

Piotr Rutkowski¹, Beata Śpiewankiewicz², Hanna Kosela¹,
Tomasz Świtaj¹, Beata Osuch², Katarzyna Wiater¹,
Sławomir Falkowski¹, Agnieszka Maździarz²

Received: 20.03.2013

Accepted: 10.04.2013

Published: 31.05.2013

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki macicy

Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations

Руководство по диагностике и лечению пациентов с саркомы матки

¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Correspondence to: Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 22 643 93 75, e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory, stanowiące 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy. Obowiązującą zasadą jest prowadzenie postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez wielospecjalistyczne zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Mięsaki macicy wywodzą się pierwotnie z dwóch tkanek – z mięśnia macicy albo z podścieliska endometrium – i stanowią heterogenną grupę nowotworów. Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzusznego. Wysoki odsetek nawrotów sugeruje celowość stosowania leczenia uzupełniającego, jednak dotychczas nie udowodniono wpływu uzupełniającej radioterapii na przeżycia całkowite oraz odsetek wznów miejscowych. W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię. Nieustalona pozostaje rola chemioterapii w leczeniu uzupełniającym mięsaków gładkokomórkowych. W leczeniu zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy znajduje zastosowanie terapia hormonalna (analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi GnRH). Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego innych mięsaków tkanek miękkich. Tematem artykułu są aktualne zalecenia postępowania rozpoznawczego i leczniczego u chorych na mięsaki macicy. Na podstawie doświadczeń własnych, w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa, przedstawiono aktualne klasyfikacje, epidemiologię, czynniki ryzyka i obowiązujące protokoły terapeutyczne odnoszące się do tych nowotworów.

Słowa kluczowe: mięsaki macicy, czynniki rokownicze, leczenie pierwotne, leczenie nawrotów, obserwacja po leczeniu

Summary

Uterine sarcoma is a rare malignancy, accounting for 3–8% of all malignant tumors of the uterus. As a rule, patients are treated in reference centers by multispecialty diagnostic-therapeutic teams. Sarcoma of the uterus originate basally from two tissues – uterine muscle and endometrial stroma and constitute a heterogenous group of tumors. A standard of local treatment of all these tumors is transabdominal hysterectomy. High recurrence rate supports the rationale for adjuvant treatment, although to date no effect of adjuvant radiotherapy on overall survival and

local recurrence rate has been proven. Some reports concerning stromal uterine sarcomas suggest an improved survival in patients undergoing postoperative hormonal therapy. The role of chemotherapy in adjuvant treatment of leiomyosarcomas remains to be defined. In the treatment of advanced stromal uterine sarcomas, there is a place for hormonal therapy (progesterone analogs, aromatase inhibitors and GnRH analogs). Treatment of far-advanced/metastatic leiomyosarcoma cases and non-differentiated sarcomas is similar to systemic treatment of other soft-tissue sarcomas. The topic of this paper are current recommendations concerning diagnostic and therapeutic management of uterine sarcoma patients. Based on own experience confronted with literature data, we present current classifications, epidemiology, risk factors and generally accepted therapeutic protocols used to treat these malignancies.

Key words: uterine sarcoma, prognostic factors, primary treatment, treatment of recurrences, follow-up

Содержание

Саркомы матки это редко встречающаяся форма опухоли, составляющая 3–8% всех случаев злокачественных опухолей матки. Обязательное правило это ведение наблюдения развития в специализированных центрах многопрофильным диагностически-терапевтическим коллективом. Саркомы матки выводятся, прежде всего из двух тканей – с мышцы матки либо из стромы эндометрия – и составляют гетерогенную группу опухолей. Стандартным местным лечением всех этих опухолей является ампутация матки из брюшного доступа. Высокий процент рецидивов указывает на желательность применения адъювантной терапии, но до сих пор не доказано воздействие адъювантной лучевой терапии на общую выживаемость и процент местного рецидива. В случае стромальной саркомы матки, существуют примеры повышения выживаемости среди пациентов, прошедших послеоперационную гормонотерапию. Неустановленной остается роль химиотерапии в адъювантной терапии гладкомышечных сарком. В лечении поздних стадий стромальных сарком используется гормональная терапия (аналоги прогестерона, ингибиторы ароматазы либо аналогами ГнРГ). Лечение поздних стадий/метастатической лейомиосаркомы и недифференцированных сарком похоже на лечение других системных сарком мягких тканей. Темой статьи являются актуальные рекомендации выявления и лечение саркомы матки. Исходя из нашего собственного опыта, и данных из литературы, представлена современная классификация, эпидемиология, факторы риска, и текущие терапевтические протоколы, касающиеся этих видов опухолей.

