



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Ογκολογίααπο την Ογκογένεση έως τη Θεραπεία



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΗΤΡΑΣ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ- ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΕΝΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**

Επιβλέπων Καθηγητής:

Δημήτριος Μαυρουδής,

Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης,
Διευθυντής Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Ηρακλείου

ΣΤΡΑΤΑΚΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

A.M.: 1140066

ΑΘΗΝΑ, 2023



UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN
ONCOLOGY



MASTER THESIS

UTERINE SARCOMAS: TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS-
A RETROSPECTIVE STUDY FROM A SINGLE INSTITUTION IN
GREECE

SUPERVISOR: **DIMITRIOS A. MAVROUDIS**, PROFESSOR OF MEDICAL ONCOLOGY
MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF CRETE, CHIEF OF MEDICAL ONCOLOGY UNIVERSITY
HOSPITAL OF HERAKLION, CRETE, GREECE

STRATAKI KALLIOPI
114066
ATHENS, 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από τη κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

Μαυρουδής Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας,
Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης,
Διευθυντής Παθολογικής-Ογκολογικής
Κλινικής, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Ηρακλείου Κρήτης

Παπαθεοδώρου Δημήτριος

Γυναικολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής
Ε.Σ.Υ. - Επιστημονικός Υπεύθυνος
Γυναικολογικής Κλινικής Γ.Α.Ο.Ν.Α «Ο
Άγιος Σάββας»

Βρεκούσης Θωμάς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-
Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	8
1.1. Σαρκώματα Μήτρας	8
1.1.1. Λειομυοσάρκωμα Μήτρας	9
1.1.2. Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου	11
1.1.3. Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου	11
1.1.4. Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας	12
1.1.5. Αδενοσάρκωμα Μήτρας	13
1.2. Επιδημιολογικά Στοιχεία	14
1.3. Παθογένεση Σαρκωμάτων Μήτρας.....	15
1.3.1. Λειομυοσαρκώματα Μήτρας.....	15
1.3.2. Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου και Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας	15
1.4. Ταξινόμηση.....	17
1.4.1 WHO Classification	17
1.5. Σταδιοποίηση	18
1.6. Αντιμετώπιση	20
1.6.1. Αντιμετώπιση Λειομυοσαρκωμάτων Μήτρας	21
1.6.2. Αντιμετώπιση Στρωματικών Σαρκωμάτων Μήτρας.....	22
1.6.2.1. Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου	22
1.6.2.2. Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου	22
1.6.3. Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας.....	23
1.6.4. Αδενοσαρκώματα.....	24
2. Κύριο Μέρος	25
2.1. Υλικά και Μεθοδολογία.....	25
1.6.5. Επιλογή Ασθενών	25
1.6.6. Συλλογή Δεδομένων και Ορισμοί Χρόνου Επιβίωσης.....	26
1.6.7. Στατιστική Ανάλυση	27
2.2. Αποτελέσματα	28
2.2.1. Βασικά Χαρακτηριστικά.....	28
2.2.2. Πρωτογενής θεραπεία	32
2.2.3. Υποτροπιάζουσα και Μεταστατική Νόσος	33
2.2.4. Ολική Επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό και ανάλυση υποομάδων.....	35
2.2.5. Περίοδος Ελευθέρας Νόσου- DFS.....	39
2.2.6. Ανάλυση Επιβίωσης Χωρίς Πρόοδο νόσου- PFS.....	42
3. Συμπεράσματα- Συζήτηση.....	43
4. Βιβλιογραφία	46

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σαρκώματα της μήτρας αποτελούν μία σπάνια και ιστολογικά ετερογενή ομάδα όγκων, η οποία σχετίζεται με εξαιρετικά φτωχή πρόγνωση. Στην μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, την πρόγνωση και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της επιθετικής ομάδας μεσεγχυματικών όγκων και σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η περιγραφή της εμπειρίας ενός Ελληνικού Ογκολογικού Νοσοκομείου τη τελευταία δεκαετία καθώς και η μελέτη πιθανών παραγόντων που επηρεάζουν τη πρόγνωση αυτών των επιθετικών νεοπλασιών.

Το νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας» είναι ένα αντικαρκινικό- ογκολογικό κέντρο των Αθηνών, με μεγάλη εμπειρία στη διαχείριση και αντιμετώπιση ογκολογικών περιστατικών. Από τις βάσεις δεδομένων των εμπλεκόμενων τμημάτων του νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας» ερευνήθηκαν και αναλύθηκαν όλες οι ασθενείς με διάγνωση σαρκώματος μήτρας, τη περίοδο 2010-2020. Στα κριτήρια της έρευνας συμπεριελήφθησαν: η ηλικία διάγνωσης, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, το μέγεθος του αρχικού όγκου, η μεταστατική επέκταση της νόσου, ο τύπος θεραπείας, και τέλος η εξέλιξη της νόσου, όπου περιλαμβάνονται δεδομένα υποτροπής νόσου και διαστήματος ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης ασθενών έως τον Δεκέμβριο του 2023.

Στην αναδρομική μελέτη μας συμπεριελήφθησαν 28 περιστατικά, εκ των οποίων δεκατέσσερα (14) είχαν ιστολογική διάγνωση Λειομυοσαρκώματος μήτρας (LMS) , επτά (7) είχαν διάγνωση Στρωματικού Σαρκώματος Ενδομητρίου (ESS), έξι (6) είχαν διάγνωση Αδιαφοροποίητου Σαρκώματος Μήτρας (UUS) και ένα περιστατικό με διάγνωση Ραβδομυοσάρκωμα. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 57,3 έτη και το μέσο μέγεθος όγκου στα 8,7 εκατοστά. Το 57,2 % των ασθενών βρίσκονταν σε Στάδιο I κατά τη διάγνωση, το 10,7% σε Στάδιο II, το 3,6% σε Στάδιο III και το 15% βρίσκονταν σε Στάδιο IV. Η διάμεση ολική επιβίωση (OS) ανέρχεται στους 42,8 μήνες ενώ η διάμεση επιβίωση ελεύθερας νόσου (DFS) για τις ασθενείς πρώιμου σταδίου ήταν 30,3 μήνες και η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) για τις ασθενείς Σταδίου IV ανέρχεται στους 2,1 μήνες.

ABSTRACT

Uterine sarcomas are a rare histologically heterogeneous group of tumors, which is associated with an extremely poor prognosis. In the literature to date, there is no agreement regarding the risk factors, the prognosis and the most effective treatment of this aggressive group of mesenchymal tumors. The purpose of this retrospective study is to describe the experience of a Greek Cancer Hospital in the last decade as well as to study possible factors influencing the prognosis of these aggressive neoplasms.

The "Agios Savvas" hospital is an anticancer and oncological center in Athens, with extensive experience in the management and treatment of oncological cases. From the databases of the involved departments of the "Agios Savvas" hospital, all patients with the diagnosis of uterine sarcoma, in the period 2010-2020, were searched and analyzed. The research criteria included: age at diagnosis, histological type, grade of differentiation, initial tumor size, metastatic extension of the disease, type of treatment, and finally disease progression, including data on disease recurrence and disease-free interval and overall patient survival by December 2023.

In our retrospective study, 28 cases were included, of which fourteen (14) had a histological diagnosis of Leiomyosarcoma (LMS), seven (7) had a diagnosis of Endometrial Stromal Sarcoma (ESS), six (6) had a diagnosis of Undifferentiated Uterine Sarcoma (UUS) and there was one case with a diagnosis of Rhabdomyosarcoma. The mean age at diagnosis was 57.3 years and the mean tumor size 8.7 cm. 57.2% of patients were in Stage I at diagnosis, 10.7% of patients in Stage II, 3.6% of patients in Stage III and 15% in Stage IV. Median overall survival (OS) was 42.8 months while median disease-free survival (DFS) for early-stage patients was 30.3 months and median progression-free survival (PFS) for Stage IV patients was 2.1 months.

ΣΚΟΠΟΣ

Τα σαρκώματα της μήτρας είναι σπάνια κακοήθη νεοπλάσματα μεσεγγυματογενούς προέλευσης. Λόγω της σπανιότητας και της επιθετικής τους συμπεριφοράς, η αντιμετώπιση των σαρκωμάτων μήτρας πρέπει να εξατομικεύεται και απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση μετά από συζήτηση σε Ογκολογικό Συμβούλιο. Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η περιγραφή της εμπειρία ενός Ογκολογικού Νοσοκομείου τη τελευταία δεκαετία και η μελέτη πιθανών παραγόντων που επηρεάζουν τη πρόγνωση αυτών των επιθετικών νεοπλασιών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των σαρκωμάτων μήτρας στηρίζονται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες. Πρόκειται για επιθετικά στη πλειοψηφία τους νεοπλάσματα με φτωχή πρόγνωση.

Επιπρόσθετα, έτερος σκοπός της μελέτης είναι να μελετηθεί το διάστημα ελευθέρας νόσου και ο χρόνος ολικής επιβίωσης των ασθενών με ιστολογική διάγνωση σαρκώματος μήτρας καθώς και να διερευνηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τους χρόνους επιβίωσης. Η σύγκριση θα πραγματοποιηθεί βάσει του σταδίου νόσου κατά τη διάγνωση αλλά και βάσει του ιστολογικού υπότυπου.

Αν και το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας είναι αβέβαιο, ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία αυξάνεται. Ωστόσο, τα δεδομένα από προοπτικές μελέτες είναι πολύ περιορισμένα και ορισμένες μελέτες έχουν κλείσει λόγω έλλειψης ένταξης περιστατικών με σαρκώματα μήτρας. Προκειμένου να υπάρξει πρόοδος στην αντιμετώπιση αυτών των σπάνιων νεοπλασμάτων, οι ασθενείς με σαρκώματα μήτρας πρέπει να εντάσσονται σε προοπτικές πολυκεντρικές κλινικές μελέτες και να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα. Η δημιουργία μίας βάσης δεδομένων εθνικής εμβέλειας θα προωθούσε την έρευνα και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με σαρκώματα μήτρας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

- Λειομυοσαρκώματα (LMS)
- Χαμηλού βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου (LG-ESS)
- Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου (HG-ESS)
- Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας (UUS)
- Χρόνος Ολικής Επιβίωσης (OS)
- Επιβίωση Ελευθέρας Νόσου (DFS)
- Επιβίωση χωρίς Πρόοδο Νόσου (PFS)

1. Εισαγωγή

1.1. Σαρκώματα Μήτρας

Τα σαρκώματα της μήτρας είναι εξαιρετικά σπάνιοι και επιθετικοί όγκοι, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% όλων των κακοηθειών του γυναικολογικού γεννητικού συστήματος. Πρόκειται για νεοπλάσματα μεσεγχυματογενούς προελεύσεως και αποτελούν περίπου το 3-4% του συνόλου των κακοηθειών της μήτρας. Στην μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, την πρόγνωση και την αποτελεσματικότερη θεραπεία τους, λόγω της σπανιότητάς τους και της ιστοπαθολογανατομικής τους ποικιλομορφίας. Τα σαρκώματα της μήτρας θεωρείται ότι προκύπτουν πρωτίστως από δύο ιστούς: το στρώμα του ενδομητρίου και τον ίδιο τον λείο μυϊκό χιτώνα της μήτρας, το μυομήτριο. Ο ιστός και ο τύπος των κυττάρων από τα οποία προέρχονται είναι και τα κύρια κριτήρια κατηγοριοποίησής τους. [1]

Ιστολογικά, τα σαρκώματα της μήτρας ταξινομήθηκαν αρχικά σε καρκινοσαρκώματα μήτρας (κακοήθεις μεσοδερμικοί μεικτοί όγκοι), τα οποία αντιπροσωπεύουν το 50% των περιπτώσεων, σε Λειομυοσαρκώματα (LMS) τα οποία αντιστοιχούν στο 30% των περιπτώσεων, σε Στρωματικά Σαρκώματα ενδομητρίου (ESS) τα οποία αποτελούν το 15% των περιπτώσεων και σε Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας (UUS) τα οποία αποτελούν το 5% των περιπτώσεων. [2]

Όταν ο μεσεγχυματικός ιστός του ενδομητρίου υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή, μπορεί να συνοδεύεται και από επιθηλιακό στοιχείο. Αυτά τα είδη σαρκωμάτων ονομάζονται καρκινοσαρκώματα μήτρας [CS], παλαιότερα αναφερόμενα ως κακοήθεις μεικτοί Μυλλερικοί όγκοι (Mixed Müllerian Tumors ή Mixed Mesodermal Tumor- MMT). Όταν σχετίζεται με ένα καλοήγη επιθηλιακό συστατικό κατατάσσεται ως αδενοσάρκωμα, ενώ όταν το επιθηλιακό στοιχείο είναι μη αναγνωρίσιμο κατατάσσεται ως στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου. Οι όγκοι που προκύπτουν από κακοήθη εξαλλαγή του λείου μυϊκού χιτώνα της μήτρας είναι γνωστοί ως Λειομυοσαρκώματα της μήτρας. Άλλα σαρκώματα, όπως το αγγειοσάρκωμα και το ινοσάρκωμα, εμφανίζονται σε συνδετικούς ιστούς και είναι εξαιρετικά σπάνια. [1,3]

1.1.1. Λειομυοσάρκωμα Μήτρας

Τα λειομυοσαρκώματα αντιπροσωπεύουν το 1-2% όλων των κακοηθειών της μήτρας. Σε δύο μεγάλες μελέτες στη βάση δεδομένων SEER, διαπιστώνεται ότι η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν τα 52 και τα 50 έτη αντίστοιχα (Hosh 2016, Kapp 2008). Τα περισσότερα λειομυοσαρκώματα αναγνωρίστηκαν εντοπισμένα στο μυομήτριο κατά τη διάγνωση, ενώ στο 3-14% διαπιστώθηκε τοπική επέκταση της νόσου. Οι απομακρυσμένες εντοπίσεις αντιπροσώπευαν το 7-31%. [4]

Τα πιο ευρέως διαδεδομένα ιστολογικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των λειομυοσαρκωμάτων είναι τα κριτήρια Stanford. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν πληροφορίες του αριθμού των μιτώσεων, του ποσοστού της κυτταρικής ατυπίας και την παρουσία κυτταρικής νέκρωσης. Στην εικόνα 1.1 αποτυπώνονται πιθανοί συνδυασμοί ιστολογικών χαρακτηριστικών που μπορεί να παρατηρηθούν στα λειομυοσαρκώματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο μιτωτικός δείκτης ξεπερνά τις 15 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο, ενώ η κυτταρική ατυπία είναι συνήθως μετρίου προς υψηλού βαθμού και η νέκρωση μπορεί να είναι παρούσα ή μη. [2]

Εικόνα 1- Ιστολογικά Χαρακτηριστικά Λειομυοσαρκώματος

Coagulative Tumor Cell Necrosis	Mitotic Index ^a	Degree of Atypia
Present	≥10 MF/10 HPF	None
Present	Any	Diffuse, significant
Absent	≥10 MF/10 HPF	Diffuse, significant

^aMF/10 HPF = the total number of mitotic figures counted when 10 high-powered fields are examined.

[Πηγή: *Williams Gynecology 4th Edition*]

Τα λειομυοσαρκώματα θεωρούνται νεοπλασμάτα υψηλού βαθμού κακοήθειας, πολύ επιθετικά και με ιδιαίτερα γρήγορο πρότυπο ανάπτυξης. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα στις ασθενείς που θα διαγνωστούν με αυτόν τον τύπο σαρκώματος παρουσιάζεται ως περιεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμορραγία, ενώ κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται πυελική μάζα, η οποία αρχικά θα εκτιμηθεί κλινικά ως πιθανό λειομύωμα της μήτρας.

