



Il ruolo della linfadenectomia nella prognosi del sarcoma uterino

Mattia Dominoni¹, Francesca Zanellini¹, Alessandra Bertone¹, Barbara Gardella¹,
Barbara Dal Bello², Arsenio Spinillo¹

¹*Clinica Ostetrico-Ginecologica, e ²S.C. di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Il ruolo della linfadenectomia nella prognosi del sarcoma uterino

Il sarcoma uterino è una rara patologia dell'utero. Il sarcoma uterino è classificato in leiomiomasarcoma, sarcoma stromale endometriale ed endometriale indifferenziato, carcinosarcoma, adenosarcoma. I sintomi di presentazione più caratteristici sono il sanguinamento atipico nella pre- e post-menopausa, le algie pelviche e la distensione addominale. Il gold standard chirurgico è l'isterectomia. La annessiectomia bilaterale non è necessaria nelle pazienti in pre-menopausa con diagnosi di leiomiomasarcoma e sarcoma stromale endometriale allo stadio iniziale. La linfadenectomia è dibattuta. Ottenere margini liberi da malattia, durante la chirurgia primaria, costituisce il fattore prognostico più importante. Il trattamento chirurgico deve essere eseguita in centri di riferimento in cui esiste una consolidata esperienza oncologica. La radioterapia può essere presa in considerazione in caso di margini chirurgici non indenni. Tuttavia l'utilizzo di chemioterapia e radioterapia nel trattamento del sarcoma uterino non ha migliorato in modo significativo la prognosi e la sopravvivenza della paziente affetta da malattia. La presenza di tumore extra-uterino costituisce un fattore prognostico infausto. Nel nostro studio abbiamo arruolato 61 pazienti dal 2000 al 2012, studiando la correlazione tra linfadenectomia, prognosi e sopravvivenza.

Role of lymphadenectomy in the prognosis of uterine sarcoma

Uterine sarcoma is a rare, but deadly disease. The uterine sarcoma is classified as leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, undifferentiated endometrial sarcoma, carcinosarcoma, and adenosarcoma. The most important symptoms are pre- and post-menopausal vaginal bleeding, abdominal pain, and abdominal distension. The best surgical approach is the hysterectomy. Salpingo-oophorectomy is not necessary in premenopausal woman with early-stage leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma. Routine lymphadenectomy is discussed. Primary surgery with tumor-free resection margins, without residual disease is the main prognostic factor for the survival of the uterine sarcoma patient. It is also important that uterine sarcoma surgery might be centralized to institutions that have the necessary expertise in gynecological oncological surgery. Adjuvant pelvic irradiation can be considered if resection margins in the pelvis are involved. Introduction of irradiation therapy and chemotherapy has not influenced the long-term survival of these patients. Uterine sarcoma patients with extra-uterine disease have a poor prognosis. In our study we enrolled 61 patients from 2000 to 2012, to find a correlation between the lymphadenectomy, prognosis, and survival.

Introduzione

Il sarcoma uterino è una rara patologia di origine mesenchimale. Costituisce circa l'1% dei tumori ginecologici e circa il 2-4% delle neoplasie maligne che colpiscono l'utero. Il sarcoma ha una incidenza annua dello 1.5-1.95/100,000 donne. La sopravvivenza è molto ridotta e la prognosi risulta essere nella maggior parte delle pazienti negativa (il 17-54% delle pazienti ha una prognosi infausta nei cinque anni seguenti alla diagnosi) [1]. L'Organizzazione mondiale della Sanità (WHO) nel 2003 ha classificato i sarcomi uterini in due gruppi, in ragione delle caratteristiche istologiche. Si riconoscono così tumori mesenchimali e tumori misti epiteliali e mesenchimali. Le neoplasie mesenchimali pure sono il sarcoma endometriale stromale (10% dei casi), il sarcoma endometriale indifferenziato (dal 5 al 10% dei casi) e il leiomiomasarcoma (40% dei casi). I tumori misti invece includono il carcinosarcoma (40% dei casi) e l'adenosarcoma (10% dei casi) [2, 5].

Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia del sarcoma uterino e i fattori di rischio determinanti l'insorgenza di tale neoplasia non sono ancora del tutto chiariti. La maggior parte dei casi sono molto spesso sporadici, senza una specifica eziologia, e all'analisi genetica, mostrano un complesso assetto cromosomico. È quindi importante sottolineare come specifiche traslocazioni cromosomiche siano state individuate in un numero crescente di sarcomi uterini, comprendenti sia fusioni geniche che un'alterazione nella sintesi di geni attivanti la trascrizione di specifiche regioni cromosomiche. Mitelman et al. hanno correlato l'insorgenza del sarcoma endometriale stromale con particolari mutazioni somatiche, sia mediante la tecnica fluorescenza in situ hybridization (FISCH) sia polymerase chain reaction (PCR). Dalla analisi condotta è quindi emerso che traslocazioni come t(1;17) (P15;q11), t(6;7) (P21;P15) e t(6,10) (P21;P11) e fusioni geniche come (*JAZF1/SUZ12*), (*JAZF1/PHF1*), (*EPC1/PHF1*) si possono ricollegare a tale tipologia di sarcoma stromale. Tuttavia nonostante anche per il sarcoma stromale indifferenziato si possono individuare aberrazioni al cariotipo, non è possibile individuare precise caratteristiche molecolari genetiche specifiche per il tumore [3]. Il fatto che la componente genetica abbia un effettivo ruolo nell'insorgenza del sarcoma uterino è stato suggerito dalla diversa incidenza che la patologia mostra nelle donne di origine africana, rispetto a quelle europee e nord-americane. Infatti nella popolazione femminile europea e nord-americana l'incidenza è circa tre volte più alta che nelle donne africane [4]. È importante sottolineare come il sarcoma uterino sia una patologia caratteristica del post-menopausa con incidenza maggiore tra i 55 e i 65 anni di età. I fattori di rischio che oggi sembrano essere maggiormente correlati con il possibile sviluppo di sarcoma uterino sono l'assunzione di terapia orale estro-progestinica sia durante il periodo fertile che come terapia sostitutiva nel post-menopausa, l'assunzione di Tamoxifene nel trattamento del carcinoma mammario ormone-sensibile, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito di tipo 2 [6-8]. Un ruolo significativo occupa l'irradiazione pelvica, soprattutto a dosi medie di 55 Gy, per pregressa patologia pelvica [9]. Significativo appare il ruolo del fumo di sigaretta che in alcuni casi sembra essere un fattore protettivo nell'insorgenza del sarcoma stromale e indifferenziato dell'endometrio [6].

Presentazione clinica

La sintomatologia del sarcoma uterino è simile a quella di presentazione delle altre neoplasie del corpus uteri. Sintomi comuni sono la perdite ematiche per via vaginale nella post-menopausa o la fuoriuscita di materiale necrotico dall'orifizio uterino esterno (OUE). La distensione addominale, algie pelviche, la repertazione alla palpazione addominale di massa pelvica o addomino-pelvica sono caratteristiche. È possibile evidenziare inoltre l'aumento volumetrico dell'utero, in assenza di altra sintomatologia,

mediante visita ginecologica di controllo. Risultano essere più rari la comparsa di lombalgia, la stipsi, i disturbi alla minzione, l'insorgenza di febbre di origine ignota (FUO) e il calo ponderale. Significativo è il ruolo che riveste la fibromatosi uterina: fibromi uterini in pazienti non in terapia ormonale sostitutiva che mostrano un aumento delle dimensioni in un periodo di tempo relativamente breve devono essere considerati sospetti per possibile sviluppo di sarcoma uterino. Tuttavia è molto utile sottolineare come in molti casi non ci sia una sintomatologia evidente e manifesta al momento della diagnosi della neoplasia [1, 10]. Quando la diagnosi di sarcoma uterino è posta come certa o come sospetta è indubbiamente utile sia una valutazione clinico-fisica, che strumentale. Di primaria importanza risulta essere ancora la visita ginecologica che permette di valutare la consistenza, mobilità del corpus uteri, l'eventuale comparsa di masse pelviche dubbie per secondarismi, l'eventuale infiltrazione della malattia verso i parametri e i paracolpi e la repertazione di linfadenomegalie sospette per linfonodi patologici. L'ecografia trans-vaginale è l'esame strumentale standard che permette di valutare l'aumento volumetrico dell'utero e dei miomi, se presenti in precedenza, la vascolarizzazione della eventuale neoformazione, la presenza di colliquazione al suo interno. L'utilizzo di risonanza magnetica nucleare (RMN) e di tomografia computerizzata (TC) addominale consente la valutazione dei margini della neoplasia, l'eventuale presenza di linfonodi patologici a livello pelvico e lombo-aortico, eventuali formazioni pelviche da riferirsi a infiltrazione tumorale delle strutture adiacenti. Utile è il dosaggio del marcatore neoplastico Ca125, come valutazione d'irritazione peritoneale [11-12]. L'utilizzo di positron emission tomography (PET) può essere indicata nello studio di casi selezionati [13-14]. Nel caso di sospetto di lesione benigna, può essere considerata l'isteroscopia diagnostica-operativa che permette una minore invasività e la possibile esecuzione di biopsie multiple dell'endometrio e della lesione sospetta in senso oncologico.