Ключевые слова: саркомы матки, прогностические факторы, первичное лечение, лечение рецидивов, наблюдение после лечения

WSTĘP

W diagnostyce i leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsaki macicy, obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (minimalny skład to: patolog, radiolog, ginekolog onkolog, ewentualnie chirurg onkolog, onkolog kliniczny, radioterapeuta i rehabilitant)^(1–4). Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory, stanowiące 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy. Wywodzą się pierwotnie z dwóch tkanek – z mięśnia macicy albo z podścieliska endometrium i stanowią heterogenną grupę nowotworów^(5–8). Celem pracy jest przedstawienie opracowanych na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i terapii tych nowotworów. Zalecenia te, jako akceptowane przez grono specjalistów, wymagają upowszechnienia.

INTRODUCTION

The basic principle of diagnosis and treatment of patients with soft-tissue sarcoma, including uterine sarcoma, is multispecialty planning of the therapy, taking into account possible adjuvant treatment (pre- and postoperative radiotherapy and/or chemotherapy), thereby enforcing management of these patients in specialized centers by multispecialty diagnostic-therapeutic teams (composed at least of a pathologist, a radiologist, a gynecologist-oncologist, a surgeon-oncologist, a clinical oncologist, a radiation therapist and a physiotherapist)^(1–4). Uterine sarcomas are rare tumors, accounting for 3–8% of all malignancies of the uterus. They originate essentially from two tissues – uterine muscle and endometrial stroma and constitute a heterogenous group of tumors^(5–8). The aim of this paper is to present current recommendations based on scientific evidence and experience of leading experts in the field, concerning diagnosis and treatment of these tumors. These recommendations, as accepted by pertinent specialists, should be made widely known.

KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) wyróżnia następujące typy histologiczne mięsaków macicy:

- mięsaki gładkokomórkowe – *leiomyosarcoma*;
- mięsaki podścieliskowe – *endometrial stromal sarcomas* (ESS; wcześniej: *low-grade endometrial stromal sarcomas*);
- mięsaki niezróżnicowane – *undifferentiated endometrial sarcomas*;
- mięsaki heterologiczne – *pure heterologous sarcomas* (najczęściej *rhabdomyosarcoma*, *chondrosarcoma*)⁽³⁾.

W klasyfikacji mięsaków trzonu macicy Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) wyróżnia się:

- mięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*, LMS);
- mięsaki podścieliskowe (*endometrial stromal sarcoma*, ESS), nienaciekające oraz naciekające, wysoko zróżnicowane (*low grade*, LG ESS) i nisko zróżnicowane (*high grade*, HG ESS);
- mięsakoraki (*carcinosarcoma*, CS, wcześniej zwane *malignant mixed mullerian tumor*, MMT);
- mięsakogruczolakoraki (*adenosarcoma*).

Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 1.2013) obecnie do mięsaków macicy zaliczane są:

- mięsaki podścieliskowe – zawierają w swej budowie elementy podścieliska endometrium w fazie proliferacyjnej i stwierdza się „jakikolwiek” indeks mitotyczny; z definicji ESS mają niski stopień złośliwości histologicznej;
- mięsaki gładkokomórkowe macicy (*leiomyosarcoma*, LMS – najczęściej podtypu epitelioidnego i myksoidnego) – z wykluczeniem guzów z mięśni gładkich o nieznanym potencjale złośliwości, niezłośliwych przerzutowych mięśniaków, wewnątrznaczyniowej leiomyomatozy, rozlanej leiomyomatozy;
- niezróżnicowane mięsaki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej.

Te ostatnie wykazują polimorfizm albo anaplazję większą niż ta, która jest obserwowana w proliferacyjnej fazie podścieliska endometrium, albo nie mają zupełnie różnicowania podścieliskowego; indeks mitotyczny zawsze większy niż 10 mitoz/10 pól widzenia w dużym powiększeniu.