Ο Giuntoli και οι συνεργάτες του, αναφέροντας την εμπειρία της Mayo Clinic από δείγμα 208 ασθενών με λειομυοσάρκωμα της μήτρας, που συλλέχθηκαν σε περίοδο 23 ετών, διαπίστωσαν ότι η κοιλιακή αιμορραγία ήταν το πιο κοινό σύμπτωμα σε ποσοστό 56%. Το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα που αναφέρεται αντιστοιχεί σε ψηλαφητή πυελική μάζα σε ποσοστό 54%, ενώ στο 22% των περιπτώσεων αναφέρθηκε και πυελικός πόνος. Οι προγνωστικοί δείκτες για τα λειομυοσαρκώματα μήτρας που αναφέρονται στην βιβλιογραφία, φαίνονται στην Εικόνα 2. [4,5]

Εικόνα 2- Προγνωστικοί Δείκτες Λειομυοσαρκωμάτων Μήτρας

Prognostic Factors	Favorable	Unfavorable
<i>Initial tumor stage</i>	Early	Advanced
<i>Patient's age</i>	<50 years	>50 years
<i>Mitotic count</i>	<10 mitoses	>10 mitoses
<i>Tumor size</i>	<10 cm	>10 cm
<i>Tumor margins</i>	Negative	Positive
<i>Race</i>	White	Afro-American
<i>Vascular space involvement</i>	No	Yes
<i>Oestrogen/Progesterone receptors</i>	Yes	No
<i>Ki-67 expression</i>	Low	High
<i>P-53 expression</i>	No	Yes
<i>P-16 overexpression</i>	No	Yes
<i>Morcellation</i>	No	Yes
<i>Cervical invasion</i>	No	Yes
<i>Locoregional metastasis</i>	No	Yes
<i>Distant metastasis</i>	No	Yes
<i>Bcl-2 expression</i>	Yes	No
<i>Percentage of necrosis</i>	Low	High

1.1.2. Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου

Οι στρωματικοί όγκοι του ενδομητρίου είναι σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι που αποτελούνται από κύτταρα που παρομοιάζουν τα ενδομητρικά στρωματικά κύτταρα του παραγωγικού ενδομητρίου. Είναι όγκοι εξαιρετικά σπανιότεροι, συγκριτικά με τα λειομυοσαρκώματα και αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο του 10% όλων των σαρκωμάτων της μήτρας. [6] Η μέση ηλικία εμφάνισής τους, κατά τη διάγνωση, είναι τα 52 έτη και η ακριβής συχνότητα εμφάνισής τους είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς στο παρελθόν η ορολογία για τα εν λόγω νεοπλασμάτα υστερούσε της ακριβούς διάγνωσης, και ο όρος «endolymphatic stromal myosis» είχε χρησιμοποιηθεί στην βιβλιογραφία για τον χαρακτηρισμό των στρωματικών σαρκωμάτων μήτρας με χαμηλό βαθμό κακοήθειας. [1,7]

Αν και η επέκταση του εν λόγω σαρκώματος μπορεί να παρατηρηθεί στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, η κλινική πορεία των ασθενών είναι συνήθως καλή και η χειρουργική επέμβαση από μόνη της αποτελεί στις περισσότερες περιπτώσεις επαρκή θεραπεία. [8] Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας ενδομητρικά στρωματικά σαρκώματα μήτρας μπορεί να υποτροπιάσουν, αλλά η κλινική τους πορεία χαρακτηρίζεται από καθυστερημένες υποτροπές, συνήθως με χρόνο ελευθέρως νόσου που ξεπερνά τα 5 έτη και με υποτροπές να έχουν αναφερθεί έως και 25 έτη από την πρώτη διάγνωση της νόσου.

1.1.3. Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου

Τα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου, υψηλού βαθμού κακοήθειας είναι μια σχετικά πρόσφατα περιγραφείσα οντότητα συνήθως με μεγαλύτερη ατυπία από τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (LG-ESS), αλλά και χωρίς τον πλειομορφισμό των αδιαφοροποίητων σαρκωμάτων (UUS) [9].

Το 2013, οι Lee et al παρείχαν τη βάση για την εκ νέου εισαγωγή της κατηγορίας του υψηλού βαθμού στρωματικού σαρκώματος του ενδομητρίου (HG-ESS) στο σύστημα ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για το 2014, διακρίνοντας σημαντικές ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές διαφοροποιήσεις μεταξύ της μέχρι τότε ευρείας ομάδας των στρωματικών σαρκωμάτων του ενδομητρίου [10].

Οι διαφορές αυτές είχαν άμεση συσχέτιση με την επιθετικότητα, την πρόγνωση αλλά και την επιβίωση των ασθενών με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά στους μεσεγγυματικούς τους όγκους [11]. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 50 έτη και το πιο συχνό σύμπτωμα παρουσιάζεται ως μη φυσιολογική κολπική αιμόρροια και συνήθως περιεμμηνοπαυσιακά [12].

Το νεόπλασμα αυτό αναπτύσσεται με μοτίβο ανάπτυξης παρόμοιο με τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου, χωρίς όμως την τυπική τους αγγείωση, ενώ η λεμφαγγειακή διήθηση είναι πολύ συχνό μικροσκοπικό εύρημα στα εν λόγω σαρκώματα. [11] Οι ασθενείς με HG-ESS εμφανίζουν νωρίτερα και πιο συχνές υποτροπές από τα LG-ESS, συχνά σε διάστημα μικρότερο του ενός έτος και διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου λόγω της νόσου. Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) και η ολική επιβίωση (OS) σε αυτούς ασθενείς, κυμαίνονται από 7 έως 11 μήνες και 11 έως 23 μήνες, αντίστοιχα. [14] Λόγω της σπανιότητας και της επιθετικότητας των HG-ESS, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς βρίσκονται ήδη σε προχωρημένα στάδια νόσου κατά τη διάγνωση, η οποία και συνήθως διαπιστώνεται μετεγχειρητικά μετά από την παθολογοανατομική εξέταση.[15]

1.1.4. Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας

Το αδιαφοροποίητο σάρκωμα μήτρας είναι ένας επιθετικός υπότυπος σαρκώματος της μήτρας που στερείται μορφολογικών και ανοσοφαινοτυπικών ενδείξεων διαφοροποίησης των κυττάρων. Παλαιότερα γνωστό ως «αδιαφοροποίητο σάρκωμα του ενδομητρίου», το νεόπλασμα αυτό μπορεί να εμφανιστεί στο ενδομήτριο ή το μυομήτριο και αποτελείται από εξαιρετικά σημαντική ατυπία των κυττάρων. Η διήθηση του μυομητρίου, η έντονη μιτωτική δραστηριότητα, καθώς και νέκρωση αλλά και η αγγειακή συμμετοχή είναι στοιχεία που συχνά ανευρίσκονται σε τέτοιους όγκους. Η διάγνωση του λοιπόν, βασίζεται στον αποκλεισμό των πιο συχνών υποτύπων σαρκώματος της μήτρας, όπως το λειομυοσάρκωμα και το στρωματικό σάρκωμα του ενδομητρίου. [16]

Αυτά τα σαρκώματα δεν εμφανίζουν αναγνωρίσιμη γραμμή διαφοροποίησης και θεωρούνται ετερογενής ομάδα [9]. Η μοριακή ανάλυση των στρωματικών όγκων του ενδομητρίου οδήγησε σε καλύτερο χαρακτηρισμό των αδιαφοροποίητων σαρκωμάτων μήτρας, και το γεγονός αυτό, με τη σειρά του, έχει προκαλέσει τη μείωση της διάγνωσης τους.

Τα αδιαφοροποίητα σαρκώματα μήτρας αποτελούν επί του παρόντος, μια ετερογενή ομάδα όγκων, καθώς και μία διάγνωση αποκλεισμού. Ενώ τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα, η πρόγνωση φαίνεται να είναι δυσοίωνη, καθώς το 60% των ασθενών θα διαγνωστούν σε προχωρημένο στάδιο (Stage III- IV) και η ολική τους επιβίωση δεν θα ξεπεράσει τα δύο έτη [11].

1.1.5. Αδενোসάρκωμα Μήτρας

Το αδενোসάρκωμα μήτρας, ή όπως αναφερόταν παλαιότερα «Μυλλεριανό Αδενোসάρκωμα» περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Clement και Scully το 1974. Είναι ένας σπάνιος διφασικός όγκος που εμφανίζει κακόηθη «στρωματική» συνιστώσα του μεσεγγυματικού στοιχείου και ένα καλόηθες και κλωνικά άσχετο επιθηλιακό συστατικό [17]. Το αδενোসάρκωμα μπορεί να εμφανιστεί σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας, με πιο συχνή εμφάνιση στον περιεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό ή μετά την εμμηνόπαυση. Οι ασθενείς αυτοί τυπικά παρουσιάζονται με μη φυσιολογική κολπική αιμόρροια και/ή πυελικό πόνο, αν και ένα σημαντικό ποσοστό μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικό. [17] Πρόκειται για νεόπλασμα το οποίο προέρχεται κυρίως από το ενδομήτριο, και σπανιότερα εντοπίζεται σε ενδοτραχηλικές ή εξωμήτριες θέσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τον κόλπο καθώς και την οπισθοπεριτοναϊκή επιφάνεια και ενδέχεται να σχετίζεται με την ενδομητρίωση. [18]

Συνήθως, το κακόηθες στρωματικό συστατικό αποτελείται από χαμηλού βαθμού στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου με ήπιο βαθμό ατυπίας, ενώ πολύ σπάνια μπορεί να υπάρχει και υψηλού βαθμού στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου. Τα αδενোসαρκώματα μήτρας θεωρούνται όγκοι χαμηλής επιθετικότητας και καλής πρόγνωσης, αλλά υπάρχουν παράγοντες που φέρονται να δυσχεραίνουν την πρόγνωση και σε αυτούς περιλαμβάνονται: η διήθηση του μυομητρίου, η λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI), το στάδιο νόσου, το ποσοστό νέκρωσης του όγκου καθώς και η ηλικία της ασθενούς κατά τη διάγνωση. [18]

1.2. Επιδημιολογικά Στοιχεία

Τα σαρκώματα της μήτρας αντιπροσώπευαν το 8% των πρωτοπαθών κακοηθειών της μήτρας στην πιο πρόσφατη ανάλυση της βάσης δεδομένων SEER. Ο Harlow και οι συνεργάτες του είχαν αναφέρει προηγουμένως από τις βάσεις δεδομένων του SEER που κάλυπταν το 1973 έως το 1981, οι οποίες πρότειναν ετήσια επίπτωση μόνο 1,7 περιπτώσεων ανά 100.000 γυναίκες. Τα σαρκώματα παραδοσιακά πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν μόνο το 3% έως 5% όλων των όγκων της μήτρας. Η αυξανόμενη συχνότητα σαρκωμάτων της μήτρας που σημειώθηκε στις μελέτες SEER μπορεί να αντικατοπτρίζει μια καλύτερη ιστολογική διάγνωση και ίσως μια πραγματική αύξηση λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. [1]

Η βάση δεδομένων SEER δείχνει ότι μεταξύ 8.365 αναφερόμενων περιπτώσεων, τα LMS αποτελούν το 59%, τα ESS αποτελούν το 33% και οι υπόλοιποι υπότυποι των σαρκωμάτων μήτρας αποτελούν το 8%. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όλων των σαρκωμάτων εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα 45 έως 54 ετών, με τη διάγνωση του LMS να κορυφώνεται σε ηλικία λίγο μετά τα 55 έτη. Σύμφωνα με αυτή τη βάση δεδομένων, που αναφέρεται σε περιστατικά διάγνωσης σαρκωμάτων για τις γυναίκες των ΗΠΑ, διακρίνονται εμφανείς φυλετικές διαφοροποιήσεις.

Η προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία συχνότητα εμφάνιση σαρκώματος μήτρας, για γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω, αντιστοιχεί στο 2,68 ανά 100.000 για τις Ιθαγενείς, Ασιάτισσες και Ισπανόφωνες. Για τον λευκό πληθυσμό, η εμφάνιση σαρκώματος μήτρας αντιστοιχεί στο 3,58 ανά 100.000 γυναίκες ενώ για στην ομάδα των Αφροαμερικανών, αντιστοιχεί στο 7,02 ανά 100.000 γυναίκες. Σε αντίθεση, όσον αφορά τους επιθηλιακούς καρκίνους της μήτρας, η συχνότητα εμφάνισης ανάγεται περίπου σε 9 ανά 100.000 γυναίκες για τις Αφροαμερικανίδες, ενώ για τον λευκό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης είναι 20 ανά 100.000. [1]

Ο τύπος και η συχνότητα των σαρκωμάτων της μήτρας σχετίζονται τόσο με την ηλικία όσο και με τη φυλή. Τα λειομυοσαρκώματα μπορεί να εμφανιστούν σε νεαρή ηλικία, με αύξηση της επίπτωσης τους στη μέση ηλικία ενώ η επίπτωση τους φαίνεται να περιορίζεται κατά την αυξανόμενη ηλικία. [1] Σε μια μεγάλη προοπτική χειρουργική-παθολογική μελέτη που διεξήχθη από την GOG που αξιολογούσε ασθενείς με όλους τους τύπους σαρκωμάτων, η διάμεση ηλικία των ασθενών με LMS ήταν τα 55 έτη σε σύγκριση με τα 65 έτη για αυτούς με CS. Δεδομένου ότι τα σαρκώματα της μήτρας είναι σπάνια και αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, λίγα είναι γνωστά για άλλους παράγοντες κινδύνου που ευνοούν την ανάπτυξη αυτών των όγκων. [1]

1.3. Παθογένεση Σαρκωμάτων Μήτρας

1.3.1. Λειομυοσαρκώματα Μήτρας

Τα λειομυοσαρκώματα μήτρας αναπτύσσονται γενικά από μια μεμονωμένη βλάβη. Δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να παρέχουν συσχέτιση μεταξύ του λειομυοσαρκώματος μήτρας και του λειομυώματος, είναι όμως αρκετά σύνηθες, να βρεθούν και τα δύο αυτά στοιχεία σε ένα χειρουργικό παρασκέυασμα. Η ακριβής παθοφυσιολογία του λειομυοσαρκώματος δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί και οι περισσότερες μελέτες συνεχίζουν να υποστηρίζουν εξαιρετικά ετερογενή πρότυπα παθογένεσης. [19] Τα λειομυοσαρκώματα φαίνεται να είναι μονοκλωνικής προελεύσεως και να διανύουν ένα αυτόνομο μονοπάτι σαρκογένεσης, τελείως διαφορετικό από αυτό των λειομυωμάτων ή του φυσιολογικού μυομητρίου [20].