Stadiazione e biologia molecolare

I primi criteri di stadiazione applicati al sarcoma uterino furono costituiti come modificazione della stadiazione del carcinoma endometriale (FIGO 1988). Si considera, indipendentemente dall'esito istologico del sarcoma, lo stadio I come tumore limitato al corpus uteri, lo stadio II come tumore esteso alla pelvi, lo stadio III come tumore che invade i tessuti addominali (e non semplice protrusione in addome), lo stadio IV come tumore con metastasi a distanza e/o localizzate al retto e/o alla vescica. I nuovi criteri FIGO sono stati invece pubblicati e nel 2009. Al I stadio il sarcoma stromale endometriale e il leiomiomasarcoma, possono essere classificati in relazione alle dimensioni del tumore. L'adenosarcoma allo stadio iniziale si classifica invece, prendendo in considerazione l'invasione miometriale. Il carcinosarcoma è ancora oggi stadiato allo stesso modo del carcinoma endometriale [15-16].

La biologia molecolare ha cercato di trovare marcatori biochimici utili nell'identificazione del sarcoma. La ricerca immunoistochimica del recettore per estrogeni, progesterone, desmina, actina, Ki67, CD10, caldesmone, p53, sono utili indicatori molecolari per l'identificazione del sarcoma. Il valore di p16, Ki67, Bcl-2 sono stati utilizzati nel leiomiomasarcoma, nel sarcoma stromale indifferenziato, senza però avere un significato prognostico significativo. La proteina p53 allo stesso modo è stata applicata allo studio dell'adenosarcoma; la sua espressione non è stata ritrovata in tale tipologia di sarcoma eccetto che nell'adenosarcoma con componente overgrowth. La proteina ErbB-2 risulta non essere iperespressa nel leiomiomasarcoma, sarcoma stromale endometriale e nell'adenosarcoma, tuttavia ha un ruolo biologico significativo nel sarcoma stromale indifferenziato. Il recettore degli estrogeni e del progesterone sono espressi nel 40% dei leiomiomasarcomi e frequentemente nei sarcomi stromali endometriali [17-18].

Fattori prognostici

I fattori prognostici per il sarcoma uterino, indipendentemente dal tipo istologico sono da ricercarsi sia nelle caratteristiche intrinseche al tumore, sia in relazione all'escissione chirurgica. Il fattore prognostico più significativo è il raggiungimento di un tumore residuo nullo. Le dimensioni del

tumore sono un fattore fondamentale nella prognosi della malattia. A ciò si aggiunge la possibilità chirurgica di ottenere margini di resezione liberi da tumore. La presenza di una vascolarizzazione atipica all'interno della neoformazione costituisce un possibile fattore prognostico sfavorevole, poiché aumenta la possibilità di diffusione ematica della malattia a distanza. Dal punto di vista anatomo-patologico rivestono un ruolo importante il grado di differenziazione che il sarcoma presenta, con prognosi peggiore per le forme indifferenziate, la necrosi all'interno della neoformazione, il numero di mitosi per campo di ingrandimento, elemento che permette di evidenziare il grado di attività cellulare, e quindi il grado di crescita della componente sarcomatosa [1-2].