Mięsakoraki (*malignant mullerian mixed tumors*) zaliczane były wcześniej do mięsaków macicy, ale ponieważ są nowotworami o mieszanej budowie nabłonkowej i mezenchymalnej, obecnie klasyfikuje się je jako typ raka trzonu macicy. Uznaje się, że ich leczenie powinno być dostosowane do ich nabłonkowej budowy. Ich kliniczny przebieg jest podobny do raków macicy o wysokim stopniu złośliwości (17–60% przerzutów do węzłów chłonnych). Ich klasyfikacja jest nadal dyskusyjna.

Obecnie opracowywane są nowe klasyfikacje z zastosowaniem analizy immunohistochemicznej i molekularnej, np. w 50% przypadków ESS stwierdza się charakterystyczną translokację chromosomalną t(7;17)(p15;q21)

HISTOLOGICAL CLASSIFICATION

European Society for Medical Oncology (ESMO) discriminates the following histological variants of uterine sarcomas:

- leiomyosarcoma;
- endometrial stromal sarcoma (ESS; before: low-grade endometrial stromal sarcoma);
- undifferentiated endometrial sarcomas;
- pure heterologous sarcomas (most frequent: rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma)⁽³⁾.

World Health Organization (WHO) classification of sarcomas of the uterus discriminates:

- leiomyosarcoma, LMS;
- endometrial stromal sarcoma (ESS), non-infiltrating and infiltrating, well differentiated (low grade, LG ESS) and poorly differentiated (high grade, HG ESS);
- carcinosarcoma (CS); previously: malignant mixed mullerian tumor (MMMT);
- adenosarcoma.

According to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2013, uterine sarcoma include:

- stromal sarcomas – featuring components of endometrial stroma at proliferative phase and “any” proliferative index; by definition, ESS have low grade histological malignancy;
- leiomyosarcoma (LMS) – most frequent are epithelioid and myxoid variants – excluding smooth-muscle tumors of unknown malignancy potential, non-malignant metastatic myomas, intravascular leiomyomatosis and diffuse leiomyomatosis;
- non-differentiated sarcomas of high grade histological malignancy.

The latter feature higher pleomorphism or anaplasia than those seen during proliferation phase in the endometrial stroma or have no stromal differentiation whatsoever; their mitotic index is always greater than 10 mitoses/10 high power fields.

Malignant mullerian mixed tumors were previously rated among uterine sarcomas, but as they feature mixed epithelial and mesenchymal structure, in current classification they are considered a subtype of uterine endometrial cancer. In general opinion, their treatment should depend on their epithelial origin. Their clinical course is similar to that of high-grade uterine cancers (17–60% of patients present with metastases to the lymph nodes). Their classification is still a matter of debate.

Currently, new classification systems are being developed, based on the results of immunohistochemical and molecular analyses, e.g. 50% of ESS cases present a characteristic chromosomal translocation, i.e. t(7;17)(p15;q21) encompassing *JAZF1* and *JJAZ1* genes. Presented classification problems with uterine sarcomas support the need of consultation of all cases by pathology units experienced in the diagnosis of this type of malignancy^(6,9).

obejmującą geny *JAZF1* i *JJAZ1*. Przedstawione powyżej problemy klasyfikacyjne mięsaków macicy wskazują na konieczność konsultacji wszystkich przypadków w zakładach patologii posiadających doświadczenie w diagnostyce tego typu nowotworów^(6,9).

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Mięsaki macicy stanowią 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych macicy i 1% wszystkich nowotworów żeńskiego narządu rodowego, a najczęstsze z nich to mięsaki gładkokomórkowe. Mięsaki macicy występują znacznie częściej wśród kobiet czarnych. Najczęściej rozpoznaje się je w 6. dekadzie życia, choć opisywane są też przypadki zachorowania około 30. roku życia. Jedynym znanym czynnikiem ryzyka zachorowania na mięsaki macicy jest przebycie wcześniejszej radioterapii na obszar miednicy małej (opisano przypadki mięsaków macicy występujących od 1 roku do 37 lat po radioterapii).

OBJAWY I ROZPOZNANIE

Objawy kliniczne mięsaków macicy nie są charakterystyczne. Zwykle przypominają symptomy mięśniaków macicy, tzn. guzowato zmieniony narząd, nieprawidłowe krwawienie lub plamienie z macicy albo bóle miednicy.