Υπάρχει η θεωρία, ότι σύνθετες χρωμοσωμικές αστάθειες (αριθμητικές και δομικές χρωμοσωμικές εκτροπές) είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα των όγκων λείου μυός της μήτρας, αλλά καμία δεν έχει αποδειχθεί να τεκμηριώνεται ως διαγνωστικό μέσο [29]. Τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια που έχουν αναγνωριστεί είναι το p53 (σε ποσοστό 30%), ακολουθούμενο από το σύνδρομο άλφα θαλασσαιμίας/νοητικής υστέρησης X-linked (ATRX) (σε ποσοστό 25%), η υπομονάδα 12 του συμπλέγματος μεσολαβητή (MED12) (σε ποσοστό 20%), η πρωτεΐνη αμφιβληστροειδούς (RB1) και το καρκινικό γονίδιο του μαστού-2 (BRCA2) [21]. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF) εκφράζονται επίσης στα λειομυοσαρκώματα μήτρας. [20]

1.3.2. Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου και Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας

Παρόλο που ο ρόλος των γυναικείων ορμονών στην επίπτωση των στρωματικών σαρκωμάτων του ενδομητρίου παραμένει υπό συζήτηση, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση των στρωματικών σαρκωμάτων με την έκθεση στην ταμοξιφαίνη, την μη ελεγχόμενη έκθεση σε οιστρογόνα καθώς και σε καταστάσεις όπως οι πολυκυστικές ωοθήκες. Έχει παρατηρηθεί επίσης, ανάπτυξη στρωματικών σαρκωμάτων ενδομητρίου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία. Τα στρωματικά σαρκώματα φαίνεται να έχουν ετερογενείς χρωμοσωμικές αποκλίσεις και διαταραχές.[14]

Έπειτα από πολλαπλά έτη έρευνας, παρατηρήθηκε με μοριακές τεχνικές πως, η πιο συχνή γενετική αλλαγή που εντοπίζεται στο 80% των στρωματικών σαρκωμάτων ενδομητρίου, χαμηλής κακοήθειας (LG-ESS) είναι η αναδιάταξη JAZF1-SUZ12 [22]. Αντίθετα, στα υψηλού βαθμού κακοήθειας, στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (HG-ESS), εντοπίζεται η μετατόπιση του γονιδίου t(10;17)(q23,p13) και οι ανωμαλίες του γονιδίου BCOR.[22] Τα παραπάνω χαρακτηριστικά τείνουν να διαχωρίζουν τα υψηλού βαθμού κακοήθειας, στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (HG-ESS), σε δύο κύριους υποτύπους, με διαφορετική πρόγνωση και επιθετικότητα [23].

Η μοριακή ανάλυση των στρωματικών σαρκωμάτων ενδομητρίου (ESS) οδήγησε σε καλύτερο χαρακτηρισμό αυτών των όγκων. Αυτό, με τη σειρά του, έχει οδηγήσει στη μείωση της διάγνωσης των Αδιαφοροποίητων Σαρκωμάτων Ενδομητρίου (UUS), η οποία επί του παρόντος, είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων καθώς και μία διάγνωση εξ' αποκλεισμού. Σε αντίθεση με τα υψηλού βαθμού κακοήθειας, στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (HG-ESS), τα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου, χαμηλής κακοήθειας (LG-ESS) εκφράζουν συνήθως θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. [23]

Οι Jung CK, Jung JH το 2008, παρατήρησαν θετική χρώση για το CD10 μόνο στο ~20% των περιπτώσεων κυτταρικού λειομυώματος και λειομυοσαρκώματος, ενώ ήταν εμφανής στο 100% των περιπτώσεων στρωματικών σαρκωμάτων ενδομητρίου (ESS) [24]. Τα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (ESS) φαίνεται να σχετίζονται με την υπερέκφραση του CD10 και της β-κατενίνης και με τη μειωμένη έκφραση της δεσμίνης (Desmin). Έτσι, η ανίχνευση ενός πάνελ CD10, δεσμίνης, h-caldesmon και β-κατενίνης έχει προταθεί ως ανοσοϊστοχημική μελέτη για τη διαφορική τους διάγνωση. [25]

1.4. Ταξινόμηση

1.4.1 WHO Classification

Τα σαρκώματα της μήτρας ανήκουν στους όγκους της μήτρας μεσεγγυματογενούς προελεύσεως. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα είναι πολυδύναμα κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν, ανάλογα με την περιοχή, σε ινοβλάστες, οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, μυοβλάστες και κύτταρα του αίματος. Τα σαρκώματα μήτρας κατηγοριοποιούνται περαιτέρω μορφολογικά ως αμιγή (pure) σαρκώματα και μεικτά (mixed) σαρκώματα. Τα αμιγή σαρκώματα είναι σχεδόν όλα ομόλογα και διαφοροποιούνται σε μεσεγγυματικό ιστό, που υπάρχει φυσιολογικά στη μήτρα, όπως ο λείος μυϊκός ιστός και ο στρωματικός ιστός του ενδομητρίου. Τα μεικτά σαρκώματα περιέχουν κακόηθες μεσεγγυματικό συστατικό σε συνδυασμό με ένα επιθηλιακό στοιχείο. Εάν το επιθηλιακό στοιχείο χαρακτηρίζεται από κακοήθη εξαλλαγή, ο όγκος ορίζεται ως Καρκινοσάρκωμα, ενώ αν το επιθηλιακό στοιχείο είναι καλοήθες, τότε ο όγκος ορίζεται ως Αδενοσάρκωμα. [1]

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) τα σαρκώματα μήτρας ταξινομούνται ανάλογα με τον ιστό προελεύσεώς τους. Έτσι, ο όρος Λειομυοσάρκωμα, χαρακτηρίζει τα σαρκώματα που προέρχονται από τον λείο μυϊκό ιστό της μήτρας (μυομήτριο) και ο όρος Στρωματικοί Όγκοι του Ενδομητρίου, ορίζει τους όγκους εκ των στρωματικών κυττάρων του ενδομητρίου.[3]

Η τελευταία ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) το 2020 για τους όγκους του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος υποκατηγοριοποίησε του στρωματικούς όγκους του ενδομητρίου σε τέσσερις ομάδες: (i) Στρωματικό όζο ενδομητρίου (ESN), (ii) Στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LG-ESS), (iii) Στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου υψηλού βαθμού κακοήθειας (HG-ESS).), και (iv) Αδιαφοροποίητο σάρκωμα μήτρας (UUS). [Εικόνα 3]

Στην τελευταία έκδοσή της ταξινόμηση του, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συστήνει επίσης, πως η παλαιά ορολογία Μεικτός Μυλλεριανός Όγκος Ενδομητρίου που αναφερόταν στα Καρκινοσαρκώματα θα πρέπει να καταργηθεί και πως τα Καρκινοσαρκώματα ταξινομούνται στους επιθηλιακούς όγκους ενδομητρίου καθώς το επιθηλιακό κακόηθες στοιχείο του καρκινώματος ενδομητρίου σε αυτούς τους όγκους, υπερέχει στην βιολογική εξέλιξη της νόσου. [3]

Εικόνα 3- Ταξινόμηση Στρωματικών Όγκων Ενδομητρίου

The classification of Endometrial Stromal Tumours defined in the fifth edition of WHO Classification of Female Genital Tumours.

Category	ICD-11 ¹ Coding (Histopathology)	ICD-O ² Coding
Endometrial Stromal Nodule	XH8C13	8930/0
Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma	XH1S94	8931/3
High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma	XH2CV3	8930/3
Undifferentiated Uterine Sarcoma	XH6HY6	8805/3

¹ ICD-11 = International Classification of Diseases, 11th revision; ² ICD-O = International Classification of Diseases for Oncology.

1.5. Σταδιοποίηση

Ο κύριος αλλά και πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τα σαρκώματα της μήτρας είναι το στάδιο νόσου. Στο παρελθόν, τα σαρκώματα της μήτρας σταδιοποιούνταν χρησιμοποιώντας ένα σύστημα σταδιοποίησης που προτάθηκε το 1988 για το καρκίνωμα του ενδομητρίου. Παρατηρώντας όμως τη διαφορετική βιολογία της νόσου, η ένταξή τους με τα καρκινώματα ενδομητρίου δεν αποδείχθηκε ικανοποιητική, και έτσι, το 2009, ο παγκόσμιος οργανισμός γυναικολόγων-μαιευτήρων (FIGO) ανέπτυξε μία νέα σταδιοποίηση για τα σαρκώματα μήτρας.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης έχει δύο τομείς, ένα για το λειομυοσάρκωμα και το ενδομητρικό στρωματικό σάρκωμα (ESS) και ένα για το αδενοσάρκωμα. Το καρκινοσάρκωμα πλέον σταδιοποιείται χρησιμοποιώντας το σύστημα σταδιοποίησης του καρκινώματος ενδομητρίου.

Την ίδια αλλαγή στη σταδιοποίηση των σαρκωμάτων πραγματοποίησε και η Αμερικανική Επιτροπή Καρκίνου στη νέα της 8^η έκδοση καθώς και το σύστημα σταδιοποίησης TNM. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η σταδιοποίηση FIGO βασίζεται στη χειρουργική σταδιοποίηση, ενώ η σταδιοποίηση TNM βασίζεται σε κλινική και παθολογανατομική σταδιοποίηση.[2]

Η κύρια διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών σταδιοποίησης των σαρκωμάτων, βρίσκεται στα Στάδιο I, όπου για τη σταδιοποίηση των Λειομυοσαρκωμάτων και των Στρωματικών Σαρκωμάτων Ενδομητρίου το κριτήριο είναι το μέγεθος του όγκου, με σημείο αναφορά τη μέγιστη διάμετρο των 5 εκατοστών, ενώ για τη σταδιοποίηση στο Αδενοσάρκωμα το κριτήριο είναι η διήθηση του μυομητρίου.

Όπως βλέπουμε και στην Εικόνα 4 για τα Λειομυοσαρκώματα και τα Στρωματικά Σαρκώματα, στο Στάδιο I ανήκουν όγκοι που περιορίζονται στη μήτρα και στην υποκατηγορία IA όγκοι μικρότεροι των 5 εκ και στο IB όγκοι μεγαλύτεροι των 5εκ. Για τα Αδενοσαρκώματα το Στάδιο I υποκατηγοριοποιείται σε IA, όπου ο όγκος περιορίζεται στο ενδομήτριο ή τον ενδοτράχηλο, χωρίς διήθηση του μυομητρίου, σε IB, όπου ο παρατηρείται διήθηση του μυομητρίου μικρότερη ή ίση του 50%, και σε IC, όπου η διήθηση του μυομητρίου είναι μεγαλύτερη του 50%. Στο στάδιο II ανήκουν οι όγκοι που έχουν επεκταθεί εκτός μήτρας, αλλά περιορίζονται εντός της πυέλου, ενώ στο στάδιο III, ανήκουν οι όγκοι που διηθούν άλλους ιστούς καθώς και η λεμφαδενική συμμετοχή. Το στάδιο IV αναφέρεται σε διήθηση του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως και/ή του ορθού καθώς και οι απομακρυσμένες εντοπίσεις.

Η κατά FIGO σταδιοποίηση του αδενοσαρκώματος φαίνεται στην Εικόνα 5. Η σταδιοποίηση για τα Λειομυοσαρκώματα, τα Στρωματικά Σαρκώματα καθώς και τα Αδενοσαρκώματα είναι κοινή από τα Στάδιο II έως IV όπως παρατηρείται στις Εικόνες 4 και 5. [3]

Εικόνα 4- Σταδιοποίηση κατά FIGO Λειομυοσαρκώματος και Στρωματικού Σαρκώματος Μήτρας

FIGO	TNM	Definition
I ^a		Tumor limited to uterus
IA	T1aN0M0	<5 cm
IB	T1bN0M0	>5 cm
II		Tumor extends beyond the uterus but limited within the pelvic cavity
IIA	T2aN0M0	Adnexal involvement
IIB	T2bN0M0	Involvement of other pelvic tissues
III		Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdominal cavity)
IIIA	T3aN0M0	1 site
IIIB	T3bN0M0	>1 site
IIIC	T3bN1M0	Pelvic and/or para-aortic lymph node metastases
IV		
IVA	T4NxM0	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	T4NxM1	Distant metastasis

FIGO = Federation International Gynecology and Obstetrics; TNM = tumor, lymph node, and metastases staging system.

^a I is not applied for adenocarcinoma (x = 0 or 1).

Εικόνα 5- Σταδιοποίηση κατά FIGO Αδενοσαρκώματος Μήτρας

2014 FIGO and the American Joint Committee on Cancer system-TNM staging for uterine adenocarcinoma.

FIGO	TNM	Definition
I	T1N0M0	Tumor limited to uterus
IA	T1aN0M0	Tumor limited to endometrium/endocervix without myometrial invasion
IB	T1bN0M0	Less than or equal to half myometrial invasion
IC	T1cN0M0	More than half myometrial invasion
II	T2N0M0	Tumor extends beyond the uterus but limited within the pelvic cavity
IIA	T2aN0M0	Adnexal involvement
IIB	T2bN0M0	Involvement of other pelvic tissues
III		Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdominal cavity)
IIIA	T3aN0M0	One site
IIIB	T3bN0M0	More than one site
IIIC	T1-T3N1M0	Pelvic and/or para-aortic lymph node metastases
IV		
IVA	T4N0-N1M0	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	T1-T4N0-N1M1	Distant metastasis

FIGO = Federation International Gynecology and Obstetrics; TNM = tumor, lymph node and metastases.

1.6. Αντιμετώπιση

Η πρωτογενής θεραπεία για τα Λειομυοσαρκώματα της μήτρας (U-LMS), τα Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου (ESS) και τα Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας (UUS), σε τοπικά εντοπισμένη νόσου, είναι η en bloc ολική υστερεκτομή. [1] Η ολική υστερεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με τεχνικές ανοιχτής λαπαροτομίας, είτε με τεχνικές λαπαροσκοπικής χειρουργικής ή λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενες τεχνικές καθώς και με τεχνικές ρομποτικής χειρουργικής.

Η μόνη απαραίτητη προϋπόθεση για την βέλτιστη χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει πως η χειρουργική εκτομή στις ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές θα πραγματοποιείται με τα ίδια κριτήρια όπως για την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση και δεν επιτρέπεται η ενδοπεριτοναϊκή θρυμματοποίηση. [26]

Η συστηματική λεμφαδενεκτομή δεν έχει αποδειχθεί χρήσιμη στις περιπτώσεις των σαρκωμάτων μήτρας. Η προστιθέμενη αξία της αμφοτερόπλευρης σαλπγγωοθηκεκτομής δεν έχει τεκμηριωθεί, ιδιαίτερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επομένως είναι εφικτή η πιθανή διατήρηση των ωοθηκών. [27]

Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν ότι η διατήρηση των ωοθηκών μπορεί να είναι μια επιλογή ακόμη και σε περιπτώσεις στρωματικού σαρκώματος ενδομητρίου (ESS) Σταδίου I κατά την σταδιοποίηση της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO). [28]

Με τη διάγνωση σαρκώματος, η χειρουργική επέμβαση διατήρησης της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες δεν θα πρέπει να θεωρείται ως τυπική διαδικασία. Στα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου (ESS), ωστόσο, οι λεμφαδενικές εντοπίσεις μπορεί να είναι θετικές σε περίπου 10% των περιπτώσεων. Η επικουρική ακτινοθεραπεία δεν έχει βελτιώσει το διάστημα επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής (RFS) και την ολική επιβίωση στη μόνη προοπτική τυχαioποιημένη δοκιμή που έχει δημοσιευτεί και έτσι δεν συνιστάται. [26]

1.6.1. Αντιμετώπιση Λειομυοσαρκωμάτων Μήτρας

Η θεραπεία των λειομυοσαρκωμάτων περιλαμβάνει ολική κοιλιακή υστερεκτομή και την εκτομή πιθανών εστιών, ως επί δευτεροπαθείς εντοπίσεων, εφόσον υπάρχουν εκτός της μήτρας. Συστήνεται λοιπόν η χειρουργική εξαίρεση της μακροσκοπικής νόσου όπου αυτό είναι εφικτό.