Trattamento

Chirurgia primaria

La chirurgia costituisce ancora il più importante fattore prognostico e quindi deve essere praticata in centri con una abilità consolidata nella chirurgia oncologica. Il trattamento standard per il sarcoma uterino è l'isterectomia totale ed eventuale annessiectomia bilaterale, in caso di paziente già in menopausa. L'isterectomia è raccomandata nel sospetto di sarcoma, dopo un adeguato studio clinico-strumentale, e determina una prognosi favorevole se il tumore è confinato al corpus uteri (stadio I). Nel caso di sarcoma stromale endometriale è indicata inoltre l'isterectomia radicale, poiché il sarcoma tendenzialmente invade i parametri, anche come semplice invasione linfovaskolare, difficilmente individualizzabile allo stadio pre-operatorio. La chirurgia mira quindi a ottenere margini liberi di malattia e un tumore residuo assente. In tale caso è mandatorio eseguire l'annessiectomia bilaterale anche in pre-menopausa per evitare il rischio di metastasi ovariche ormono-dipendenti. L'approccio chirurgico da praticare è a cielo aperto per evitare il diffondersi in cavità addominale di materiale tumorale. Se il tumore viene sezionato in cavità uterina, tutto il materiale neoplastico deve essere rimosso en bloc, senza spillage. Non è permesso morcellare la neoformazione sarcomatosa in corso di laparoscopia, per evitare il diffondersi in cavità pelvica e addominale, di cellule neoplastiche. Il morcellamento del tumore aumenta notevolmente il rischio di recidiva e di trattamento chirurgico secondario.

Il ruolo della linfoadenectomia è controverso. La sua esecuzione andrebbe evitata negli stadi iniziali in caso di leiomiomasarcoma, sarcoma endometriale (0-3.7% e 0-6.5% dei casi mostrano linfonodi positivi, rispettivamente), ma andrebbe eseguita in caso di sarcoma indifferenziato stromale e adenosarcoma e in tutti quei casi in cui esiste il sospetto di linfonodi metastatici o macroscopicamente bulky. È ammissibile, nei casi di mioma con atipie e nei miomi con incerto potenziale maligno (STUMP), una chirurgia conservativa, caratterizzata da miomectomia con ampi margini di resezione, permettendo di conservare la capacità riproduttiva. Tale procedura è ammessa dal ginecologo oncologo tramite uno stretto follow-up clinico e strumentale. Per la pazienti non operabili è ammessa la radioterapia pelvica (con o senza brachiterapia) e chemioterapia, la sola chemioterapia, l'ormonoterapia (solo per il sarcoma stromale endometriale) [1-2].

Chirurgia della recidiva

La valutazione pre-operatoria dell'estensione della recidiva, mediante esami strumentali (TC, RMN) e l'approccio clinico, è fondamentale per determinare la possibilità di completa resezione. Tale chirurgia influenza favorevolmente la prognosi in quelle pazienti con intervallo libero da malattia pari o superiore a sei mesi e con una resezione ottimale [19]. La chirurgia palliativa è indicata solo nel caso di occlusione intestinale, interessamento vescicale e dolore paraneoplastico. È sconsigliata nel caso di diffusione tumorale elevata e tumore bulky non resecabile a causa dell'elevato rischio operatorio [2, 10, 20].

Radioterapia

Il ruolo della radioterapia in presenza di malattia localizzata è controverso. In letteratura non ci sono studi randomizzati che hanno mostrato un beneficio nei confronti della sopravvivenza nelle pazienti con sarcoma uterino, in relazione alla radioterapia post-trattamento chirurgico. Studi retrospettivi tra pazienti sottoposte a radioterapia e pazienti che non hanno eseguito tale procedura mostrano una significativa differenza in termini di prognosi. Ciò è dovuto al fatto che l'approccio radioterapico è riservato, per la maggior parte, a quelle pazienti che hanno una prognosi infausta. Molti studi infatti non distinguono nell'analisi l'approccio radioterapico in relazione al tipo istologico di sarcoma. La radioterapia adiuvante è stata sostituita, negli ultimi anni, dal trattamento chemioterapico, senza un netto beneficio in termini di prognosi.

