

PAJAŁ, Monika, GRUŻEWSKA-PIOTROWSKA, Kinga, HUBKA, Joanna, GRUŻEWSKA, Agnieszka and WCISŁO, Wojciech. Diagnosis and treatment in a case of uterine leiomyosarcoma - case report and review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):297-313. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.021>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45385>
<https://zenodo.org/record/8285213>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation, Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.

Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 28.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Diagnosis and treatment in a case of uterine leiomyosarcoma - case report and review of the literature

Diagnostyka i leczenie w przypadku mięsaka gładkokomórkowego macicy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Monika Pająk

University Clinical Hospital them. Fryderyk Chopin in Rzeszów

ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0005-4166-3171>

monikaa.pjk@interia.pl

Kinga Gruzewska-Piotrowska

University Clinical Hospital them. Fryderyk Chopin in Rzeszów

ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0009-3160-9867>

kinga.gruzewska@gmail.com

Joanna Hubka

District Hospital them. Polish Red Cross in Nisko
ul. Tadeusza Kościuszki 1, 37-400 Nisko

<https://orcid.org/0009-0008-0294-2508>

hubka.joanna@gmail.com

Agnieszka Gruzewska

College of Medical Sciences of University of Rzeszów
al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0001-4047-0635>

gruzewska.a@gmail.com

Wojciech Wcisło

Faculty of Medicine and Health Sciences of Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków

https://orcid.org/0009-0001-1614-213X_

mrwawson@gmail.com

Abstract

Introduction: Uterine leiomyosarcoma accounts for approximately 3%–7% of all uterine cancers and it is the most common subtype of uterine sarcoma. They are associated with high potential to both local recurrence and distant metastases, and they contribute to a significant proportion of uterine cancer deaths. Tumor stage is the single most important prognostic factor for uterine sarcomas. Presenting symptoms may be vague and mimic other benign uterine conditions.

The aim of the study: This study aims to describe a case of uterine leiomyosarcoma and summarize current knowledge about classification, diagnostics and treatment.

Materials and methods: The research method was a case study. This review was based on available data collected in the PubMed database and Google Scholar web search engine, using the key words: uterine leiomyosarcoma, uterine sarcoma, hysterectomy, gynecologic oncology.

Conclusion: Surgery is considered the mainstay of treatment for sarcomas limited to the uterus. In patients with carcinosarcomas postoperative radiotherapy increases the local control. High rate of distant metastases suggests potential role of systemic therapy. However, the benefits of postoperative chemotherapy and endocrine therapy in high-risk patients are of no proven value in the adjuvant setting. These methods, in addition to palliative radiotherapy and surgery are used in recurrent and advanced disease.

Keywords: uterine leiomyosarcoma, uterine sarcoma, hysterectomy, gynecologic oncology

Abstrakt

Wprowadzenie: Mięsak gładkokomórkowy macicy stanowi około 3–7% wszystkich raków macicy i jest najczęstszym podtypem mięsaka macicy. Wiąże się z dużym potencjałem zarówno do wznowy miejscowej, jak i do tworzenia przerzutów odległych oraz przyczynia się do znacznego odsetka zgonów z powodu raka macicy. Stopień zaawansowania nowotworu jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla mięsaków macicy. Prezentowane objawy mogą być niejasne i naśladować łagodne stany macicy.

Cel pracy: Celem tego przeglądu jest przedstawienie opisu przypadku pacjentki z mięsakiem gładkokomórkowym macicy i zebranie aktualnej wiedzy na temat klasyfikacji, diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Materiały i metody: Metodą badawczą był opis przypadku. Przegląd powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed oraz wyszukiwarce internetowej Google Scholar przy użyciu słów kluczowych: mięsak gładkokomórkowy macicy, mięsak macicy, histerektomia, onkologia ginekologiczna.

Wnioski: Chirurgia jest uważana za podstawę leczenia mięsaków ograniczonych do macicy. U chorych na mięsaki gładkokomórkowe radioterapia pooperacyjna zwiększa kontrolę miejscową. Wysoki odsetek przerzutów odległych sugeruje potencjalną rolę terapii systemowej. Jednak korzyści z chemioterapii pooperacyjnej i terapii hormonalnej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nie mają udowodnionej wartości w leczeniu uzupełniającym. Metody te obok paliatywnej radioterapii i chirurgii stosowane są w chorobach nawracających i zaawansowanych.