Η χειρουργική εξαίρεση των ωθηκών καθώς και των λεμφαδένων παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς τα ποσοστά μεταστατικής εντόπισης παραμένουν πολύ χαμηλά. Η διατήρηση των ωθηκών μπορεί να είναι αποδεκτή επιλογή σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με λειομυοσαρκώματα πρώιμου σταδίου. [27]

Η μεταστατική νόσος σε λεμφαδένες ανευρέθει στο 6,6% και 11% των περιπτώσεων, σε δύο σειρές μετα-αναλύσεων σε ασθενείς με λειομυοσάρκωμα που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενεκτομή, και συνήθως σχετίζεται με προχωρημένα στάδια νόσου και άλλες περιτοναϊκές εντοπίσεις. [29] Η 5ετής επιβίωση στην πρώτη σειρά ασθενών, στους οποίους ανευρέθηκαν θετικοί λεμφαδένες, ανέρχεται σε ποσοστό 26% , σε σύγκριση με 64,2% σε ασθενείς που είχαν αρνητικούς λεμφαδένες ($P < 0,001$). Η επιρροή στα ποσοστά επιβίωσης, σε περιπτώσεις ασθενών με πρώιμη νόσο (Σταδίου I και II) και χειρουργικά υπολειμματική νόσο, καθώς και η ένταξη της επικουρικής συστηματικής θεραπείας ή της ακτινοθεραπείας, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα. [29]

Η Γυναικολογική Ογκολογική Ομάδα (GOG) ξεκίνησε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη χημειοθεραπεία (4 κύκλοι γεμισιταβίνης/ντοσεταξέλης ακολουθούμενοι από δοξορουβικίνη για 4 κύκλους) έναντι της ενεργητικής επιτήρησης (ClinicalTrials.gov - NCT01533207). Αυτή η μελέτη έκλεισε το 2016 λόγω μειωμένης ένταξης ασθενών και, κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν επί του παρόντος τυχαιοποιημένα δεδομένα για την χρησιμότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας σε περιπτώσεις λειομυοσαρκωμάτων μήτρας, με πρώτη γραμμή αντιμετώπισης τη χειρουργική σταδιοποίηση. [30]

Ο συνδυασμός συστηματικής θεραπείας με δοσιταξέλη/γεμισιταβίνη, η δοξορουβικίνη και η ιφοσφαμίδη είναι όλα προτεινόμενες επιλογές για προχωρημένη ή υποτροπιάζουσα νόσο με ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται από 17% έως 36% [31,32].

Ορισμένοι όγκοι μπορεί να ανταποκριθούν στην ορμονική θεραπεία, όπως οι αναστολείς αρωματάσης, και αποτελούν μια θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μεταστατική νόσο [33]. Νεότερες θεραπείες, όπως η τραβεκτεδίνη έχουν επίσης μελετηθεί ως θεραπεία σε προχωρημένα στάδια ή μεταστατική νόσο λειομυοσαρκώματος, με αξιόλογο όφελος στον έλεγχο της νόσου. [34]

1.6.2. Αντιμετώπιση Στρωματικών Σαρκωμάτων Μήτρας

1.6.2.1. Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου

Η θεραπεία των Στρωματικών Σαρκωμάτων Ενδομητρίου, χαμηλού βαθμού κακοήθειας είναι σε μεγάλο βαθμό η χειρουργική αντιμετώπιση, με τη μορφή υστερεκτομής και αμφοτερόπλευρης σαλπινγγοωθηκεκτομής. Τα στρωματικά σαρκώματα είναι συχνά ορμονο-ευαίσθητοι όγκοι και έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς που διατηρούν τις ωοθήκες τους έχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, έως και σε ποσοστό που φτάνει το 100%. Η Λεμφαδενεκτομή καθώς και η επικουρική ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη συνολική επιβίωση. [24]

Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι ευνοϊκή, με 5ετή OS >90% και επιβίωση χωρίς υποτροπές σε ποσοστό περίπου 50%. Αυτοί οι όγκοι έχουν υψηλό ποσοστό έκφρασης οιστρογονικών και προγεστερινικών υποδοχέων (ER και PR), με αρκετές μελέτες που αναφέρουν τη θετική ανταπόκριση σε ορμονική θεραπεία. Ειδικότερα, η χορήγηση προγεστινών και αναστολέων αρωματάσης, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στον έλεγχο της μεταστατικής νόσου. [35,36] Επίσης, η ορμονική υποκατάσταση μετεγχειρητικά θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς [24].

1.6.2.2. Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικά Σαρκώματα Ενδομητρίου

Η θεραπεία για τα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου με υψηλό βαθμό κακοήθειας και τοπικά εντοπισμένη νόσο είναι η χειρουργική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει την υστερεκτομή και την αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή. Αν και η υποτροπή και το ποσοστό της μεταστατικής νόσου είναι υψηλότερα από ό,τι στα στρωματικά σαρκώματα ενδομητρίου, χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LG-ESS), υπάρχει χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σχέση με τα αδιαφοροποίητα σαρκώματα του ενδομητρίου [13].

Σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου, και θετικής έκφρασης ER και PR, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψιν η ορμονική θεραπεία, ανάλογα με τον ρυθμό της νόσου και το κλινικό σενάριο. Επιπροσθέτως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυτταροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στα σαρκώματα μαλακών μορίων.

Αναγνωρίζεται μια υποομάδα στρωματικών σαρκωμάτων ενδομητρίου υψηλού βαθμού κακοήθειας (HG-ESS), η οποία ορίζεται από ειδική κυτταρογενετική, που χαρακτηρίζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, από τη μεταγραφή YWHAΕ-FAM22.72 Μπορούν να ανιχνευθούν άλλες λιγότερο συχνές μοριακές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης της σύντηξης ZC3H7B-BCOR και του εσωτερικού διπλασιασμού BCOR. [37] Συχνά είναι μη ευαίσθητα στην ορμονοθεραπεία και η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία θεωρείται κατάλληλη στο μεταστατικό στάδιο, με αξιοσημείωτες ανταποκρίσεις που αναφέρονται σε σχήματα που βασίζονται στην ανθρακυκλίνη [38].

1.6.3. Αδιαφοροποίητα Σαρκώματα Μήτρας

Σε εντοπισμένη νόσο στους ασθενείς με αδιαφοροποίητα σαρκώματα μήτρας, η ολική υστερεκτομή και η αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή είναι το κύριο βήμα στη διαχείριση. Ο ρόλος της επικουρικής ακτινοθεραπείας τίθεται ακόμα υπό συζήτηση, παρόλο που μια αναδρομική μελέτη ανέφερε πλεονέκτημα στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και ολική επιβίωση (OS) στην ομάδα ακτινοθεραπείας, έναντι αυτών που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοβολία.[39] Δυστυχώς, λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με τη θεραπεία των αδιαφοροποίητων σαρκωμάτων μήτρας (UUS). Απεικονιστική ανταπόκριση έχει αναφερθεί σε σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη, παρόλο που οι ανταποκρίσεις δεν έχουν μεγάλη διάρκεια. [39] Η δοσιταξέλη και η γεμισταβίνη έχουν επίσης δείξει κάποια θετικά αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον υποτύπο. [10,25]

1.6.4. Αδενোসαρκώματα

Η χειρουργική αντιμετώπιση με ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοθηκεκτομή είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής και για το τοπικά εντοπισμένο αδενোসάρκωμα. Πολλές σειρές αναφέρουν ένα ευνοϊκό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης σε ασθενείς με αδενোসάρκωμα μόνο με χειρουργική επέμβαση και χωρίς κάποια επικουρική θεραπεία. Η παρουσία σαρκωματώδους ανάπτυξης, που ορίζεται από την παρουσία ενός υψηλού βαθμού σαρκωματώδους στοιχείου που καταλαμβάνει >25% της νεοπλασματικής μάζας, αυξάνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής αλλά και μεταστατικής εξάπλωσης. [40]

Σε μια αναδρομική ανάλυση, η σαρκωματώδης ανάπτυξη και η λεμφαγγειακή διήθηση φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία σε σχέση με τους χρόνους ελευθέρως νόσου (PFS) και την ολική επιβίωση (OS). Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τις συστηματικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο νόσου. Σε αυτά αναφέρονται θεραπευτικά σχήματα όπως η τραβεκτεδίνη, με παρατεταμένο κλινικό όφελος. [11] Επιπλέον, μια πρόσφατη αναφορά περιστατικού περιγράφει πλήρη ύφεση με ντακαρβαζίνη σε ασθενή με μεταστατικό αδενোসάρκωμα μήτρας [41].

2. Κύριο Μέρος

2.1. Υλικά και Μεθοδολογία

1.6.5. Επιλογή Ασθενών

Αναλύσαμε αναδρομικά όλες τις γυναίκες ασθενείς με σαρκώματα μήτρας που αντιμετώπιστηκαν στο Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» από το 2010 έως και το 2020. Το νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας» είναι ένα αντικαρκινικό- ογκολογικό κέντρο των Αθηνών, με μεγάλη εμπειρία στη διαχείριση και αντιμετώπιση ογκολογικών περιστατικών. Αποτελεί κέντρο αναφοράς και παραπομπής ογκολογικών περιστατικών από όλη την Ελλάδα.

Από τις βάσεις δεδομένων των εμπλεκόμενων τμημάτων του νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας» ερευνήθηκαν και αναλύθηκαν όλες οι ασθενείς με διάγνωση σαρκώματος μήτρας, τη περίοδο 2010-2020. Όλες οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας είχαν ιστολογική διάγνωση σαρκώματος μήτρας και είχαν υποβληθεί σε σταδιοποίηση της νόσου τους. Στις διαγνώσεις συμπεριελήφθησαν ασθενείς με Λειομυοσάρκωμα Μήτρας, Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου, Υψηλού και Χαμηλού βαθμού κακοήθειας, Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Ενδομητρίου καθώς και Ραβδομυοσαρκώματος.

Περιστατικά με διάγνωση Καρκινοσαρκώματος Ενδομητρίου, εξαιρέθηκαν της μελέτης καθώς, από το 2014 και μετά, σύμφωνα με την πρόσφατη νέα ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ανήκουν στους επιθηλιακούς όγκους του ενδομητρίου και έχουν κοινή σταδιοποίηση και αντιμετώπιση με τα καρκινώματα ενδομητρίου. Το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου ενέκρινε τη μελέτη και όλες οι μέθοδοι πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες και κανονισμούς.

1.6.6. Συλλογή Δεδομένων και Ορισμοί Χρόνου Επιβίωσης

Για κάθε ασθενή συλλέχθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα: i) κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με σαρκώματα μήτρας κατά την περίοδο διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, του ιστολογικού υποτύπου, του βαθμού διαφοροποίησης, του σταδίου, του αριθμού μιώσεων. ii) τοπικές και συστηματικές θεραπείες που λαμβάνονται, όπως ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης, επικουρικές θεραπείες έπειτα από την χειρουργική αντιμετώπιση, νεοεπικουρικές συστηματικές θεραπείες για τοπικά εκτεταμένη ή μεταστατική νόσο ή συστηματικές θεραπείες για υποτροπιάζουσα νόσο και μεταγενέστερα σχήματα, η χρήση ακτινοθεραπείας, καθώς και iii) τα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της εξέλιξης της νόσου ή του θανάτου, του χρόνου της υποτροπής (τοπικής ή μετάστασης) και οι χρόνοι συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Ο όρος συνολικής επιβίωσης (OS) ορίστηκε ως η χρονική περίοδος από την ημερομηνία διάγνωσης του γυναικολογικού σαρκώματος μέχρι την ημερομηνία της τελευταίας παρακολούθησης ή του θανάτου της ασθενούς. Η Επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (RFS) αναφέρεται στις ασθενείς με πρώιμο σάρκωμα μήτρας και ορίζεται ως η χρονική περίοδος από την πρωτογενή θεραπεία (χειρουργική) μέχρι την εμφάνιση υποτροπής (τοπικής ή απομακρυσμένης) ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ορίστηκε ως ο χρόνος από την έναρξη μίας θεραπείας μέχρι την εμφάνιση κλινικών ή απεικονιστικών σημείων προόδου του σαρκώματος. Η πληρότητα των δεδομένων ξεπέρασε το 90%.

1.6.7. Στατιστική Ανάλυση

Οι καμπύλες επιβίωσης και οι αναλύσεις από το χρόνο μέχρι το συμβάν εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο Kaplan-Meier. Οι διαφορές μεταξύ των καμπυλών αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή log-rank. Οι αναλογίες κινδύνου (hazard ratios-HR) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval-CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Η πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox, εξέτασε την επίδραση στην ολική επιβίωση (OS) και στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής, όλων των ήδη γνωστών προγνωστικών παραμέτρων κατά την έναρξη.

Οι παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης ως διχοτομικές μεταβλητές είναι οι εξής:

- i. ο ιστολογικός τύπος [Λειομυοσάρκωμα (LMS) =1, Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου (LG-ESS) =2, Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου (HG-ESS) =3, Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας (UUS)=4,Ραβδομυοσάρκωμα=5]
- ii. το μέγεθος όγκου, χρησιμοποιώντας τα 5 εκατοστά ως μέγεθος διαχωρισμού [<5εκ.=1, >5εκ=2],
- iii. το Στάδιο Νόσου κατά τη διάγνωση [Στάδιο I =1, Στάδιο II =2, Στάδιο III = 3, Στάδιο IV =4],
- iv. η χορήγηση Επικουρικής Συστηματικής Θεραπείας [ΝΑΙ =1, ΟΧΙ=2],
- v. η χορήγηση Νεοεπικουρικής Συστηματικής Θεραπείας [ΝΑΙ =1, ΟΧΙ=2],
- vi. η χορήγηση Επικουρικής Ακτινοθεραπείας [ΝΑΙ =1, ΟΧΙ=2],

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση του λογισμικού SPSS, έκδοση 29.0. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως τιμή P μικρότερη από 0,05 για όλες τις συγκρίσεις.

2.2. Αποτελέσματα

2.2.1. Βασικά Χαρακτηριστικά

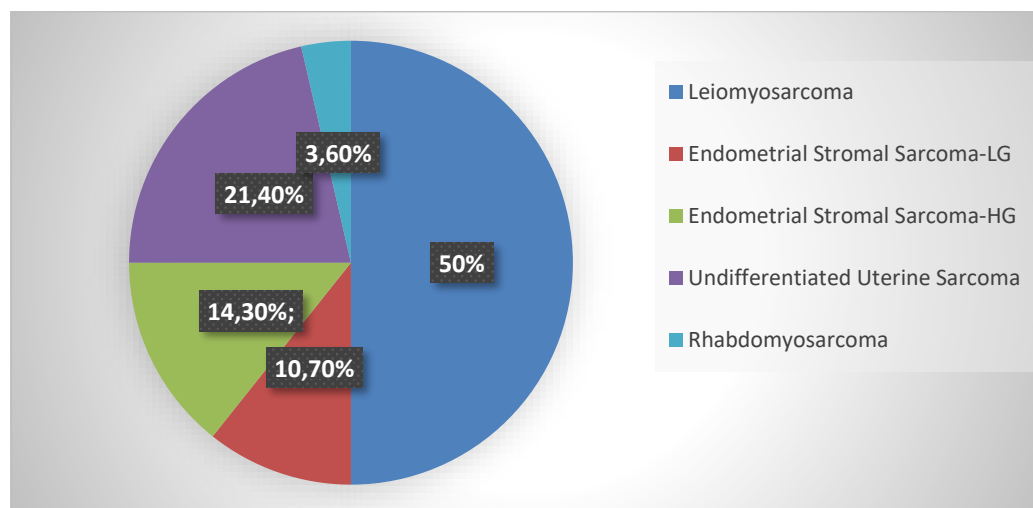
Από το 2010 έως και το 2020, συνολικά 45 περιστατικά με τη διάγνωση σαρκώματος μήτρας ή καρκινοσαρκώματος αντιμετώπιστηκαν στο Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας». Από αυτά οι δεκαπέντε ασθενείς είχαν ιστολογική διάγνωση Καρκινοσαρκώματος (CS), δεκατέσσερα περιστατικά Λειομυοσαρκώματος (LMS), εννέα περιστατικά με Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου (ESS), έξι περιστατικά Αδιαφοροποίητου Σαρκώματος Μήτρας (UUS) καθώς και ένα περιστατικό Ραβδομυοσαρκώματος. Οι ασθενείς με καρκινοσάρκωμα εξαιρέθηκαν της μελέτης μας καθώς πρόκειται για επιθηλιακούς όγκους ενδομητρίου με κακοήθες μεσεγχυματικό στοιχείο και έχουν διαφορετική βιολογία νόσου και επιθετικότητα από την ομάδα των αμιγώς σαρκωμάτων και των μεσεγχυματικών όγκων. Εξαιρέθηκαν από την μελέτη μας επίσης δύο περιστατικά με στρωματικό σάρκωμα ενδομητρίου, καθώς κανένα από τα ιστολογικά και τα κλινικοπαθολογικά τους στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα.