Chemioterapia e ormono-terapia

Il ruolo della chemioterapia adiuvante è poco documentato in caso di pazienti con malattia localizzata, ma è molto discussa per gli effetti collaterali che il rilascio a distanza di farmaco antiblastico causa. Per lo stadio I e II del leiomiomasarcoma e del sarcoma stromale indifferenziato, con margini di resezione indenni, esistono più possibilità di trattamento: l'osservazione clinica, la chemioterapia e la radioterapia pelvica e/o brachiterapia. Nonostante i numerosi studi disponibili in letteratura sul ruolo della chemioterapia adiuvante per il trattamento del sarcoma uterino, si è molto lontani dal riuscire a definirne realmente i benefici in relazione alla prognosi. Gli schemi chemioterapici disponibili ad oggi per il trattamento del sarcoma sono rappresentati dalla combinazione tra più farmaci: ifosfamide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina e adriamicina, adriamicina e DTIC, idrossiurea e DTIC, etoposide. Caso particolare è costituito dal sarcoma stromale endometriale, per cui è possibile utilizzare nel I e II stadio, qualora il recettore degli estrogeni e del progesterone siano espressi e/o l'ormono-terapia (come il megestrolo-acetato, MPA, GnRH e gli inibitori dell'aromatasi). Tale terapia è inoltre raccomandata nel III e IV stadio di malattia e in caso di recidiva [1-2, 10, 20].

Scopo del lavoro

Il ruolo della linfadenectomia nel sarcoma uterino è ancora una questione aperta in cui si affrontano, in letteratura, opinioni discordanti sull'effettivo valore che questa possiede, a livello di prognosi e sopravvivenza e sulla pratica chirurgica della linfadenectomia pelvica e/o lombo-aortica in relazione all'istotipo del sarcoma e allo stadio di malattia [20]. Secondo le linee guida FIGO 2009 si esegue la linfadenectomia in caso di carcinosarcoma già allo stadio IA e IB, (se il tumore non è confinato a un singolo polipo), nel caso di sarcoma stromale endometriale (a partire dallo stadio IA in presenza di indici mitotici maggiore di 10/10 HPF e di invasione miometriale), alla repertazione di linfonodi palpatoriamente bulky e in generale secondo le esigenze della stadiazione chirurgica. È invece possibile ometterla in caso di leiomiomasarcoma, sarcoma stromale indifferenziato, sarcoma uterino con linea differenziativa specifica e adenosarcoma con componente overgrowth [15-16]. Il nostro studio mira a indagare gli effetti che la linfadenectomia, pelvica e/o lombo-aortica, ha nei confronti dei mesi liberi da malattia e indirettamente, sulla prognosi delle pazienti affette da sarcoma uterino.

Materiali e metodi

Durante il nostro studio abbiamo arruolato 61 pazienti affette da sarcoma uterino, diagnosticato presso

la Clinica Ostetrica e Ginecologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, dal 2000 al 2012. Si è eseguito uno studio di sopravvivenza di tipo retrospettivo, analizzando i mesi liberi da malattia delle pazienti affette da sarcoma uterino in relazione all'esecuzione di linfadenectomia.

Le nostre pazienti sono state sottoposte a raccolta anamnestica familiare, patologica remota e prossima, e dopo indagini strumentali e visita ginecologica, ad intervento chirurgico e successivo monitoraggio dello stato di salute. È stata somministrata nei casi selezionati trattamento chemioterapico (carboplatino e taxolo q 21, adriamicina e ifosfamide q21, gemcitabina e docetaxel g1g8, gemcitabina, cisplatino e adriamicina, epirubicina e ifosfamide) e radioterapico. Il follow-up consisteva nella visita ginecologica ogni sei mesi per cinque anni, ecografia addome completo, ecografia pelvica trans-vaginale (nel caso si scelga di mantenere gli annessi in sede), TC torace e addome, RMN, nei tempi indicati dal ginecologo-oncologo; visita ginecologica annuale dopo i cinque anni di stretto follow-up.

Nel caso di recidiva l'analisi fisica e strumentale e il trattamento venivano modulati in relazione alla tipologia e sede del secondarismo.

I criteri di inclusione comprendono la diagnosi di sarcoma uterino mediante tecnica strumentale e/o biopsia isteroscopica e l'esecuzione del trattamento chirurgico di prima linea, presso la nostra clinica, l'aderenza al protocollo di follow-up, il completamento del monitoraggio clinico e strumentale secondo il protocollo redatto. I criteri di esclusione sono stati l'esecuzione del trattamento chirurgico e/o del monitoraggio dello stato di benessere presso altra sede, la non aderenza al protocollo di studio, il non completamento del follow-up presso la nostra clinica, l'uscita dallo studio per il decesso.

L'analisi statistica dei dati è stata condotta mediante sistema MedCalc® 12.7.5, utilizzando le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meyer.