W większości przypadków rozpoznanie mięsaka macicy ustala się po operacji. Oczywiście byłoby lepiej, gdyby diagnoza była znana przed operacją (biopsja przeprowadzona na drodze histeroskopii). W przypadku śródoperacyjnego podejrzenia mięsaka (np. podczas operacji wykonywanej z powodu mięśniaków macicy) należy zapobiec pęknięciu guza (lub jego rozkawałkowaniu, zwłaszcza przy operacji techniką laparoskopową).

Aby ocenić stopień zaawansowania, należy wykonać badania obrazowe miednicy i jamy brzusznej oraz klatki piersiowej.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI ROKOWNICZE

Ocena rokowania opiera się na trzech podstawowych czynnikach: zaawansowaniu miejscowym guza (T), obecności przerzutów do węzłów chłonnych (N) i obecności przerzutów do narządów odległych (M) (tabela 1). Stopień złośliwości histologicznej jest istotnym czynnikiem rokowniczym w LMS. Nomogram pozwalający na przewidywanie 5-letnich przeżyć w LMS po leczeniu chirurgicznym uwzględnia wiek chorych, wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej, naciekanie na szyjkę macicy, obecność zmian lokoregionalnych poza macicą, obecność przerzutów odległych i indeks mitotyczny^(10,11).

Rokowanie w przypadku mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) jest dobre – przeżycie 5-letnie wynosi 80–100%, mimo że u 20–40% chorych stwierdza się nawrót miejscowy choroby po leczeniu⁽¹²⁾.

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Sarcomas of the uterus account for 3–8% of all malignant tumors of this organ and for 1% of all genital malignancies in the females, the most common thereof being leiomyosarcoma. Uterine sarcomas develop much more often in Black women. They are usually detected during the 6th decade, while new cases in persons aged about 30 have also been described. The sole risk factor for uterine sarcoma is a history of radiotherapy over the pelvic area (reported are cases of uterine sarcoma developing 1 to 37 years after radiotherapy).

SYMPTOMS AND DIAGNOSIS

Clinical signs of an uterine sarcoma are not characteristic. Usually they mimic those of uterine myomas, i.e. enlarged nodular organ, abnormal vaginal bleeding and pelvic pain. In most cases, the diagnosis of uterine sarcoma is made only after surgical inspection. Certainly, preoperative diagnosis would be much better (hysteroscopic biopsy). If sarcoma is suspected during surgery (e.g. surgery performed for uterine myoma), tumor rupture or piece-meal excision should be avoided (particularly if laparoscopic technique is used). Clinical staging requires imaging studies including pelvis, abdominal and thoracic cavity.

STAGING AND PROGNOSTIC FACTORS

Prognosis is based on three main factors: local extent of the tumor (T), presence of metastases to lymph nodes (N) and distant metastases (M) (table 1). Histological malignancy grade is also an important prognostic factor in leiomyosarcoma. A nomogram enabling prediction of 5-year survival after surgical treatment takes into account patients' age, tumor size, histological grade, infiltration of the cervix, extra-uterine pelvic lesions, distant metastases and mitotic index^(10,11).

Prognosis in low-grade stromal sarcoma (ESS) is favorable with 5-year survival reaching 80–100%, despite local recurrence seen after treatment in 20–40% of the patients⁽¹²⁾.

Patients with uterine leiomyosarcoma and high-grade stromal sarcoma have poor prognosis with 3-year survival at the level of 30%⁽³⁾ and is even worse in postmenopausal women. In the case of distant recurrence, the basic option is palliative chemotherapy, with median survival in this group of patients of about 13 months. In late recurrences, a chance for cure is provided only by excision of metastases (mainly pulmonary). There are reports about 5-year survival rates at the level of 30–50% in this group of patients.

TREATMENT

LOCAL TUMOR CONTROL

Standard procedure in local management of all these tumors is transabdominal hysterectomy^(3,4). The role of

W przypadku pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe⁽³⁾ – 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi zaledwie około 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym. W razie odległego nawrotu choroby podstawową opcją pozostaje paliatywna chemioterapia – mediana całkowitego przeżycia w tej grupie pacjentek wynosi około 13 miesięcy.

bilateral adnexectomy has not been determined yet, although as a general rule in the case of uterine stromal sarcomas, adnexectomy is recommended due to hormonal sensitivity of these tumors^(3,4,6). Admissible is sparing of the ovaries in women under 35 if the tumor is less than 3 cm wide, but potential risk of recurrence must be discussed with the patient. In cases of leiomyosarcoma and non-differentiated sarcoma, both bilateral adnexectomy (particularly in