Συνολικά λοιπόν στην αναδρομική μελέτη μας συμπεριελήφθησαν 28 περιστατικά, εκ των οποίων δεκατέσσερα (14) είχαν ιστολογική διάγνωση Λειομυοσαρκώματος μήτρας (LMS), επτά (7) είχαν διάγνωση Στρωματικού Σαρκώματος Ενδομητρίου (ESS), έξι (6) είχαν διάγνωση Αδιαφοροποίητου Σαρκώματος Μήτρας (UUS) και ένα περιστατικό με Ραβδομυοσάρκωμα. Τα περιστατικά Λειομυοσαρκώματος, αποτελούσαν το 50 % των ασθενών στην μελέτη μας και από αυτά το 64,3% ήταν σε αρχικό στάδιο κατά την διάγνωση (οκτώ περιστατικά σε Στάδιο I και ένα σε Στάδιο II) και το 28,6% των περιστατικών ανευρεθεί σε προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση (ένα περιστατικό σε Στάδιο III και τρία περιστατικά σε Στάδιο IV). Σε ένα περιστατικό το αρχικό στάδιο νόσου δεν ήταν διαθέσιμο.

Οι ασθενείς με Στρωματικό Σάρκωμα ενδομητρίου αποτελούν το 25% των ασθενών της μελέτης μας και από αυτούς το 10,7% των ασθενών (τρεις στους 28 ασθενείς) της μελέτης είχαν διάγνωση Στρωματικού Σαρκώματος Ενδομητρίου, Υψηλού Βαθμού Διαφοροποίησης (χαμηλού βαθμού κακοήθειας, LG-ESS), ενώ τέσσερεις ασθενείς και σε ποσοστό 14,3% των περιστατικών της μελέτης (τέσσερεις στους είκοσι οκτώ ασθενείς) είχαν διάγνωση Στρωματικού Σαρκώματος Ενδομητρίου, Χαμηλού Βαθμού Διαφοροποίησης (υψηλού βαθμού κακοήθειας, HG-ESS).

Όλες οι ασθενείς με Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου, Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας (LG-ESS) ήταν σε Στάδιο I κατά τη διάγνωση, ενώ για τους ασθενείς με Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου, Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας (hG-ESS), το 75% ήταν σε Στάδιο I (τρεις στις τέσσερις ασθενείς) και σε μία ασθενή (25%) το αρχικό στάδιο νόσου δεν ήταν διαθέσιμο.

Εικόνα 6- Ιστολογικό Τύπος Σαρκώματος Περιστατικών Μελέτης



Το 50 % όλων των ασθενών με Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας (UUS) ανευρέθηκαν σε αρχικό στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση (δύο από τους τρεις ασθενείς σε Στάδιο I και ένας σε Στάδιο II) ενώ για το υπόλοιπο 50% των ασθενών αυτών βρισκόταν σε προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση (Στάδιο IV). Το ένα περιστατικό Ραβδομυοσαρκώματος αποτελούσε το 3,6% των περιστατικών της μελέτης και το αρχικό στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση ήταν II.

Από τα περιστατικά αυτά, σε κανένα δεν διαπιστώθηκε από το ατομικό αναμνηστικό τους ιστορικό άλλης νεοπλασματικής νόσου. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά τους. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν στα 56,8 έτη (εύρος 19 έως 76 ετών). Το 25% των ασθενών ήταν προεμμηνοπαυσιακές (επτά στις είκοσι οκτώ ασθενείς) και το 75% (είκοσι μία στις είκοσι οκτώ ασθενείς) ήταν μετεμμηνοπαυσιακές, και αντίστοιχα το 75% των ασθενών διαγνώστηκε σε ηλικία μικρότερη των 65 ετών ενώ το 25% των ασθενών διαγνώστηκαν σε ηλικία άνωθεν των 65 ετών. Η πιο συχνή ιστολογική διάγνωση ήταν αυτή του Λειομυοσαρκώματος και αποτελούσε το 50% των ασθενών της μελέτης, ενώ το Ραβδομυοσάρκωμα Μήτρας ήταν ο λιγότερο συχνός ιστολογικός τύπος σε ποσοστό 3,6%.

Για τους ιστολογικούς τύπους σαρκωμάτων μήτρας που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, το 57,2 % βρίσκονταν σε Στάδιο I κατά τη διάγνωση (δεκαέξι από τις είκοσι οκτώ ασθενείς), το 10,7% σε Στάδιο II (τρεις από τους είκοσι οκτώ ασθενείς), το 3,6% σε Στάδιο III (μία από τις είκοσι οκτώ), το 15% βρίσκονταν σε Στάδιο IV (επτά από τις είκοσι οκτώ ασθενείς) ενώ σε ένα περιστατικό και ποσοστό 3,6% το αρχικό στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση δεν ήταν διαθέσιμο.

Πίνακας 1- Αποτελέσματα Μελέτης-Χαρακτηριστικά Ασθενών και Νόσου

<u>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ</u>	
Αριθμός Ασθενών	28
<u>Ηλικία Διάγνωσης (έτος)</u>	19-76
<ul style="list-style-type: none"> • Μέση Ηλικία • Κάτω των 65 ετών • Άνω των 65 ετών 	57,3 21 7
<u>Ιστολογική Διάγνωση</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Λειομυοσάρκωμα • Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου, Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας • Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου, Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας • Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας • Ραβδομυοσάρκωμα 	14 3 4 6 1
<u>Μέγεθος Όγκου</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • <5εκ • >5εκ • Μη διαθέσιμο 	8 16 4
<u>Βαθμός Διαφοροποίησης</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλού Βαθμού Διαφοροποίησης (Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας) • Χαμηλού Βαθμού Διαφοροποίησης (Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας) 	5 23
<u>Στάδιο κατά FIGO</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Στάδιο I • Στάδιο II • Στάδιο III • Στάδιο IV • Μη διαθέσιμο 	16 3 1 7 1

Σε σύγκριση με τις LG-ESS και HG-ESS ομάδες, η ομάδα UUS είχε τις περισσότερες διαγνώσεις σε μεγαλύτερες ηλικίες, εκ των οποίων οι περισσότερες ήταν μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

Σύμφωνα με την παθολογοανατομική εξέταση των περιστατικών της μελέτης, πέντε από τις είκοσι οκτώ ασθενείς είχαν υψηλό βαθμό διαφοροποίησης και ήταν χαμηλού βαθμού κακοήθειας και αποτελούσαν το 18% των ασθενών. Το 82% αποτελούσε ιστολογικές διαγνώσεις με χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης και υψηλό βαθμό κακοήθειας και σε απόλυτο αριθμό περιλάμβανε τις είκοσι τρεις από τις είκοσι οκτώ περιπτώσεις περιστατικών.

Όσον αφορά το μέγεθος του πρωταρχικού όγκου που ανευρεθεί διεγχειρητικά ή απεικονιστικά, η μέση μέγιστη διάμετρος όγκου ήταν στα 8,7 εκ. Στο 57% των περιστατικών το μέγεθος του αρχικού όγκου σαρκώματος ήταν μεγαλύτερο των 5 εκατοστών (δεκαέξι στις είκοσι οκτώ περιπτώσεις), ενώ μικρότερο των 5 εκατοστών διαπιστώθηκε στο 29% των περιστατικών (οκτώ από τις είκοσι οκτώ περιπτώσεις).

Σε τέσσερις ασθενείς το αρχικό μέγεθος όγκου δεν ήταν διαθέσιμη πληροφορία και αυτή η ομάδα αποτελεί το 14% των περιστατικών (τέσσερις από τις δέκα τέσσερις ασθενείς).

2.2.2. Πρωτογενής θεραπεία

Η πλειοψηφία των ασθενών από την αναδρομική έρευνα σε ποσοστό 89,3% (είκοσι πέντε από τις είκοσι οκτώ ασθενείς), υπεβλήθησαν σε ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπγγο-ωοθηκεκτομή. Από τους είκοσι πέντε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, σε δέκα ασθενείς διενεργήθηκε και λεμφαδενεκτομή και το ποσοστό αυτό περιλαμβάνει το 40% των χειρουργημένων ασθενών . Σε δύο από τις δέκα αυτές περιπτώσεις και σε ποσοστό που αντιστοιχεί σε 20% ανευρέθηκαν θετικοί λεμφαδένες.

Με βάση τις μετεγχειρητικές αξονικές τομογραφίες, εννέα γυναίκες (σε ποσοστό 32 %) θεωρήθηκαν απαλλαγμένες από υπολειπόμενη νόσο και έλαβαν επικουρική θεραπεία. Ανάμεσά τους, 2 ασθενείς (σε ποσοστό 7%) έλαβαν είτε Δοξορουβικίνη (Doxorubicine) είτε με βάση τη Δοξορουβικίνη σχήματα και 3 (σε ποσοστό 10,4%) έλαβαν Γεμισιταμπίνη (Gemcitabine) και Δοσιταξέλη (Docetaxel) ως επικουρική χημειοθεραπεία.

Τέσσερις ασθενείς έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία πυέλου, από τους οποίους τρεις βρίσκονταν σε αρχικό στάδιο νόσου, σε Στάδιο I και σε μία ασθενή το αρχικό στάδιο δεν ήταν διαθέσιμο καθώς χειρουργήθηκε σε άλλο ίδρυμα. Οι υπόλοιπες ασθενείς που δεν έλαβαν επικουρική θεραπεία τέθηκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης.

Τέσσερις ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία λόγω μεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση, ενώ μία από αυτές είχε υποβληθεί και σε χειρουργείο, σε διαφορετικό νοσηλευτικό ίδρυμα, με χειρουργικά υπολειπόμενη νόσο στην περιτοναϊκή κοιλότητα αλλά και στον θώρακα. Αυτός ο αριθμός των ασθενών αντιστοιχεί στο 14,3% όλων των ασθενών της μελέτης. Η θεραπείας πρώτης γραμμής για αυτές τις ασθενείς ήταν χημειοθεραπεία με Γεμισιταμπίνη (Gemcitabine) και Δοσιταξέλη (Docetaxel) από τα διαθέσιμα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν.

2.2.3. Υποτροπιάζουσα και Μεταστατική Νόσος

Δέκα πέντε ασθενείς (ποσοστό 53,6%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία για μεταστατική νόσο: τέσσερεις είχαν μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, ενώ έντεκα παρουσίασαν υποτροπή μετά την επέμβαση, εκ των οποίων τέσσερεις είχαν επίσης λάβει επικουρική συστηματική θεραπεία. Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης όσον αφορά την πρωτογενή θεραπεία και την έκβαση νόσου.

Πίνακας 2- Αποτελέσματα Μελέτης- Πρωτογενής Θεραπεία και Έκβαση

ΕΙΔΟΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ	
<u>Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν Χειρουργικά (Ολική Υστερεκτομή μετά των Εξαρτημάτων)</u>	25
<u>Λεμφαδενεκτομή</u>	10
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Θετικοί Λεμφαδένες ▪ Αρνητικοί Λεμφαδένες 	2 8
<u>Επικουρική Χημειοθεραπεία</u>	9
<u>Επικουρική Ακτινοθεραπεία</u>	4
<u>Εισαγωγική Χημειοθεραπεία</u>	4
<u>Ασθενείς με Υποτροπή (από αυτές με πρώιμη νόσο)</u>	20
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Τοπική Υποτροπή- Πυέλου ▪ Απομακρυσμένη Υποτροπή ▪ Χειρουργική Εκτομή Υποτροπής 	8 12 7
<u>Τοπική Υποτροπή - (Ιστολογικός Τύπος)</u>	8
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λειομυοσάρκωμα ▪ Στρωματικό Σάρκωμα - LG ▪ Στρωματικό Σάρκωμα – HG ▪ Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα ▪ Ραβδομυοσάρκωμα 	4 2 1 0 1
<u>Τοπική Υποτροπή- (Αρχικό Στάδιο Νόσου)</u>	8
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Στάδιο I ▪ Στάδιο II ▪ Στάδιο III ▪ Στάδιο IV 	6 2 0 0

Στις οκτώ από τις έντεκα ασθενείς με υποτροπή, εντοπίστηκε τοπική υποτροπή, με πιο συχνή εντόπιση την περιοχή του κολοβώματος και οι επτά από αυτές υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή της υποτροπής, ενώ η μια από αυτές δεν υπεβλήθη σε θεραπεία λόγω θανάτου από άλλα αίτια. Οι πιο συχνές απομακρυσμένες εντοπίσεις υποτροπής περιλαμβάνουν τους πνεύμονες καθώς και τα οστά.

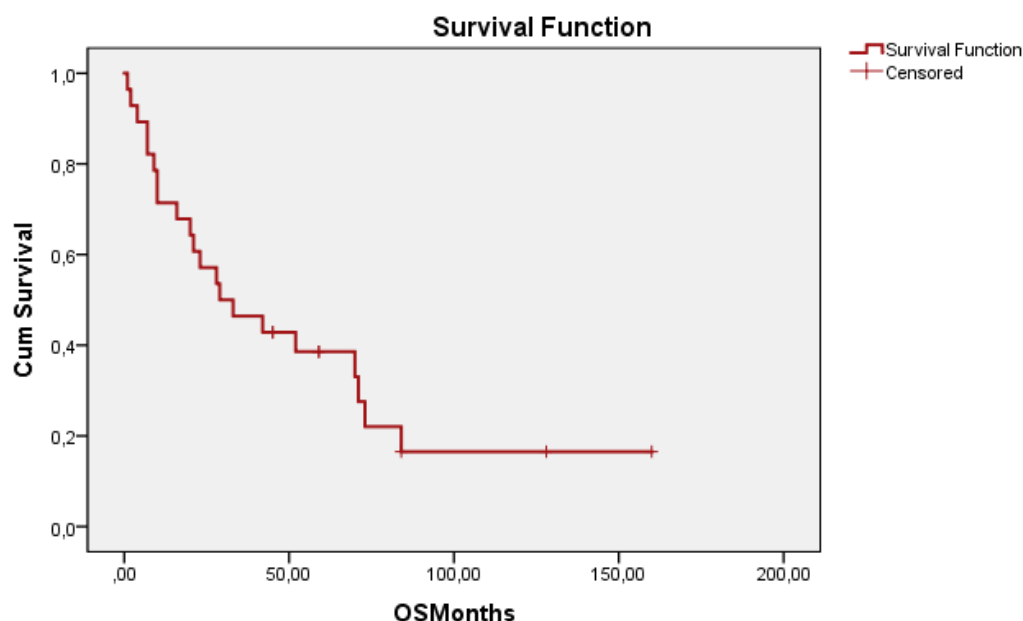
Οι ασθενείς που παρουσίασαν τοπική υποτροπή βρίσκονταν όλες σε πρώιμο στάδιο νόσου κατά την διάγνωση και την πρωτογενή χειρουργική αντιμετώπιση. Πιο αναλυτικά το 75% των ασθενών αυτών (έξι εκ των οκτώ) είχαν αρχικό Στάδιο I ενώ το 25% των ασθενών (δύο εκ των οκτώ) είχαν αρχικό Στάδιο II.