Risultati

I nostri risultati dimostrano come il 75.41% erano donne in età menopausale e soltanto il 6.58% di queste avevano assunto terapia estro-progestinica o terapia ormonale sostitutiva. Il 6.56% dei casi assumeva tamoxifene per pregresso carcinoma mammario e l'1.64% delle pazienti era stata sottoposta a terapia radiante pelvica. Emerge allora che la maggior parte delle pazienti non aveva fattori di rischio caratteristici. Dalla tabella 1 si può notare come le perdite ematiche atipiche sono riportate nel 42.62% dei casi, le algie addominali nel 16.39% dei casi, distensione addominale nel 11.48% delle pazienti. Nel 16.39 % dei casi la malattia si è presentata in assenza di sintomi e segni clinici evidenti. È stato eseguito uno studio strumentale tramite ecografia trans-vaginale nell'88.52% dei casi che ha rivelato nel 7.41% delle pazienti segni di vascolarizzazione atipica e nel 20.37% delle pazienti segni di colliquazione, un utero di dimensioni aumentate rispetto al controllo ecografico precedente nel 3.70% dei casi. TC torace e addome nel 63.96% dei casi, RMN nel 4.92% dei casi. L'1.64% delle pazienti è stata sottoposta a indagini di medicina nucleare (TC-PET). Nell'81.97% delle pazienti è stata eseguita la prima linea chirurgica per via laparotomica, con isterectomia totale e annessiectomia bilaterale nel 86.89% di questi casi. La linfadenectomia è stata eseguita nel 31.15% delle pazienti: 26.23 % di tipo pelvica e 8.20 % di tipo pelvica e lobo-aortica. L'88.89% dei linfonodi pelvici prelevati e il 100% dei linfonodi lombo-aortici escissi, risultavano indenni da metastasi all'esame istologico. La radioterapia è stata eseguita nel 3.28% delle pazienti e la chemioterapia nel 37.29%. È opportuno sottolineare come nonostante il 96.72% dei casi abbia avuto margini di resezione indenni da malattia e il 37.79% non abbia avuto invasione linfovaskolare, la recidiva di malattia si è manifestata nel 37.67% delle pazienti. I secondarismi di malattia si sono manifestati nel 14.75% delle pazienti a livello pelvico, nel 6.55 % a livello osseo, nel 9.83% dei casi a livello polmonare, nel 4.91% all'addome e nel 1.63% all'intestino.

L'analisi anatomico-patologica dei pezzi operatori ha messo in evidenza malattia allo stadio iniziale in 38 pazienti (69.10%), allo stadio II in 2 pazienti (3.60%), allo stadio III in 5 pazienti (9.10%) e allo stadio IV in 16 pazienti (29.10%). A causa dell'esiguità dei casi abbiamo ommesso, nell'analisi dei dati, lo stadio II e raggruppato lo stadio III e IV di malattia.

Mettendo in relazione la sopravvivenza generale (Figura 1A) con l'esecuzione della linfadenectomia si denota come, nel gruppo delle pazienti in cui la linfadenectomia non è stata praticata, la media di mesi liberi da malattia è di 25.15 (SE 5.41, CI al 95% 13.55-34.76), nel gruppo in cui è stata eseguita la pelvica è di 23.08 (SE 8.39, CI al 95% 6.36-39.53), nel gruppo in cui si è praticata sia pelvica che lombo-aortica è di 22.80 (SE 9.83, CI al 95% 3.52-42.07). La probabilità di sopravvivenza al tempo 0 è di 0.83, a 12 mesi di 0.49, a 24 mesi 0.32, a 36 mesi 0.24, a 48 mesi 0.14, a 100 mesi 0.04. Il confronto tra le varie curve di sopravvivenza, mediante test di Logrank, ha evidenziato un chi-quadro di 0.02 con p-value di 0.98.

Allo stadio I (Figura 1B) la media di sopravvivenza delle pazienti che non hanno subito linfadenectomia è di 31.33 (SE 7.35, CI al 95% 16.92-45.74), 29.85 (SE 12.60, CI al 95% 5.15-54.55) per le pazienti con linfadenectomia pelvica, 17.66 (SE 7.38, CI al 95% 3.34-31.90) per le pazienti con linfadenectomia pelvica e lombo-aortica. A 0 mesi la probabilità di sopravvivenza è di 0.96, a 12 mesi di 0.58, a 36 mesi 0.22, a 48 mesi 0.19 a 100 mesi 0.06. Il test di Logrank ha mostrato un chi-quadro di 0.46 e un p-value di 0.79.