Słowa klucze: mięsak gładkokomórkowy macicy, mięsak macicy, histerektomia, onkologia ginekologiczna

Wprowadzenie

Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory, które stanowią ok 1% nowotworów żeńskich narządów płciowych i 3% do 7% przypadków raka macicy [1]. Mięsak gładkokomórkowy (uterine leiomyosarcoma - LMS) jest najczęstszym rodzajem spośród mięsaków macicy. Ten typ zmian nowotworowych występuje u kobiet w różnym wieku, ale najczęściej diagnozowany jest w wieku 35–75 lat ze szczytem zachorowalności w okresie okołomenopauzalnym i cechuje się niepomyślnym rokowaniem, wysokim współczynnikiem nawrotów, jak i progresji. W badaniach wykazano, że wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi od 25 do 76%, a u kobiet z występującymi przerzutami w momencie wstępnej diagnozy zaledwie 10–15%. Nawrót nowotworu po leczeniu pierwotnym obserwuje się u około 45-75% [2].

Najczęstsze objawy u kobiet z mięśniakomięsaką gładkokomórkową obejmują nieprawidłowe krwawienia z macicy (56%), wyczuwalny palpacyjnie guz w miednicy lub powiększona macica (54%) oraz ucisk lub ból w miednicy (22%) [3]. Oprócz tego mogą wystąpić też inne niespecyficzne objawy takie jak upławy, częste oddawanie moczu, zaparcia i wzdęcia brzucha. Niektóre pacjentki mogą zgłosić się z ostrym krwakiem otrzewnej z powodu pęknięcia guza lub pozamacicznego rozprzestrzenienia się nowotworu. Ponieważ objawy te są niejasne i mogą naśladować inne, bardziej powszechne zmiany, takie jak mięśniak gładkokomórkowy, trudno jest zdiagnozować LMS przed badaniem histopatologicznym próbki [4].

U większości pacjentek, u których rozwinął się mięśniakomięsak gładkokomórkowy macicy nie występują uchwytne czynniki ryzyka. Jednak narażenie na promieniowanie i pewne dziedziczne zespoły genetyczne, w tym dziedziczny siatkówczak i zespół Li-Fraumeni zwiększają ryzyko pojawienia się choroby. Inne znane czynniki ryzyka obejmują stan po menopauzie, rasę afroamerykańską, nierództwo, otyłość oraz długotrwałą stymulację estrogenami [2,5]. Istnieją też doniesienia o wpływie terapii tamoksyfenem na rozwój mięsaków macicy. Chew i Carmalt przedstawili przypadek leiomyosarcoma u pacjentki leczonej tamoksyfenem z powodu raka piersi. Autorzy podają, że to już kolejny przypadek mięsaka, opisywany w dotychczasowej literaturze, będący powikłaniem po hormonoterapii tamoksyfenem [6].

Mięśniakomięsaki gładkokomórkowe macicy są zwykle pojedyncze i duże, w 75% w momencie rozpoznania osiągają >5 cm [7]. Te agresywne nowotwory charakteryzują się wczesnym powstawaniem przerzutów. Badanie danych z sekcji zwłok wykazało przerzuty do płuc i innych odległych miejsc przy braku przerzutów w węzłach chłonnych sugerując, że w przypadku tego nowotworu dominującym sposobem powstawania przerzutów może być rozsiew krwiopochodny [8]. Badanie Gynecologic Oncology Group (GOG) potwierdza tę obserwację, stwierdzając, że wśród badanych pacjentek przerzuty do węzłów chłonnych, do przydatków i dodatnie wyniki badań cytologicznych otrzewnej występowały bardzo rzadko (ok. 3,5%) [9].

W 2009 FIGO opracowało nową klasyfikację określającą stopień zaawansowania mięsaków macicy [10].