Μέχρι τον Δεκέμβριο του 2023, είκοσι ασθενείς συνολικά παρουσίασαν πρόοδο νόσου ή υποτροπή του σαρκώματος τους (σε ποσοστό 71,4%) ενώ είκοσι δύο ασθενείς απεβίωσαν από τη νόσο (σε ποσοστό 78,6%).

2.2.4. Ολική Επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό και ανάλυση υποομάδων

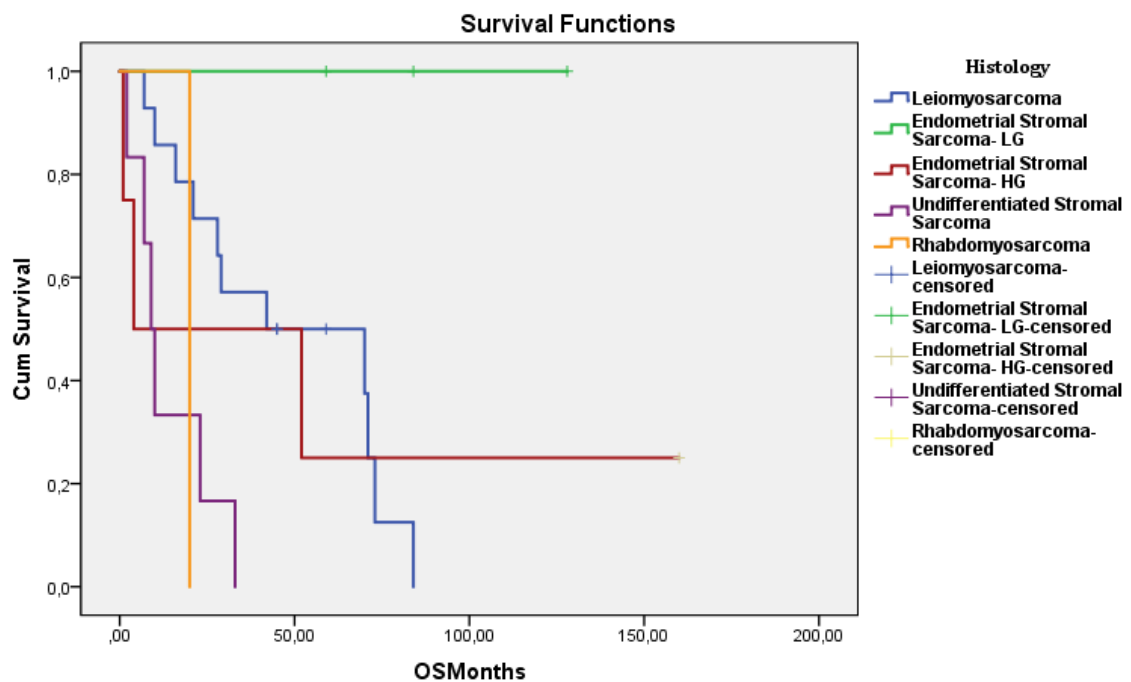
Για ολόκληρη την ομάδα των ασθενών, η διάμεση ολική επιβίωση (OS) ήταν 42,6 μήνες (εύρος: 1- 160 μήνες) (Εικόνα 7)

Εικόνα 7- Ανάλυση Ολικής Επιβίωσης Μελέτης (OS)



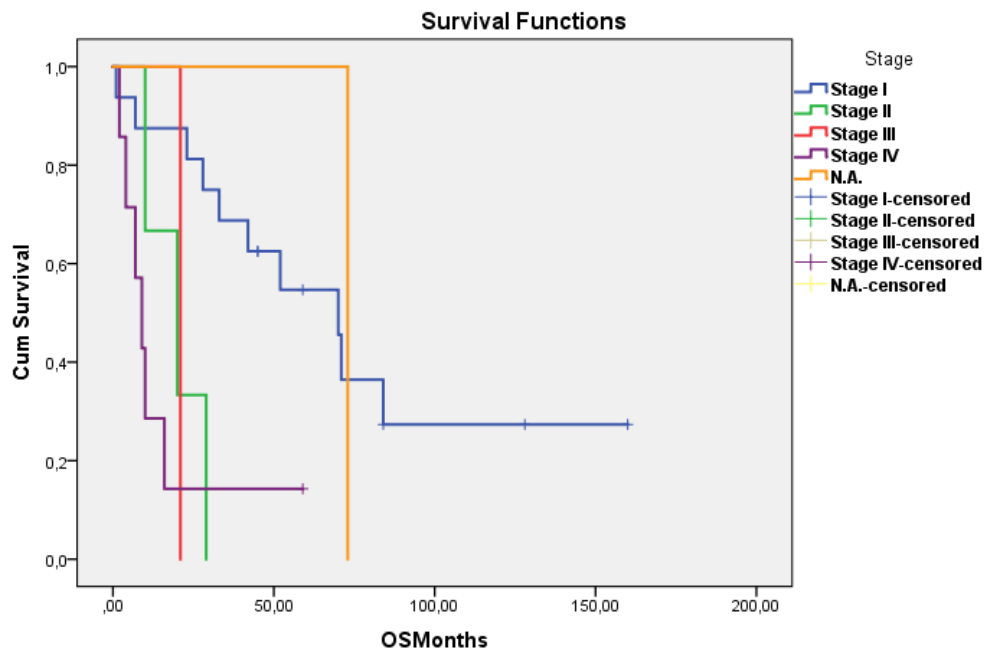
Η Ολική Επιβίωση για τον κάθε ιστολογικό τύπο σαρκώματος παρουσιάζεται στην εικόνα 8. Για τους δεκατέσσερις ασθενείς με λειομυοσάρκωμα η διάμεση ολική επιβίωση ανέρχεται στους 42,8 μήνες. Οι τρεις ασθενείς με Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου (LG-ESS) βρίσκονται όλες εν ζωή και η διάμεση ολική επιβίωση τους φτάνει τους 90,3 μήνες. Για τις τρεις ασθενείς με Υψηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου (HG-ESS) η μέση ολική επιβίωση ανέρχεται στους 54,3 μήνες και για τα περιστατικά με Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα Μήτρας (UUS) η διάμεση ολική επιβίωση φτάνει μόλις τους 14μήνες. Για τη μία ασθενή με Ραβδομυοσάρκωμα η συνολική επιβίωση ήταν 20μήνες. Η ολική επιβίωση διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων ($p=0,007$, Εικόνα 8).

Εικόνα 8- Ανάλυση Ολικής Επιβίωσης Μελέτης μεταξύ των Ιστολογικών Τύπων Σαρκώματος Μήτρας



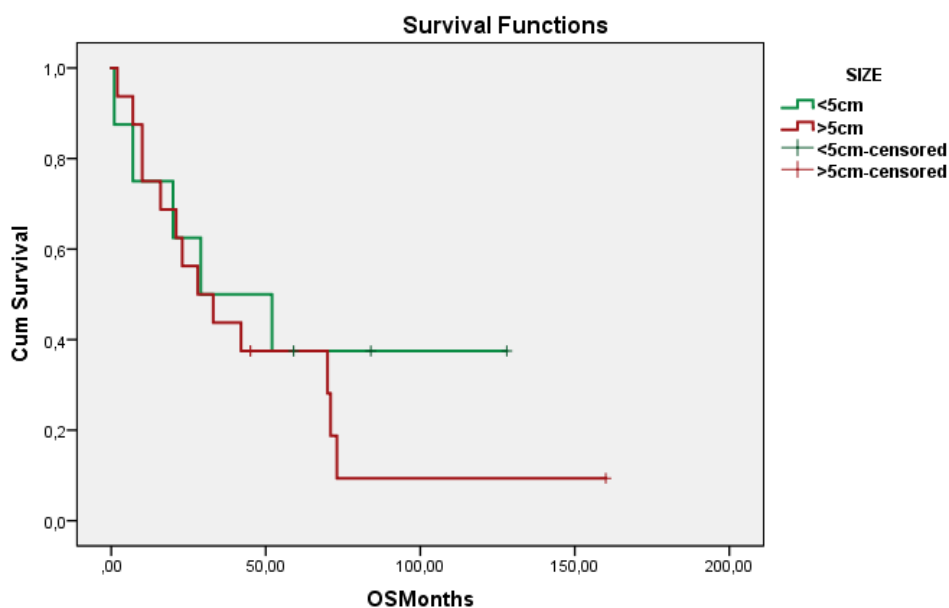
Όσον αφορά την Ολική Επιβίωση ανά στάδιο νόσου, παρατηρείται πως οι δεκάεξι ασθενείς Σταδίου νόσου I κατά FIGO είχαν διάμεση ολική επιβίωση 58,3 μήνες και αυτή η ομάδα εμφανίζει τη μέγιστη ολική επιβίωση. Για τα δύο περιστατικά Σταδίου II κατά FIGO η διάμεση ολική επιβίωση ήταν 19,5 μήνες, ενώ για το ένα περιστατικό της μελέτης με Στάδιο III κατά FIGO η ολική επιβίωση ανέρχεται στους 21 μήνες. Σε Στάδιο νόσου IV κατά FIGO ανευρέθηκαν 7 ασθενείς και η διάμεση ολική επιβίωση τους φαίνεται να είναι συγκριτικά η μικρότερη και ανέρχεται στους 15,3 μήνες. Η ολική επιβίωση ανά στάδιο διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p=0,014$). Η ανάλυση ολικής επιβίωσης ανά Στάδιο Νόσου φαίνεται στην Εικόνα 9.

Εικόνα 9- Ανάλυση Ολικής Επιβίωσης Μελέτης ανά Στάδιο Νόσου



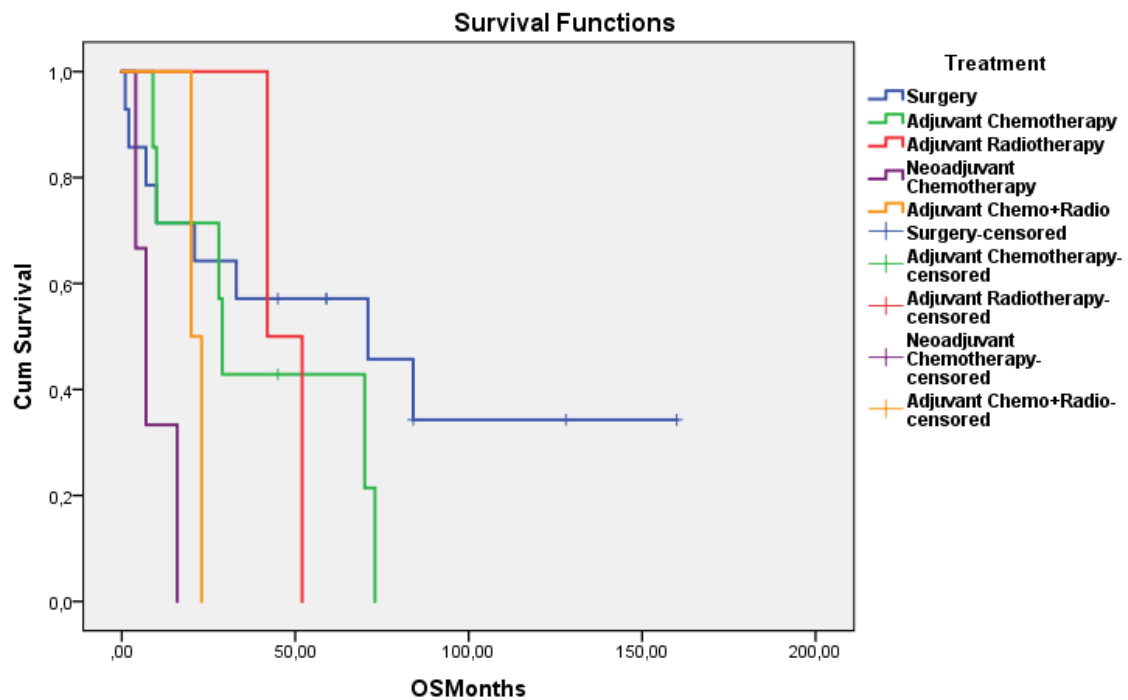
Όσον αφορά το μέγεθος όγκου στη μελέτη μας, δε φαίνεται να είναι παράγοντας που επηρεάζει τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Το κριτήριο σύγκρισης ήταν η μέγιστη διάμετρος όγκου μεγαλύτερη και μικρότερη των 5 εκατοστών και τα αποτελέσματα δείχνουν μη στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,492$) όπως φαίνεται στην Εικόνα 10.

Εικόνα 10- Ανάλυση Ολικής Επιβίωσης Μελέτης ανά μέγεθος όγκου



Όσον αφορά την επίδραση του τρόπου αντιμετώπισης στην ολική επιβίωση παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση σε σχέση με όλες τις άλλες μεθόδους. Λόγω όμως του μικρού αριθμού των ασθενών και του δεδομένου πως δεν αντιμετωπίστηκαν όλοι οι ασθενείς με τα ίδια κριτήρια (διαφορετικό στάδιο νόσου, διαφορετικό πρωτόκολλο επικουρικής θεραπείας, κ.α.) δεν μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Η ανάλυση ολικής επιβίωσης ανάλογα με τον είδος θεραπείας παρουσιάζεται στην Εικόνα 11.

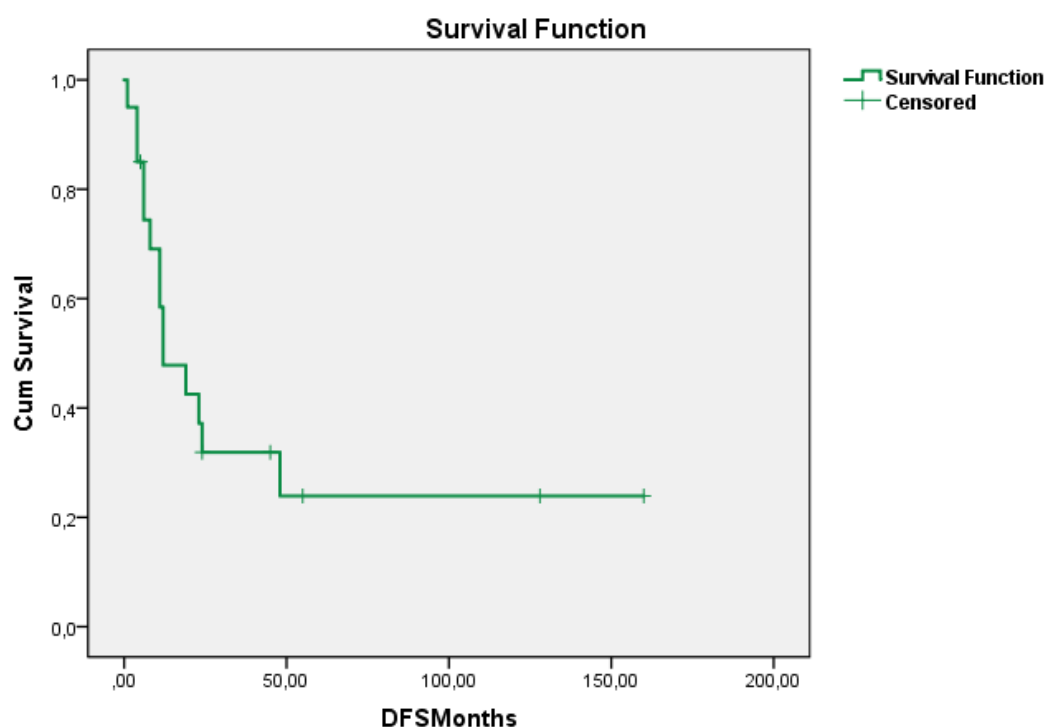
Εικόνα 11 - Ανάλυση Ολικής Επιβίωσης Μελέτης ανά είδος Θεραπείας



2.2.5. Περίοδος Ελευθέρας Νόσου- DFS

Η διάμεση επιβίωση ελευθέρας νόσου (DFS) για του είκοσι ασθενείς σε Στάδιο Νόσου I έως III ήταν 30,3 μήνες (εύρος: 1- 160 μήνες) και το διάγραμμα διάμεσου χρόνου ελευθέρας νόσου φαίνεται στην Εικόνα 12.