Agli stadi III e IV (Figura 1C) la media dei mesi liberi da malattia, nel gruppo delle pazienti in cui non era stata eseguita linfadenectomia, è di 11.50 (SE 5.37, CI al 95% 0.96-22.08), 13.60 (SE 7.96, CI al 95% 2.01-29.21) per le pazienti con linfadenectomia pelvica e di 1.00 (SE 0.00, CI al 95% 1.00-1.00) per quelle sottoposte a linfadenectomia pelvica e lombo-aortica. La proporzione di sopravvivenza è stata di 0.56 a 0 mesi, 0.25 a 12 mesi, 0.18 a 24 mesi. 0.12 a 36 mesi. Il test di comparazione delle varie curve di sopravvivenza ha messo in evidenza un chi-quadro di 0.45 e un p-value di 0.97.

Discussione

I nostri risultati all'analisi grezza evidenziano un significato positivo e favorevole della linfadenectomia in relazione alla sopravvivenza. Tuttavia tali valori non confermano un miglioramento della prognosi in maniera statisticamente significativa. Tale fenomeno è da imputare alla rarità della patologia e quindi all'esiguo numero di pazienti considerate nello studio. Probabilmente la linfadenectomia allo stadio I non trova significato e quindi non dovrebbe essere eseguita dato che non riduce significativamente il rischio di sviluppare recidiva di malattia e non aumenta in modo favorevole la prognosi e la sopravvivenza (mesi liberi da malattia). Allo stadio III e IV la linfadenectomia viene praticata in caso di linfonodi bulky, data la evidente diffusione metastatica della malattia, mirando così al raggiungimento di un tumore residuo (RT) tendente a 0, migliorando, se pure in maniera non significativa, la sopravvivenza della paziente.

Conclusioni

Il lavoro presentato evidenzia la necessità di un continuo percorso di approfondimento per una patologia rara quel è il sarcoma uterino. La priorità per il futuro è la piena conoscenza dei meccanismi di base che determinano lo sviluppo del sarcoma, non solo dal punto di vista dei fattori di rischio, ma anche degli elementi eziopatogenetici che sono alla base dell'insorgenza di questo. Cioè permetterà un migliore approccio terapeutico, individuando la strategia di trattamento più adeguata, andando così ad

approfondire il ruolo della chirurgia, della linfadenectomia e le modalità della chemioterapia e della radioterapia. Ciò permetterà di definire quei valori prognostici significativi in grado di determinare una maggiore sopravvivenza e quindi una prognosi migliore per le pazienti affette da sarcoma uterino.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche cliniche, strumentali, chirurgiche e anatomo-patologiche delle 61 pazienti arruolate nello studio.

<i>Variabili</i>		<i>N</i>	<i>N(%)</i>
<i>Stato menopausale</i>	Pre-menopausa/Post-menopausa	15/46	24.59/75.41
<i>Terapia estroprogestinica</i>	Attuale/Pregressa	2/10	03.28/16.39
	Nessuna	49	80.30
<i>Tp ormonale per pregresso K mammella</i>	Eseguita	4	06.56
<i>HRT</i>	Attuale/Pregressa	2/0	03.28/0
	Nessuna	59	96.72
<i>Radiazione pregressa</i>	Eseguita	1	01.64
<i>Istologia</i>	Ess	13	21.31
	Adenosarcoma	3	04.92
	Carcinosarcoma	23	37.70
	Leiomiomasarcoma	19	31.15
	Sarcoma indifferenziato	3	04.92
<i>Sintomi</i>	Perdite ematiche atipiche	26	42.62
	Dolore addominale	15	24.59
	Distensione addominale	7	11.48
	Dolore lombare	3	04.92
	Nessuno	10	16.39
<i>Ecografia</i>	Eseguita	54	88.52
<i>Vascolarizzazione atipica</i>	Presente	4	07.41
<i>Colliquazione</i>	Presente	11	20.37
<i>Utero di dimensioni aumentate</i>	Presente	2	03.70
<i>TC</i>	Eseguita	39	63.93
<i>RMI</i>	Eseguita	3	04.92
<i>TC-Pet</i>	Eseguita	1	01.64
<i>Tecnica chirurgica</i>	Laparoscopia	6	09.84
	Lapatomia	50	81.97
	Vaginale	5	08.20
<i>Procedura chirurgica</i>	Isterectomia e annessiectomia bilaterale	57	86.89
	Isterectomia totale e/o radicale	4	06.56
<i>Radioterapia</i>	Eseguita	2	03.28
<i>Chemioterapia</i>	Eseguita	20	32.79
<i>Margini di resezione</i>	Liberi	59	96.72
<i>Necrosi tissutale</i>	Presente	26	42.62
<i>Invasione linfovascolare</i>	Presente	23	37.70
<i>Linfadenectomia pelvica</i>	Eseguita	12	19.67
<i>Linfadenectomia pelvica e lomboartica</i>	Eseguita	5	08.20

