato che il grading non è un fattore prognostico per nessuno dei tre sottotipi istologici di sarcoma uterino anzi la conta mitotica è l'unico fattore prognostico per LMS con una migliore sopravvivenza nei pazienti con uno score di 1 (conta mitotica < 10 MF/10 HPF). In un altro studio due gruppi con conta mitotica tra 1-4 e 5-9 MF/10 HPF hanno una sopravvivenza sovrapponibile [9]. Invece, Kapp et al. [6] hanno dimostrato l'esistenza di una significativa associazione tra la prognosi ed il grading tumorale, con

una peggiore sopravvivenza nei pazienti con grading 3. In letteratura la conta mitotica è considerata uno dei più forti fattori prognostici [9] ed anche l'unico fattore significativamente correlato con un intervallo libero da malattia negli stadi precoci [3]. Il trattamento del LMS prevede isterectomia totale addominale, salpingo-ooforectomia bilaterale e debulking del tumore se extrauterino [2; 5]. Si dovrebbe sempre condurre un'appropriate stadiazione chirurgica, comprensiva di washing peritoneale ed asportazione di noduli sospetti. L'assenza di malattia residua alla chirurgia è un importante fattore prognostico ed è stato segnalato che una citoriduzione chirurgica alla diagnosi iniziale offra la migliore possibilità di una prolungata sopravvivenza. Dunque il primo step nel trattamento rimane una chirurgia completa, ed è importante non ritardare l'intervento mentre si prende in considerazione il ricorso al trattamento chemio o radioterapico. La conservazione delle ovaie si può eseguire nelle donne in premenopausa ed in uno stadio precoce [2;7]. Nelle pazienti più giovani è plausibile la conservazione delle ovaie, e l'età della paziente può avere un impatto sulla migliore sopravvivenza così come osservato nelle donne in cui sono state preservate le ovaie [7]. Diversamente, vi è consenso generale sull'eseguire un intervento di isterectomia e salpingo-ooforectomia bilaterale nelle donne in premenopausa, a patto che il tumore sia limitato al corpo dell'utero. La linfadenectomia pelvica e paraortica non è indicata in caso di LMS a meno che non sia presente una sede macroscopica extrauterina [6;7]. In letteratura è possibile osservare che le metastasi linfonodali vengono osservate in stadio IV. L'incidenza del coinvolgimento linfonodale è compresa in un range tra 6,6 e 9,1% [2]. Nel nostro studio, la linfadenectomia è stata eseguita in solo 4 pazienti, e in tutti i casi non sono state ritrovate metastasi. Questo è comprensibile per la diffusione principalmente ematogena [3]. Nel nostro studio i diversi approcci chirurgici non hanno influenzato la sopravvivenza. Circa la possibilità di un trattamento conservativo, come la miomectomia, sono riportati pochi casi in letteratura, e la maggior parte di queste pazienti successivamente hanno avuto una gravidanza [5]. E' opinione comune che vi sia la possibilità di una miomectomia, in pochi casi selezionati, in particolare nelle giovani pazienti (<40 anni), nullipare, desiderose di una gravidanza e ben informate circa il rischio correlato a questo approccio alternativo. L'efficacia della terapia adiuvante è controversa. Non vi sono studi prospettici randomizzati che valutino l'influenza della terapia adiuvante in questa neoplasia. Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato che la radioterapia pelvica migliora il controllo tumorale nella pelvi [3] e riduce la ricaduta pelvica al 50%

[7]. Questi risultati sono prevedibili in quei tumori che hanno un'elevata conta mitotica [2]. Tuttavia, altri studi hanno dimostrato che questo approccio non ha un ruolo significativo nel determinare la sopravvivenza [7,9]. Nel nostro studio, 2 pazienti sono state sottoposte a radioterapia in associazione a chemioterapia. Una di queste ha avuto una recidiva pelvica, con una sopravvivenza libera da malattia di 12 mesi. Mentre l'approccio chemioterapico, appare vantaggioso, anche se l'efficacia è limitata. Questa osservazione deriva dagli studi in cui si è fatto ricorso ad una chemioterapia a base di antracicline e ifosfamide in dosi appropriate [5]. La superiorità di questo trattamento è evidente se correlata ai trascurabili risultati ottenuti con un singolo farmaco: cisplatino, mitoxantrone, etoposide, topotecan, paclitaxel, talidomide e trimetrexato [5]. Infatti un trattamento chemioterapico di prima linea per LMS avanzato mostra una scarsa risposta con una percentuale che ammonta dallo 0 all'11%. La chemioterapia combinata ha prodotto una più alta risposta tra 18-30% ma è associata ad un'aumentata tossicità. In uno studio multicentrico dello Swiss Group for Clinical Cancer Research su un alto dosaggio di ifosfamide e doxorubicina nel sarcoma avanzato metastatico, la risposta si attesta al 48%. La risposta è più alta nelle forme poco differenziate rispetto a quelle ben o moderatamente differenziate. L'efficacia del trattamento a base di gemcitabina più docetaxel è stata riportata in un solo studio [3]. Uno studio del Gynecologic Oncology Group di II fase ha determinato il tasso di risposta di una dose fissa di gemcitabina più docetaxel nelle donne con LMS in stadio avanzato non resecabile e che non avevano ricevuto un precedente trattamento, la risposta complessiva è stata del 36% [5]. La trabectedina (ET-743) è una sostanza marina naturale che si è dimostrata efficace nel LMS. Un trial in II fase ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'ET-743 in pazienti precedentemente trattati con sarcoma dei tessuti molli, di cui 8 LMS uterini. In questi pazienti la sopravvivenza media era pari 13 mesi, di cui il 30% con una sopravvivenza a 2 anni [16]. In conclusione, considerando l'alto rischio di diffusione tumorale, vi è parere conforme nel proporre una chemioterapia con i farmaci più attivi (antracicline più ifosfamide e gemcitabina più docetaxel), anche nei pazienti con uno stadio precoce di malattia, precedentemente trattati con un adeguato trattamento chirurgico. La recidiva rimane uno dei problemi più controversi. Il tempo medio di recidiva in letteratura è pari a 24 mesi [9]. La recidiva pelvica è presente nel 15-20% dei pazienti con malattia locale alla diagnosi. Un'opzione terapeutica è la chemioterapia, anche se questo non è considerato un trattamento standard. In aggiunta a questa può essere praticato un intervento di citoriduzione chirurgi-