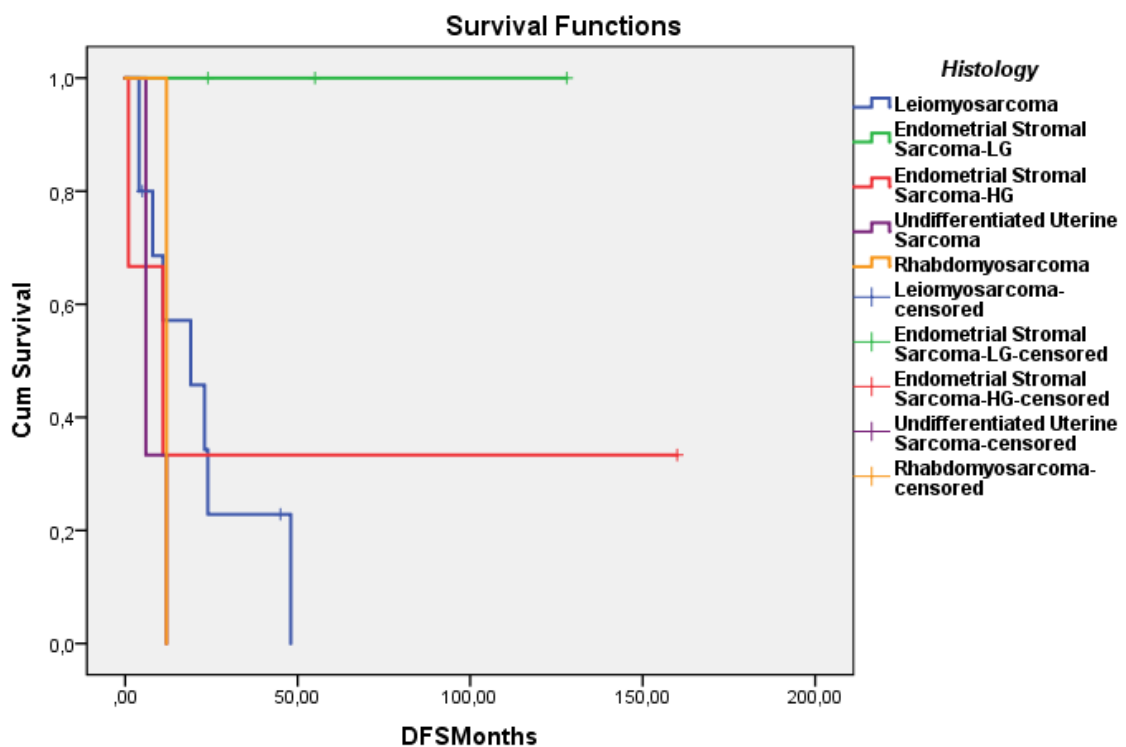
Εικόνα 12- Ανάλυση Επιβίωσης Μελέτης Ελευθέρας Νόσου (DFS)



Η διάμεση επιβίωση ελευθέρας νόσου για τα δέκα περιστατικά Λειομυοσαρκώματος πρώιμου σταδίου, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ανέρχεται στους 19,1 μήνες. Για τα τρία περιστατικά με Χαμηλού Βαθμού Κακοήθειας Στρωματικό Σάρκωμα Ενδομητρίου η διάμεση επιβίωση ελευθέρας νόσου υπολογίστηκε στους 69 μήνες ενώ για τα τρία περιστατικά που χειρουργήθηκαν με ιστολογικό τύπο Στρωματικού Σαρκώματος Ενδομητρίου με Υψηλό Βαθμό Κακοήθειας η διάμεση DFS ανέρχεται στους 57,3 μήνες. Τα περιστατικά με ιστολογική διάγνωση Αδιαφοροποίητου Σαρκώματος Μήτρας σημειώνουν εμφανώς μειωμένη DFS, η οποία φτάνει μόλις τους 8 μήνες, ενώ για το ένα περιστατικό Ραβδομυοσαρκώματος η επιβίωση ελευθέρας νόσου είναι 12 μήνες.

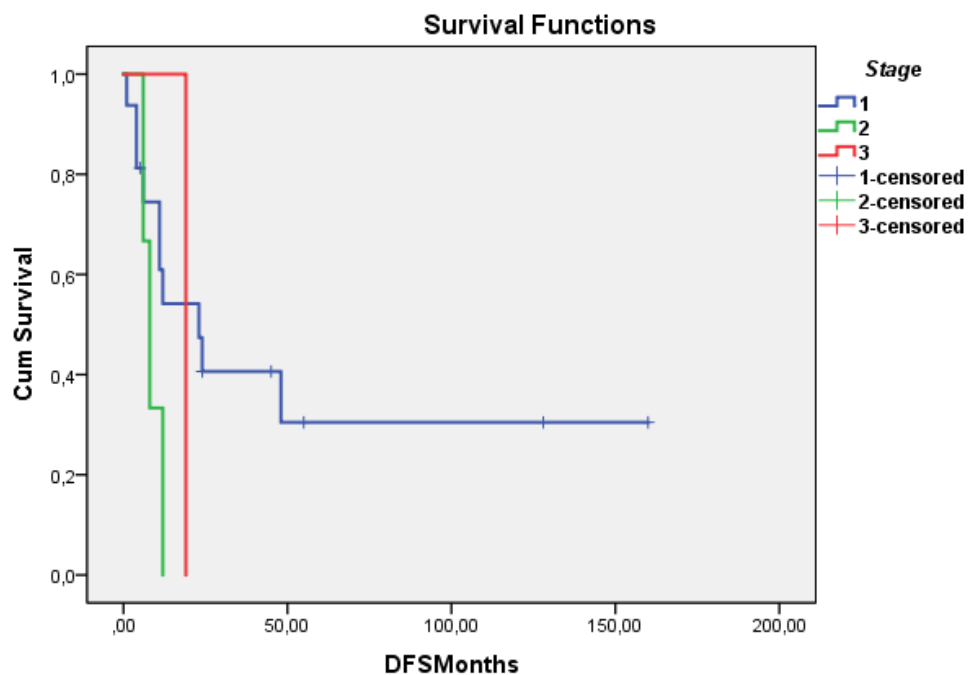
Τα περιστατικά στα οποία δε πραγματοποιήθηκε πρωτογενής χειρουργική αντιμετώπιση και αναδείχτηκαν de novo Στάδιο IV, εξαιρέθηκαν από τους χρόνους ελεύθερας νόσου καθώς οι ασθενείς αυτοί δε παρέμειναν ποτέ ελεύθεροι νόσου. Το διάγραμμα επιβίωσης ελεύθερας νόσου ανά ιστολογικό τύπο φαίνεται στην Εικόνα 13.

Εικόνα 13- Ανάλυση Επιβίωσης Μελέτης Ελευθέρως Νόσου (DFS) ανά Ιστολογικό Τύπο Σαρκώματος Μήτρας



Για τους ασθενείς σε Στάδιο I κατά FIGO, η επιβίωση ελεύθερας νόσου είναι 35 μήνες, ενώ για τους ασθενείς με Σταδια II και III κατά FIGO, ανέρχεται στους 8,7 και 19 μήνες αντίστοιχα. Στην Εικόνα 14 παρουσιάζεται η επιβίωση ελεύθερας νόσου ανά Στάδιο Νόσου.

Εικόνα 14- Ανάλυση Επιβίωσης Ελεύθερας Νόσου (DFS) ανά Στάδιο Νόσου

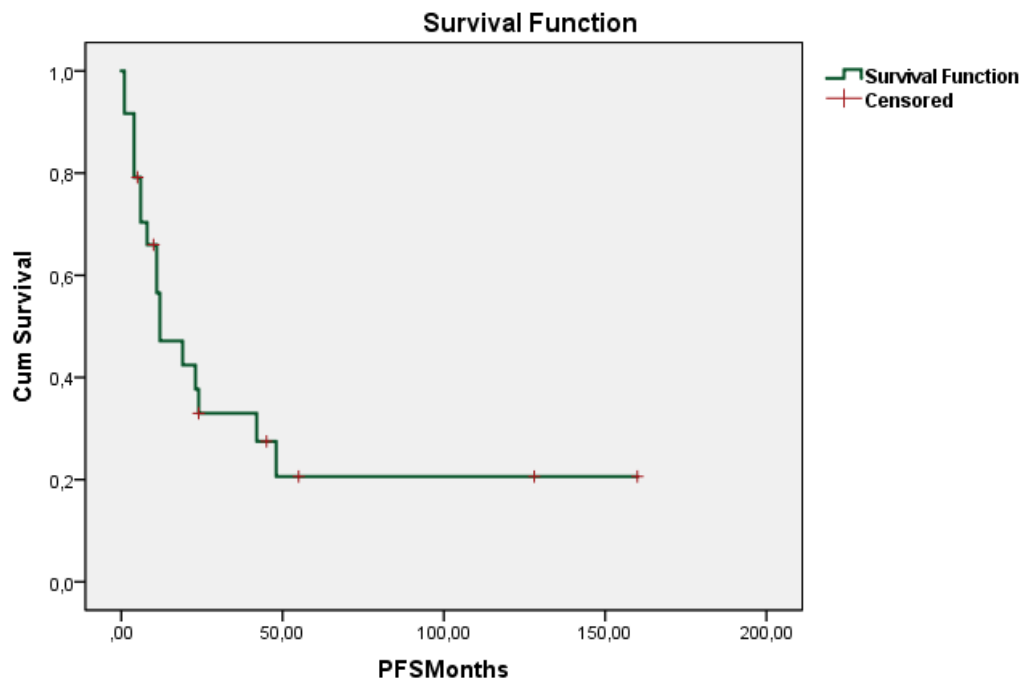


Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, η διάμεση τιμή επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) ήταν 18,6 μήνες (εύρος: 3 έως 54 μήνες). Οκτώ από τους εννέα ασθενείς και σε ποσοστό 89 % υποτροπίασαν μετά από την επικουρική χημειοθεραπεία, και από αυτούς το 50% (τέσσερεις από τους οκτώ) με τοπική μόνο νόσο και 50% με απομακρυσμένη νόσο που αφορά τον πνεύμονα ως το πιο κοινό σημείο υποτροπής.

2.2.6.Ανάλυση Επιβίωσης Χωρίς Πρόοδο νόσου- PFS

Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου για τις επτά ασθενείς Σταδίου IV ανέρχεται στους 2,1 μήνες ενώ τις τρεις από τις επτά ασθενείς που ανευρέθηκαν με Στάδιο IV κατά τη διάγνωση και χειρουργήθηκαν, η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου αντιστοιχεί σε 5 μήνες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 15.

Εικόνα 15- Ανάλυση Επιβίωσης Χωρίς Πρόοδο Νόσου (PFS)



3. Συμπεράσματα- Συζήτηση

Τα σαρκώματα της μήτρας είναι σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι με εξαιρετικά επιθετική κακοήγη συμπεριφορά. Μελέτες σαρκωμάτων της μήτρας με μεγάλο αριθμό ασθενών είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν σε ένα μόνο ίδρυμα λόγω της σπανιότητάς τους καθώς και της σημαντικής ποικιλομορφίας των ιστολογικών χαρακτηριστικών τους.

Η αναδρομική μας μελέτη σε περίοδο 10 ετών από το 2010 έως και το 2020, παρέχει πληροφορίες για τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαγνώστηκαν με σάρκωμα μήτρας καθώς και πληροφορίες για τους προγνωστικούς παράγοντες της νόσου. Την περίοδο αυτή σημειώθηκαν σημαντικές τροποποιήσεις από την επιστημονική κοινότητα, τόσο στην ιστολογική ταξινόμηση των σαρκωμάτων της μήτρας, όσο και στην σταδιοποίησή τους, γεγονός που αποδείχτηκε να καθιστά την έρευνά μας εξαιρετικά περίπλοκη, με την ανάγκη για επανεκτίμηση ιστολογικών διαγνώσεων και επανασταδιοποίησης της νόσου.

Τα σαρκώματα μήτρας τείνουν να δίνουν μεταστάσεις και να υποτροπιάζουν νωρίς, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο την επιβίωση των ασθενών. Η προεγχειρητική διάγνωση των ασθενών με σάρκωμα μήτρας είναι συνήθως δύσκολη και συχνά δεν είναι δυνατή με πολλές περιπτώσεις να διαφεύγουν της ακριβούς διάγνωσης, θέτοντας τη διαγνωστική ακρίβεια σχεδόν όλων των προεγχειρητικών μεθόδων μη ικανοποιητική [28].

Αν και η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση αυτών των κακοηθειών, είναι δύσκολο να καθιερωθεί σαν καθολική προεγχειρητική μέθοδος αξιολόγησης λόγω του υψηλού κόστους της [42]. Η βάση για την προεγχειρητική διάγνωση κακοηθειών της μήτρας είναι η δειγματοληψία ενδομητρίου διαμέσου της διαγνωστικής αποξέσεως.

Ωστόσο, τα σαρκώματα της μήτρας δεν διαγιγνώσκονται εύκολα από προεγχειρητική δειγματοληψία ενδομητρίου λόγω της ανάπτυξής τους κυρίως στον λείο μυϊκό χιτώνα της μήτρας, το μυομήτριο, το οποίο είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί μέσω της μεθόδου αυτής.