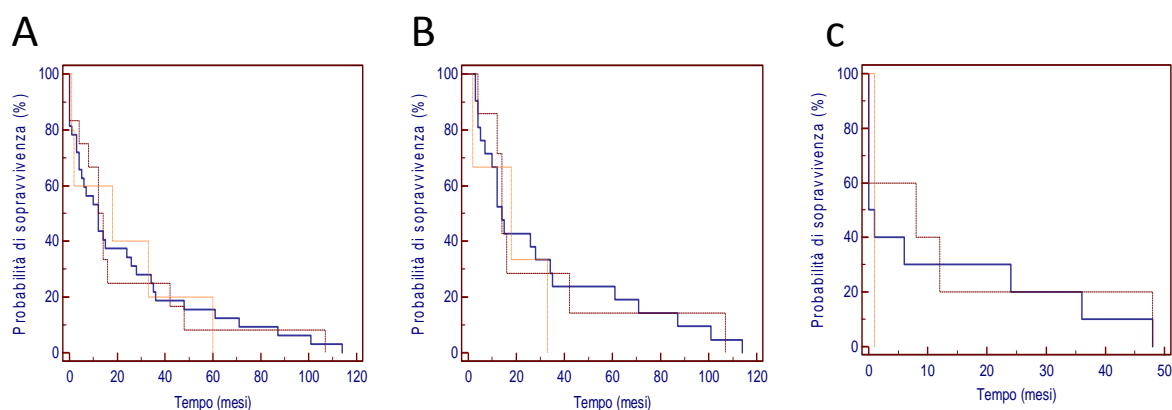


Figura 1. Probabilità di sopravvivenza in relazione alla linfadenectomia (1A), alla linfadenectomia nel I stadio (1B), e alla linfadenectomia nel III e IV stadio (1C) (Legenda: linea blu continua: linfadenectomia non eseguita; linea rossa tratteggiata: linfadenectomia pelvica; linea gialla puntinata: linfadenectomia pelvica e lombo-aortica).

Bibliografia

1. Tropè CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta oncologica* 2012;51:694-705.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-139.
3. URL:<<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>>.
4. Toro JR, Travis LB, Wu HJ et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119:2922-2930.
5. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *IARC Press*, Lyon, France, 2003.
6. Thomas DB. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: The influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception* 1991;43:695-710.
7. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832-1833.
8. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758-2760.
9. Mark RJ, Poen J, Tran LM et al. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996;19:59-64.
10. Sutton G. Uterine Sarcomas 2013. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):3-5.
11. Köhler G, Evert M. Uterine sarkome und mischtumoren. 1st ed. *De Gruyter*, Berlin, Germany, 2009.
12. Brocker KA, Alt CD, Eichbaum M et al. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT: Part 1. *Strahlenther Onkol* 2011;187:611-618.
13. Chander S, Ergun EL. Positron emission tomographic/computed tomographic imaging of a uterine sarcoma. *Clin Nucl Med* 2003;28:443-444.
14. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M et al. Positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: A comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001;80:372-377.
15. FIGO Committee on gynecologic oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009;106:277.
16. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:177-178.
17. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol* 2001;32:984-987.
18. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A et al. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2005;99:36-42.
19. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:82-88.
20. Seddon MB, Davda R. Uterine sarcomas: recent progress and future challenges. *Eur J Radiol* 2001;78(1):30-40.