Guz pierwotny (T) <i>Primary tumor (T)</i>		
Kategorie TNM <i>TNM categories</i>	Stopnie FIGO <i>FIGO stages</i>	Definicje <i>Definition</i>
Tx		Guz pierwotny nie może być oceniony <i>Primary tumor impossible to assess</i>
T0		Bez guza pierwotnego <i>No primary tumor</i>
T1	I	Guz ograniczony do macicy <i>Tumor limited to the uterus</i>
T1a	IA	Wielkość guza < 5 cm <i>Tumor size < 5 cm</i>
T1b	IB	Wielkość guza ≥ 5 cm <i>Tumor size ≥ 5 cm</i>
T2	II	Guz nacieka inne tkanki miednicy mniejszej <i>Tumor infiltrates other pelvic tissues</i>
T2a	IIA	Nacieczenie przydatków <i>Infiltration of the adnexae</i>
T2b	IIB	Nacieczenie innych narządów miednicy <i>Infiltration of other pelvic organs</i>
T3	III	Nacieczenie narządów jamy brzusznej (z wyłączeniem przypadków nacieczenia przez ciągłość) <i>Infiltration of abdominal organs (excluding cases of invasion by continuity)</i>
T3a	IIIA	Obecne jedno ognisko <i>Single tumor focus</i>
T3b	IIIB	Obecne więcej niż jedno ognisko <i>More than one tumor focus</i>
T4	IVA	Nacieczenie pęcherza i/lub odbytnicy <i>Infiltration of bladder or rectum</i>
Regionalne węzły chłonne (N) <i>Regional lymph nodes (N)</i>		
Nx		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione <i>Regional lymph nodes impossible to assess</i>
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych <i>No metastases to lymph nodes</i>
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów zaotrzewnowych <i>Metastases to pelvic or retroperitoneal lymph nodes</i>
Przerzuty odległe (M) <i>Distant metastases (M)</i>		
M0		Bez przerzutów odległych <i>Distant metastases absent</i>
M1	IVB	Obecne przerzuty odległe <i>Distant metastases present</i>

Tabela 1. Stopnie zaawansowania mięsaków trzonu macicy według International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO 2009 oraz AJCC Tumor-Node-Metastases, wydanie 7 (TNM); dla mięsaków gładkokomórkowych i mięsaków podścieliskowych
Table 1. Clinical stages of advancement of uterine sarcomas acc. to International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO 2009 and AJCC Tumor-Node-Metastases, v. 7 (TNM); for leiomyosarcomas and stromal sarcomas

W przypadku późnych nawrotów choroby szansę na wyliczenie daje jedynie metastazektomia zmian przerzutowych (głównie z płuc). Istnieją doniesienia o 5-letnim przeżyciu rzędu 30–50% w tej grupie chorych.

LECZENIE

LECZENIE MIEJSCOWE

Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszno-^(3,4). Znaczenie obustronnego usunięcia przydatków nie jest do końca poznane, aczkolwiek generalnie w przypadku mięsaków podścieliskowych macicy zaleca się usuwanie przydatków ze względu na wrażliwość hormonalną tych guzów^(3,4,6). Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów mniejszych niż 3 cm, co jednak wymaga przedyskutowania z chorą potencjalnego ryzyka nawrotu.

W przypadkach *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych zarówno obustronne usunięcie przydatków (szczególnie u kobiet przed menopauzą), jak i limfadenektomia miedniczna nie wykazały poprawy wyników leczenia w sytuacji, gdy tkanki nie były zajęte makroskopowo. U chorych, u których rozpoznano *leiomyosarcoma* ustalono pooperacyjnie (np. po histerektomii z powodu mięśniaków macicy), a zabieg był radykalny mikroskopowo i nie jest zalecana reoperacja, należy pamiętać o wykonaniu badań obrazowych wykluczających przerzuty odległe, gdyż opisano, że nawet 10% chorych na LMS macicy ma zmiany przerzutowe w płucach w momencie diagnozy. W przypadku guzów miejscowo zaawansowanych – nieoperacyjnych – należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii^(3,4).

RADIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA

Chociaż istnieją doniesienia z badań retrospektywnych o możliwym zmniejszeniu odsetka nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na LMS macicy⁽¹³⁾, wpływ na wznowy miejscowe i całkowite przeżycie nie został potwierdzony w jedynym randomizowanym badaniu klinicznym (badanie EORTC na grupie 103 pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy, gdzie nawrót miejscowy stwierdzono u 20% pacjentek po radioterapii adiuwantowej i u 24% po samej chirurgii, a większość niepowodzeń leczenia związana była z rozsiewem odległym choroby)⁽¹⁴⁾. Tym samym uzupełniająca radioterapia pooperacyjna w tym rozpoznaniu stanowi jedną z możliwości postępowania, a decyzja o zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej dotyczyć może tylko niewielkiego odsetka chorych o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego i powinna być podjęta po starannym wielodyscyplinarnym przeanalizowaniu przypadku i rozmowie z pacjentką^(1,3,4,15). Zalecenie to znajduje również zastosowanie do mięsaków podścieliskowych macicy.

premenopausal women) and pelvic lymphadenectomy have not contributed to improvement of treatment outcomes in the absence of gross tumor spread there. If leiomyosarcoma was diagnosed after surgery (e.g. after hysterectomy performed for uterine myoma), surgery proved histologically radical (tumor-free excision margin) and repeat surgery is not contemplated, imaging studies must be obtained to rule out distant metastases, as up to 10% of patients with uterine leiomyosarcoma may harbor pulmonary metastases at the time of first diagnosis.

Patients with extensive and inoperable local tumors are candidates for palliative radiotherapy^(3,4).

ADJUVANT RADIOTHERAPY

Despite reports from retrospective trials concerning possible reduction of local recurrence rates using adjuvant radiotherapy in patients with uterine leiomyosarcoma⁽¹³⁾, its effect on local recurrence and overall survival has not been confirmed by the one, performed to date, randomized clinical trial (EORTC study encompassing 103 patients diagnosed with a uterine leiomyosarcoma, where local recurrence rates after adjuvant radiotherapy and after surgery alone were at the level of 20% and 24%, respectively, while most cases of treatment failure were associated with distant spread of the disease)⁽¹⁴⁾. Therefore, postoperative adjuvant radiotherapy in this indication should be considered one of possible options only, while the decision about its use may concern a small proportion of patients with high risk of local recurrence and should be made only after a thorough multidisciplinary analysis of the case and discussion with the patient^(1,3,4,15). This recommendation applies also to stromal sarcomas of the uterus.

HORMONAL THERAPY/ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Concerning stromal sarcomas of the uterus, there are reports suggesting survival benefit in patients receiving postoperative hormonal therapy using progesterone analogs (most often megestrol acetate or medroxyprogesterone), currently recommended in FIGO stages II–IV^(3,4,7). As in all soft-tissue sarcomas in adults, the role of adjuvant chemotherapy in the treatment of uterine leiomyosarcoma has not been clearly determined yet^(1–3,16). There are reports about improved treatment outcomes after postoperative gemcitabine and doxorubicin compared with observation alone^(17,18). In a randomized clinical trial comparing adjuvant multi-agent adjuvant chemotherapy (doxorubicin, ifosfamide and cisplatin) after adjuvant radiotherapy vs. adjuvant radiotherapy alone in patients after excision of a uterine sarcoma and published in 2013, an improved 3-year overall survival rate (81% vs. 69%) was seen in the group receiving adjuvant chemotherapy⁽¹⁹⁾. However, this study recruited a relatively small cohort of patients, including 23.5% cases of carcinosarcoma.

HORMONOTERAPIA/CHEMIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA

W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród pacjentek, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię (analogi progesteronów – najczęściej octan megestrolu lub medroksyprogesteron) – jest ona zalecana u chorych w stopniach II–IV^(3,4,7).

Tak jak w przypadku wszystkich mięsaków tkanek miękkich u dorosłych rola adiuwantowej chemioterapii w przypadku LMS macicy nie jest do końca ustalona^(1–3,16). Istnieją doniesienia o poprawie wyników leczenia przy zastosowaniu pooperacyjnej gemcytabiny i doksorubicyny w porównaniu z samą obserwacją^(17,18). W randomizowanym badaniu klinicznym porównującym zastosowanie polichemioterapii uzupełniającej (doksorubicyna, ifosfamid i cisplatyna) po radioterapii uzupełniającej z jedynie uzupełniającą radioterapią u chorych po resekcji mięsaka macicy, którego wyniki opublikowano w 2013 roku, wykazano poprawę 3-letnich przeżyć całkowitych (81% vs 69%) w grupie otrzymującej uzupełniającą chemioterapię⁽¹⁹⁾. Badanie to było jednak niewielkie liczebnie i obejmowało również 23,5% przypadków *carcinosarcoma*.