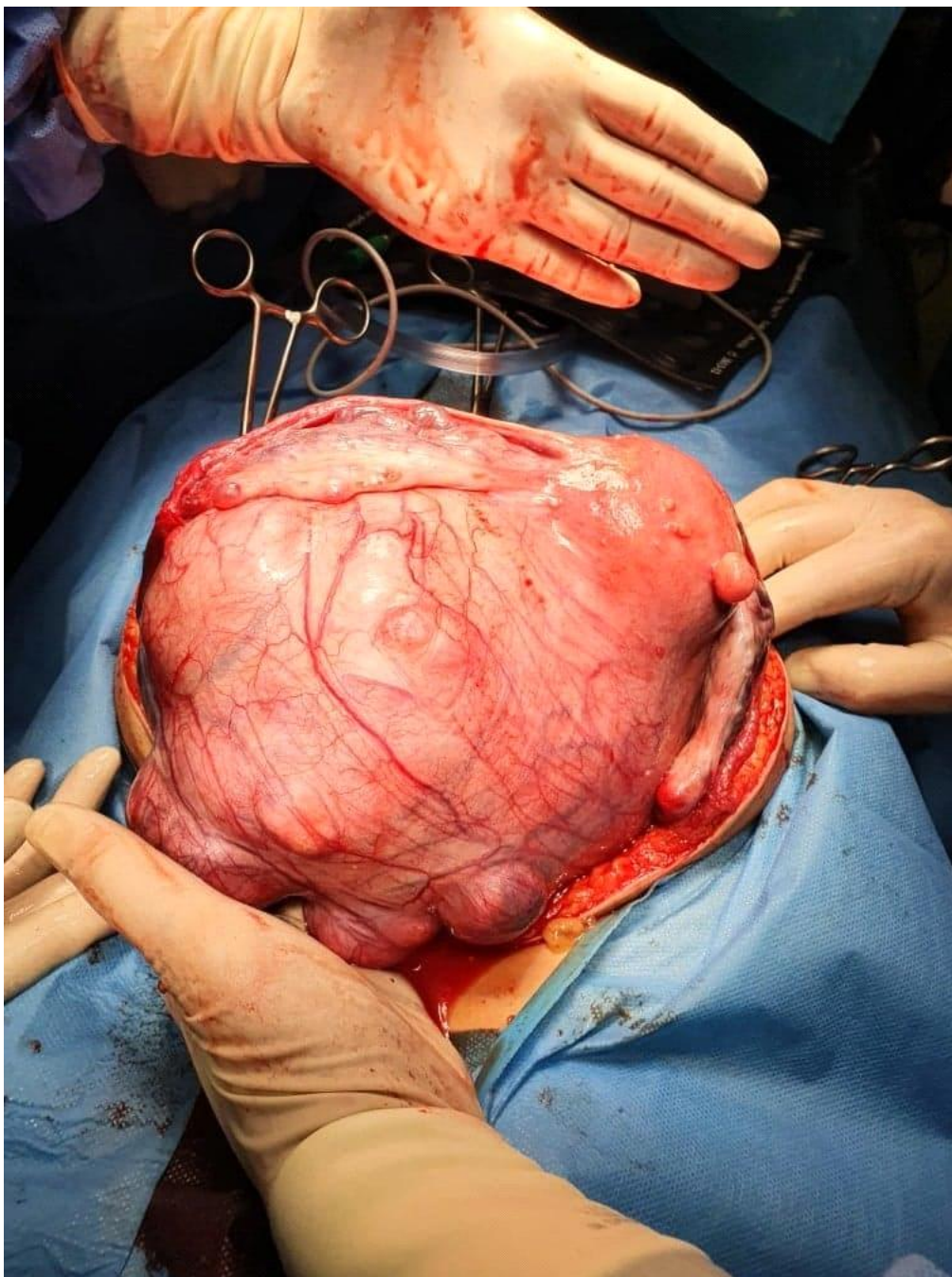
Tabela 1. Stopnie zaawansowania mięsaków macicy wg FIGO 2009r.

Stopień	Definicja
I	Guz ograniczony do macicy
IA	Wielkość guza <5cm
IB	Wielkość guza >5cm
II	Guz nacieka inne tkanki miednicy mniejszej
IIA	Nacieczenie przydatków
IIB	Nacieczenie innych narządów miednicy
III	Nacieczenie narządów jamy brzusznej (nie przez ciągłość)
IIIA	Obecne jedno ognisko
IIIB	Obecne więcej niż jedno ognisko
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów zaotrzewnowych
IV	Nacieczenie narządów i/lub przerzuty odległe
IVA	Nacieczenie pęcherza i/lub odbytnicy
IVB	Obecne przerzuty odległe

Opis przypadku

54-letnia pacjentka po menopauzie zgłosiła się do poradni ginekologicznej z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych trwających od 9 miesięcy, szybko powiększającego się obwodu brzucha i ciągłego uczucia zmęczenia. Od 3 miesięcy postępująca utrata wagi i zmniejszenie apetytu. W badaniu fizykalnym guz wypełniający całą miednicę, brzuch niebolesny i bez objawów otrzewnowych. W badaniu ginekologicznym srom i krocze nieródki, pochwa wąska, a szyjka macicy gładka. Macica w łączności z twardym guzem o nierównej powierzchni, mało ruchoma. Przydatki