Λόγω της σπανιότητας τους καθώς και της ετερογένειας του πληθυσμού των ασθενών που νοσούν, η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση είναι ακόμα θέμα συζήτησης. [42] Η χειρουργική επέμβαση είναι ο βασικός πυλώνας της θεραπείας για την εντοπισμένη νόσο, ενώ η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν ρόλο ως επικουρικές θεραπείες καθώς και ως παρηγορητικές θεραπείες για τις de novo μεταστατικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις. Πολλαπλά δημοσιευμένα δεδομένα στον τομέα του ρόλου της επικουρικής χημειοθεραπείας στα γυναικολογικά σαρκώματα [43,44], αναφέρουν πως η σημασία αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα και η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη παραμένει αμφιλεγόμενη. [46,47]

Σύμφωνα με τη δική μας μελέτη, επιβεβαιώθηκε ότι ο ιστολογικός τύπος και το στάδιο της νόσου είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τα σαρκώματα μήτρας, επηρεάζοντας τόσο την επιβίωση χωρίς νόσο όσο και την ολική επιβίωση των ασθενών. Δεν αναδείξαμε στατιστικά σημαντική επίδραση στην ολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη νόσου από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου. Αυτό συμφωνεί και με τα περισσότερα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι τώρα ενώ αντιθέτως, λίγα δεδομένα στηρίζουν τη χορήγησή τους. [30,31,43,44,45,46,47,48]

Το 2023 ανακοινώθηκε η διεξαγωγή της μελέτης DAYDREAM, η οποία επιδιώκει να κατανοήσει την αποτελεσματικότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με σαρκώματα μήτρας υψηλού βαθμού κακοήθειας τη χρονική περίοδο 2013 έως 2018. Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί εάν η προσθήκη χημειοθεραπείας σε σάρκωμα μήτρας υψηλού βαθμού κακοήθειας σταδίου I-IV που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά επηρέασε την επιβίωση των ασθενών (DFS και OS), συγκρίνοντας ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπεία με αυτούς που δεν την έχουν λάβει.

Πρόκειται για μία πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ενήλικες ασθενείς με ιστολογική διάγνωση σαρκώματος μήτρας υψηλού βαθμού κακοήθειας σταδίου I έως IV, στις οποίες η πρώτη γραμμής θεραπευτική προσέγγιση στηρίχθηκε στην χειρουργική αντιμετώπιση.

Αρχικός σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί η επιβίωση ελευθέρως νόσου και η ολική επιβίωση των ασθενών αυτών και να συγκριθούν σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν. Η σύγκριση θα πραγματοποιηθεί βάσει του σταδίου νόσου κατά τη διάγνωση αλλά και βάσει του ιστολογικού υπότυπου (Λειομυοσαρκώματα έναντι άλλων τύπων).

Δευτερεύων σκοπό αποτελούν η σύγκριση αποτελεσματικότητας των διαφόρων σχημάτων χημειοθεραπείας, η εντόπιση πιθανών προγνωστικών παραγόντων αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας στους ασθενείς αυτούς, η αξιολόγηση ασφάλειας και ανοχής της χορήγησης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με σαρκώματα μήτρας καθώς και η διερεύνηση έκβασης περιπτώσεων όπου χορηγήθηκε και επικουρική ακτινοθεραπεία. Η μελέτη θα ολοκληρωθεί εντός του έτους και τα αποτελέσματα προβλέπεται να ανακοινωθούν εντός του 2024, ελπίζοντας να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των εξαιρετικά σπάνιων και επιθετικών μεσεγγυματικών όγκων.

4. Βιβλιογραφία

1. William Creasman, Robert Mannel, David Mutch, Krishnansu (2022). *DiSaia and Creasman Clinical Gynecologic Oncology - Electronic*. 10th Edition. [Insert Publisher Location]: Elsevier - OHCE.
2. Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Halvorson L.M., & Hamid C.A., & Corton M.M., & Schaffer J.I.(Eds.), (2020). *Williams Gynecology*, 4e. McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2658§ionid=217599855>
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). *Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours*, 5th Edition, Volume 4. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, ISBN: 978-92-832-4504-9
4. Kyriazoglou, A., Lontos, M., Ziogas, D. C., Zagouri, F., Koutsoukos, K., Tsiaronis, G., Tsiara, A., Kaparelou, M., Zakopoulou, R., Thomakos, N., Haidopoulos, D., Papaspyrou, I., Rodolakis, A., Bamias, A., & Dimopoulos, M. A. (2018). Management of uterine sarcomas and prognostic indicators: real world data from a single-institution. *BMC cancer*, 18(1), 1247. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5156-1>
5. Wang, F., Dai, X., Chen, H., Hu, X., & Wang, Y. (2022). Clinical characteristics and prognosis analysis of uterine sarcoma: a single-institution retrospective study. *BMC cancer*, 22(1), 1050. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10129-x>
6. Li, D., Yin, N., Du, G., Wang, S., Xiao, Z., Chen, J., & Chen, W. (2020). A Real-World Study on Diagnosis and Treatment of Uterine Sarcoma in Western China. *International journal of biological sciences*, 16(3), 388–395. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39773>
7. Chauveinc, L., Deniaud, E., Plancher, C., Sastre, X., Amsani, F., de la Rochefordiere, A., Rozemberg, H., & Clough, K. B. (1999). Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic oncology*, 72(2), 232–237. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5251>
8. Abeler, V. M., Røyne, O., Thoresen, S., Danielsen, H. E., Nesland, J. M., & Kristensen, G. B. (2009). Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 54(3), 355–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03231.x>
9. Kurihara, S., Oda, Y., Ohishi, Y., Iwasa, A., Takahira, T., Kaneki, E., Kobayashi, H., Wake, N., & Tsuneyoshi, M. (2008). Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *The American journal of surgical pathology*, 32(8), 1228–1238. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816a3b42>

10. Lee, C. H., Mariño-Enriquez, A., Ou, W., et.al. (2012). The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American journal of surgical pathology*, 36(5), 641–653. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824a7b1a>
11. Cotzia, P., Benayed, R., Mullaney, K., Oliva, E., Felix, A., Ferreira, J., Soslow, R. A., Antonescu, C. R., Ladanyi, M., & Chiang, S. (2019). Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *The American journal of surgical pathology*, 43(5), 662–669. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001215>
12. Libertini, M., Hallin, M., Thway, K., Noujaim, J., Benson, C., van der Graaf, W., & Jones, R. L. (2021). Gynecological Sarcomas: Molecular Characteristics, Behavior, and Histology-Driven Therapy. *International journal of surgical pathology*, 29(1), 4–20. <https://doi.org/10.1177/1066896920958120>
13. Chang, K. L., Crabtree, G. S., Lim-Tan, S. K., Kempson, R. L., & Hendrickson, M. R. (1990). Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *The American journal of surgical pathology*, 14(5), 415–438. <https://doi.org/10.1097/00000478-199005000-00002>
14. Zhang, Y. Y., Li, Y., Qin, M., Cai, Y., Jin, Y., & Pan, L. Y. (2019). High-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis. *Cancer management and research*, 11, 831–837. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S187849>
15. Hoang, L., Chiang, S., & Lee, C. H. (2018). Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*, 50(2), 162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
16. Pautier, P., Nam, E. J., Provencher, D. M., Hamilton, A. L., Mangili, G., Siddiqui, N. A., Westermann, A. M., Reed, N. S., Harter, P., & Ray-Coquard, I. (2014). Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 24(9 Suppl 3), S73–S77. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000281>
17. Piscuoglio, S., Burke, K. A., Ng, C. K., Papanastasiou, A. D., Geyer, F. C., Macedo, G. S., Martelotto, L. G., de Bruijn, I., De Filippo, M. R., Schultheis, A. M., Ioris, R. A., Levine, D. A., Soslow, R. A., Rubin, B. P., Reis-Filho, J. S., & Weigelt, B. (2016). Uterine adenosarcomas are mesenchymal neoplasms. *The Journal of pathology*, 238(3), 381–388. <https://doi.org/10.1002/path.4675>
18. Nathenson, M. J., Ravi, V., Fleming, N., Wang, W. L., & Conley, A. (2016). Uterine Adenosarcoma: a Review. *Current oncology reports*, 18(11), 68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>

19. Gockley, A. A., Rauh-Hain, J. A., & del Carmen, M. G. (2014). Uterine leiomyosarcoma: a review article. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 24(9), 1538–1542. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000290>
20. Cui, R. R., Wright, J. D., & Hou, J. Y. (2017). Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(7), 1028–1037. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14579>
21. Mhawech-Fauceglia, P. Leiomyosarcoma. Pathology Outlines.com Website. Available online: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uteruslms.html> (accessed on 4 January 2021).
22. Kobayashi, H., Uekuri, C., Akasaka, J., Ito, F., Shigemitsu, A., Koike, N., & Shigetomi, H. (2013). The biology of uterine sarcomas: A review and update. *Molecular and clinical oncology*, 1(4), 599–609. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.124>
23. Micci, F., Panagopoulos, I., Bjerkehagen, B., & Heim, S. (2006). Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer research*, 66(1), 107–112. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2485>
24. Gadducci, A., Multinu, F., De Vitis, L. A., Cosio, S., Carinelli, S., & Aletti, G. D. (2023). Endometrial stromal tumors of the uterus: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecologic oncology*, 171, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.02.009>
25. Jung, C. K., Jung, J. H., Lee, A., Lee, Y. S., Choi, Y. J., Yoon, S. K., & Lee, K. Y. (2008). Diagnostic use of nuclear beta-catenin expression for the assessment of endometrial stromal tumors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 21(6), 756–763. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.53>
26. Mbatani, N., Olawaiye, A. B., & Prat, J. (2018). Uterine sarcomas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2, 51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
27. Nasioudis, D., Mastroyannis, S. A., Latif, N. A., Ko, E. M., Haggerty, A. F., Kim, S. H., Morgan, M. A., & Giuntoli, R. L., 2nd (2020). Effect of bilateral salpingo-oophorectomy on the overall survival of premenopausal patients with stage I low-grade endometrial stromal sarcoma; a National Cancer Database analysis. *Gynecologic oncology*, 157(3), 634–638. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.001>
28. Gronchi, A., Miah, A. B., Dei Tos, A. P., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., *et.al*. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address:

- clinicalguidelines@esmo.org (2021). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(11), 1348–1365. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
29. Giuntoli, R. L., 2nd, Metzinger, D. S., DiMarco, C. S., Cha, S. S., Sloan, J. A., Keeney, G. L., & Gostout, B. S. (2003). Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecologic oncology*, 89(3), 460–469. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00137-9](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00137-9)
30. Hensley, M. L., Ishill, N., Soslow, R., Larkin, J., Abu-Rustum, N., Sabbatini, P., Konner, J., Tew, W., Spriggs, D., & Aghajanian, C. A. (2009). Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecologic oncology*, 112(3), 563–567. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.027>
31. Hensley, M. L., Enserro, D., Hatcher, H., Ottevanger, P. B., Krarup-Hansen, A., Blay, J. Y., Fisher, C., Moxley, K. M., Lele, S. B., Lea, J. S., Tewari, K. S., Thaker, P. H., Zivanovic, O., O'Malley, D. M., Robison, K., & Miller, D. S. (2018). Adjuvant Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin Versus Observation for High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(33), JCO1800454. Advance online publication. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00454>
32. Seddon, B., Strauss, S. J., Whelan, J., Leahy, M., Woll, P. J., Cowie, F., Rothermundt, C., Wood, Z., Benson, C., Ali, N., Marples, M., Veal, G. J., Jamieson, D., Küver, K., Tirabosco, R., Forsyth, S., Nash, S., Dehbi, H. M., & Beare, S. (2017). Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1397–1410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30622-8)
33. Hardman, M. P., Roman, J. J., Burnett, A. F., & Santin, A. D. (2007). Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstetrics and gynecology*, 110(2Pt2), 518–520. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000267533.56546.c2>
34. Monk, B. J., Blessing, J. A., Street, D. G., Muller, C. Y., Burke, J. J., & Hensley, M. L. (2012). A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology*, 124(1), 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.019>
35. Spano, J. P., Soria, J. C., Kambouchner, M., Piperno-Neuman, S., Morin, F., Morere, J. F., Martin, A., & Breau, J. L. (2003). Long-term survival of patients given hormonal

- therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Medical oncology* (Northwood, London, England), 20(1), 87–93. <https://doi.org/10.1385/MO:20:1:87>
36. Yamaguchi, M., Erdenebaatar, C., Saito, F., Motohara, T., Miyahara, Y., Tashiro, H., & Katabuchi, H. (2015). Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 25(9), 1645–1651. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000557>
37. Hemming, M. L., Wagner, A. J., Nucci, M. R., Chiang, S., Wang, L., Hensley, M. L., & George, S. (2017). YWHAЕ-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 145(3), 531–535. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.021>
38. Barney, B., Tward, J. D., Skidmore, T., & Gaffney, D. K. (2009). Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma?. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 19(7), 1232–1238. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b33c9a>
39. Philip, C. A., Pautier, P., Duffaud, F., & Ray-Coquard, I. (2014). High-grade undifferentiated sarcomas of the uterus: diagnosis, outcomes, and new treatment approaches. *Current oncology reports*, 16(10), 405. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0405-1>
40. Clement P. B. (1989). Müllerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth. A clinicopathological analysis of 10 cases. *The American journal of surgical pathology*, 13(1), 28–38. <https://doi.org/10.1097/00000478-198901000-00004>
41. Gardella, B., Bogliolo, S., Dominoni, M., Zanellini, F., Cassani, C., Musacchi, V., Bertone, A., Babilonti, L., & Spinillo, A. (2016). Role of dacarbazine in the treatment of recurrent mullerian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth: Our experience. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 36(7), 886–887. <https://doi.org/10.3109/01443615.2016.1168373>
42. Sousa, F. A. E., Ferreira, J., & Cunha, T. M. (2021). MR Imaging of uterine sarcomas: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Abdominal radiology (New York)*, 46(12), 5687–5706. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03263-w>
43. Bogani, G., Fucà, G., Maltese, G., Ditto, A., Martinelli, F., Signorelli, M., Chiappa, V., Scaffa, C., Sabatucci, I., Lecce, F., Raspagliesi, F., & Lorusso, D. (2016). Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 143(2), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.110>
44. Patel, S., von Mehren, M., Reed, D. R., Kaiser, P., Charlson, J., Ryan, C. W., Rushing, D., Livingston, M., Singh, A., Seth, R., Forscher, C., D'Amato, G., Chawla, S. P.,

- McCarthy, S., Wang, G., Parekh, T., Knoblauch, R., Hensley, M. L., Maki, R. G., & Demetri, G. D. (2019). Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer*, 125(15), 2610–2620. <https://doi.org/10.1002/cncr.32117>
45. Littell, R. D., Tucker, L. Y., Raine-Bennett, T., Palen, T. E., Zaritsky, E., Neugebauer, R., Embry-Schubert, J., & Lentz, S. E. (2017). Adjuvant gemcitabine-docetaxel chemotherapy for stage I uterine leiomyosarcoma: Trends and survival outcomes. *Gynecologic oncology*, 147(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.122>
46. Rizzo, A., Nannini, M., Astolfi, A., Indio, V., De Iaco, P., Perrone, A. M., De Leo, A., Incorvaia, L., Di Scioscio, V., & Pantaleo, M. A. (2020). Impact of Chemotherapy in the Adjuvant Setting of Early Stage Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Cancers*, 12(7), 1899. <https://doi.org/10.3390/cancers12071899>
47. Costales AB, Radeva M, Ricci S. Characterizing the efficacy and trends of adjuvant therapy versus observation in women with early stage (uterine confined) leiomyosarcoma: a National Cancer Database study. *J Gynecol Oncol*. 2020 Feb;31(3):e21. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e21>
48. Chae, S. H., Shim, S. H., Chang, M., Choi, A. Y., Kang, G. G., Lee, S. J., & Kim, S. N. (2019). Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 154(3), 638–650. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.001>
49. Reed, N. S., Mangioni, C., Malmström, H., Scarfone, G., Poveda, A., Pecorelli, S., Tateo, S., Franchi, M., Jobsen, J. J., Coens, C., Teodorovic, I., Vergote, I., Vermorken, J. B., & European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (2008). Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 44(6), 808–818. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019>
50. Huss, A., Klar, M., Hasanov, M. F., Juhasz-Böss, I., & Bossart, M. (2023). Prognostic factors and survival of patients with uterine sarcoma: a German unicenter analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 307(3), 927–935. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06515-2>