LECZENIE CHOROBY NAWROTOWEJ

Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna – stosowane mogą być analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi GnRH (u pacjentek przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte na estrogenach ani też na tamoksyfenie. Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego innych mięsaków tkanek miękkich^(1,3) (tabela 2). Zaleca się włączanie chorych do prospektywnych badań klinicznych. Metastazektomia odgrywa istotną rolę w przypadkach resekcyjnych. W LMS główne schematy obejmują zastosowanie kombinacji wielolekowych z doksorubicyną, gemcytabiną z docetaksem (odpowiedzi wahają się od 27% do ponad 50%, mediana przeżyć całkowitych 14,7–7,9 miesiąca) oraz trabektedynę^(20–22). Trabektedyna w leczeniu chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wiąże się z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą około 14 miesięcy^(23,24).

OBSERWACJA PO LECZENIU

Celem prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu choroby, przy założeniu, że leczenie mniej zaawansowanych przerzutów lub wznowy miejscowej może wydłużyć przeżycie chorego. Przedstawiono poniżej propozycję standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu mięsaków macicy, chociaż przeprowadzono niewiele badań oceniających skuteczność takiego schematu.

TREATMENT OF RECURRENT DISEASE

The cornerstone of treatment of late-stage stromal sarcomas of the uterus is hormonal therapy, including progesterone analogs, aromatase inhibitors and GnRH analogs (in premenopausal patients). Estrogen- or tamoxifen-based protocols are not recommended.

Treatment of advanced and metastatic leiomyosarcoma and non-differentiated sarcomas is similar to systemic treatment of other soft-tissue sarcomas^(1,3) (table 2). Inclusion of patients to prospective clinical trials is strongly recommended. Excision of metastases plays an important role in operable cases. In leiomyosarcoma, main treatment protocols foresee the use of multi-agent combinations including doxorubicin, gemcitabine and docetaxel (response rates range from 27% to over 50% with median overall survival ranging from 14.7 to 7.9 months) and trabectedin^(20–22). Trabectedin in the treatment of patients after failure of previous therapy provides median overall survival of about 14 months^(23,24).

POST-TREATMENT FOLLOW-UP

The aim of follow-up examinations after soft-tissue sarcoma treatment is an early detection of a possible recurrence, assuming that treatment of less extensive metastases or local recurrence may prolong patient's survival. Below, we present a suggested standard recommendation concerning post-treatment follow-up in uterine sarcoma, although few studies have been performed to assess the effectiveness of such a protocol.

Experienced oncological centers perform follow-up examinations every 3–6 months for the first 2–3 years after treatment (depending on risk of recurrence and grade of malignancy of a particular tumor: less often in ESS, more often in leiomyosarcoma and non-differentiated sarcoma), then every 6 months for the next 2 years and then once a year.

It is recommended to perform physical examination (assessing possible sequels of hormonal therapy in ESS) and chest X-ray in two planes. High-grade sarcomas require imaging studies of the pelvis and abdominal cavity at least once a year.