ca. La radioterapia deve essere valutata in relazione alla sede di recidiva ed è utile quando la recidiva locale è difficilmente aggredibile chirurgicamente. Il LMS ha una forte potenziale metastatico a distanza, a causa della sua aggressività e della sua propensione per la diffusione ematogena [17]. La presenza di metastasi determina una peggior prognosi con una sopravvivenza mediana <1 anno. Nel nostro studio abbiamo 14 pazienti che hanno presentato una ricaduta dopo una sopravvivenza media libera da malattia di 21 mesi, con una mediana complessiva di 34 mesi. La sede più frequente è risultata essere la pelvi, seguita dal polmone. L'osso, il fegato, e il piccolo intestino sono coinvolti in un solo caso. Dividendo il nostro campione in due gruppi ossia pazienti con e senza recidiva, non è stata registrata una significativa differenza nella sopravvivenza globale nei due gruppi. In aggiunta, il tipo di risposta al trattamento non si è rivelato essere un significativo fattore prognostico. Questo si può attribuire al numero limitato di pazienti oggetto del nostro studio.

CONCLUSIONI

LMS dell'utero è un tumore con una scarsa prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni pari al 29%. La diagnosi prechirurgica è veramente ardua. Nel nostro studio, è stato dimostrato che lo stato menopausale e lo stadio di malattia sono gli unici fattori prognostici correlati alla sopravvivenza. La chirurgia rimane il trattamento principale seguito da una completa citoreduzione. Tuttavia il nostro studio ha fallito nel dimostrare quale approccio chirurgico si deve preferire. Per la tendenza del tumore a dare una precoce disseminazione per via ematogena è necessaria la chemioterapia dopo la chirurgia. L'associazione di epirubicina e ifosfamide è considerata uno dei trattamenti più efficaci. Nuovi farmaci sono stati oggetto di studio per il trattamento di prima e seconda linea come la combinazione di gemcitabina e docetaxel; tuttavia la recidiva locoregionale e a distanza rimangono difficili da trattare sulla base della cattiva prognosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Major FJ, et al: Prognostic factors in early stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71(suppl4):1702-1709.
2. D'Angelo E, Prat J: Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 131-139.
3. Kim WY, et al: Uterine leiomyosarcoma: 14-year two-center experience of 31 cases. *Cancer Res Treat* 2009; 41: 24-28.
4. 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.
5. Gadducci A, et al: The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 129-142.
6. Kapp DS, Shin JY, Chan JK: Prognostic factors and survival in 1,396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820-830.
7. Zagouri F, et al: Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 38.
8. Pautier P, et al: Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 1425-1431.
9. Larson B, et al: Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. *The Radiumhemmet series 1936-1981. Acta Oncol* 1990; 29: 185-191.
10. Hassini A, et al: Uterine sarcomas: clinical and therapeutic aspects (10 cases). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35: 348-355.
11. Wheelock MC, Warren S: Leiomyosarcoma of the uterus. *Ann Surg* 1942; 116: 882-890.
12. King ME, Dickersin GR, Scully RE: Mixed leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1982;6:589-598.
13. Chang E, Shim SI: Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a case report and review of the literature. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 559-562.
14. Leitao MM, et al: Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004; 101: 1455-1462.
15. Rha SE, et al: CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1369-1374.
16. Yovine A, et al: Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 890-899.
17. Barbetakis N, et al: Cutaneous skull metastasis from uterine leiomyosarcoma: a case report. *World J Surg Oncol*