Chemioterapia (zalecane włączenie pacjentek do badań klinicznych) <i>Chemotherapy (inclusion of patients into clinical trials strongly recommended)</i>			
Schematy wielolekowe <i>Multi-agent protocols</i>	Poziom rekomendacji <i>Recommendation level</i>	Monoterapia <i>Monotherapy</i>	Poziom rekomendacji <i>Recommendation level</i>
Docetaksel + gemcytabina <i>Docetaxel + gemcitabine</i>	2A	Dokсорubicyna <i>Doxorubicin</i>	2A
Dokсорubicyna + ifosfamid <i>Doxorubicin + ifosfamide</i>	2A	Epirubicyna <i>Epirubicin</i>	2A
Dokсорubicyna + dakarbazyna <i>Doxorubicin + dacarbazine</i>	2A	Gemcytabina <i>Gemcitabine</i>	2A
Gemcytabina + dakarbazyna <i>Gemcitabine + dacarbazine</i>	2A	Ifosfamid <i>Ifosfamide</i>	2A
Gemcytabina + winorelbina <i>Gemcytabin + vinorelbine</i>	2A	Liposomalna dokсорubicyna <i>Liposomal doxorubicin</i>	2A
		Pazopanib <i>Pazopanib</i>	2A
		Temozolomid <i>Temozolomid</i>	2A
		Dakarbazyna <i>Dacarbazine</i>	2B
		Winorelbina <i>Vinorelbine</i>	2B
		Docetaksel <i>Docetaxel</i>	3
		Trabektedyna <i>Trabectedin</i>	2A
Hormonoterapia (tylko dla ESS) <i>Hormonal therapy (ESS only)</i>			
	Poziom rekomendacji <i>Recommendation level</i>		
Octan megestrolu <i>Megestrol acetate</i>	2A		
Octan medroksyprogesteronu <i>Medroxyprogesterone acetate</i>	2A		
Inhibitory aromatazy <i>Aromatase inhibitors</i>	2B		
Analogi GnRH <i>GnRH analogs</i>	2B		
Tamoksyfen <i>Tamoxifen</i>	3		

Tabela 2. Leczenie systemowe przerzutowych/zaawansowanych miejscowo mięsaków macicy

Table 2. Systemic treatment of metastatic and locally advanced uterine sarcomas

Rutynowo w doświadczonych ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu (w zależności od ryzyka nawrotu i stopnia złośliwości histologicznej mięsaka – rzadziej w ESS, częściej w LMS i mięsakach niezróżnicowanych), później co 6 miesięcy przez następne 2 lata, a następnie raz w roku.

Zaleca się wykonywanie badania przedmiotowego (z oceną następstw hormonoterapii w ESS), badanie rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch płaszczyznach. W mięsakach o wyższym stopniu złośliwości wskazane jest wykonywanie badań obrazowych miednicy i jamy brzusznej przynajmniej raz w roku.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ruka W., Rutkowski P., Krzakowski M. i wsp.: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nowotwory – Journal of Oncology 2010; 60: 55–65.
2. Rutkowski P., Nowecki Z.: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. Medical Tribune, Warszawa 2009.
3. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012; 23 suppl. 7: vii92–vii99.
4. NCCN Guidelines Version 1.2013, Uterine Neoplasms.
5. McMeekin D.S.: Sarcoma of the Uterus. W: DiSaia P., Creasman W. (red.): Clinical Gynecologic Oncology. Wyd. 8, Saunders/Elsevier, Philadelphia 2013: 175–187.
6. D'Angelo E., Prat J.: Uterine sarcomas: a review. Gynecol. Oncol. 2010; 116: 131–139.

7. Amant F, Coosemans A., Debiec-Rychter M. i wsp.: Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1188–1198.
8. Kornafel J., Mądry R., Bidziński M.: Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 1, Via Medica, Gdańsk 2011: 272–275.
9. Serkies K., Jassem J.: Mięśaki trzonu macicy. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 7–13.
10. Zivanovic O., Jacks L.M., Iasonos A. i wsp.: A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2012; 118: 660–669.
11. Iasonos A., Keung E.Z., Zivanovic O. i wsp.: External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2013; 119: 1816–1822.
12. Berchuck A., Rubin S.C., Hoskins W.J. i wsp.: Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 60–65.
13. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. i wsp.: Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1080–1084.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H. i wsp.: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 808–818.
15. Dusenbery K.E., Potish R.A., Argenta P.A., Judson P.L.: On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005; 28: 295–300.
16. Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S. i wsp.: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 460–469.
17. Hensley M.L., Ishill N., Soslow R. i wsp.: Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 563–567.
18. Hensley M.L., Wathen J.K., Maki R.G. i wsp.: Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119: 1555–1561.
19. Pautier P., Floquet A., Gladiéff L. i wsp.: A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1099–1104.
20. Look K.Y., Sandler A., Blessing J.A. i wsp.: Gynecologic Oncology Group (GOG) Study: Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 644–647.
21. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. i wsp.: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2824–2831.
22. Gupta A.A., Yao X., Verma S. i wsp.: Sarcoma Disease Site Group and the Gynecology Cancer Disease Site Group: Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2013; 25: 346–355.
23. Fayette J., Boyle H., Chabaud S. i wsp.: Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 113–119.
24. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. i wsp.: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4188–4196.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200–250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200–250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.