obustronnie niebadalne. Wykonano badania laboratoryjne, które wykazały niedokrwistość, obniżony poziom żelaza, wartość hormonu luteinizującego na poziomie 42,1 IU/l, wartość hormonu folikulotropowego na poziomie 85,3 IU/l i estradiol na poziomie 15,3 pg/ml. Dodatkowo podniesiony marker nowotworowy CA-125 na poziomie 447 U/ml. Tomografia komputerowa wykazała dobrze odgraniczony, nierównoległy guz wyrastający z miednicy o wymiarach 27x20cm. W RTG płuc oraz tomografii komputerowej brzucha nie wykazano żadnych zmian. Podjęto decyzję o wykonaniu laparotomii. Śródoperacyjnie stwierdzono zrosty sieci do guza. Z dna macicy wyrastał guz lity odpowiadający wielkości 20-tygodniowej ciąży. Oba jajniki były prawidłowe, a jajowody obrzęknięte. Wykonano całkowitą histerektomię brzuszną z obustronnym wycięciem jajników i jajowodów (ryc. 1). Usunięta macica wraz z guzem miała wymiary 49 cm × 39 cm × 31 cm. Pobrano biopsję sieci oraz biopsję regionalnych węzłów chłonnych i wysłano do badania histopatologicznego. Badanie histopatologiczne wykazało mięsaka gładkokomórkowego. Sieć i regionalne węzły chłonne były wolne od komórek nowotworowych.



Rycina 1. Śródoperacyjny obraz LMS. [zdjęcie własne]

Metody diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu

Przedoperacyjna diagnostyka LMS jest trudna, a obecnie nie ma wiarygodnych narzędzi diagnostycznych, które byłyby wystarczająco czułe, aby odróżnić LMS od łagodnych mięśniaków gładkokomórkowych macicy [11]. Większość kobiet dotkniętych tą chorobą jest diagnozowana po pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, co skutkuje opóźnionym i/lub niewłaściwym leczeniem. W przypadku wykonania na niezdiagnozowanym LMS morcelacji laparoskopowej istnieje ryzyko rozsiewu

nowotworu, prowadzącego do jatrogennego zaawansowania złośliwości oraz krótszego przeżycia wolnego od choroby i krótszego przeżycia całkowitego. Dlatego prace nad dokładną przedoperacyjną diagnostyką LMS macicy są konieczne, aby poprawić wyniki leczenia kobiet z tym schorzeniem. [12]

Tabela 2. Łagodne zmiany gładkokomórkowe w diagnostyce różnicowej [13].

Warianty mięśniaka gładkokomórkowego, które mogą naśladować nowotwór złośliwy:
aktywny mitotycznie mięśniak gładkokomórkowy krwotoczny mięśniak gładkokomórkowy i zmiany wywołane hormonami mięśniak bogatokomórkowy mięśniak gładkokomórkowy z dziwaczными jądrami (atypowy mięśniak gładkokomórkowy) mięśniak śluzowaty nabłonkowaty mięśniak gładkokomórkowy mięśniak z masywnym naciekiem limfatycznym
Gładkomięśniowe proliferacje:
rozsiana leiomyomatoza otrzewnej łagodny mięśniak gładkokomórkowy dający przerzuty limfangioleiomyomatoza śródczylna leiomyomatoza

Tabela 3. Gładkomięśniowe guzy macicy o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP) [13].

Gładkomięśniowe guzy macicy o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP – smooth muscle tumours of uncertain malignant potential):
martwica komórek nowotworowych w typowym mięśniaku gładkokomórkowym martwica niepewnego typu z ≥ 10 mitoz/10 HPF* lub zaznaczona rozproszona atypia wyraźna rozproszona lub ogniskowa atypia z granicznym indeksem

mitotycznym
martwica trudna do sklasyfikowania

* HPF (high power field) – pole widzenia pod dużym (400x) powiększeniem mikroskopowym.

Ultrasonografia przezpochwowa (TVUS) jest często pierwszą metodą obrazowania stosowaną do badania zmian patologicznych macicy, jednak czułość wykrywania LMS jest bardzo niska, głównie z powodu podobieństwa w obrazie ultrasonograficznym do mięśniaków gładkokomórkowych macicy [14]. W USG LMS najczęściej wygląda jak duża niejednorodna echogenicznie masa z centralnym unaczynieniem lub martwicą, otoczona przez cienkie myometrium. W badaniu kolorowym USG Doppler charakterystyczny jest chaotyczny, najczęściej obwodowy układ naczyń krwionośnych wewnątrz guza, z niskooporowym przepływem oraz wysoką falą skurczową prędkości przepływu [15,16].

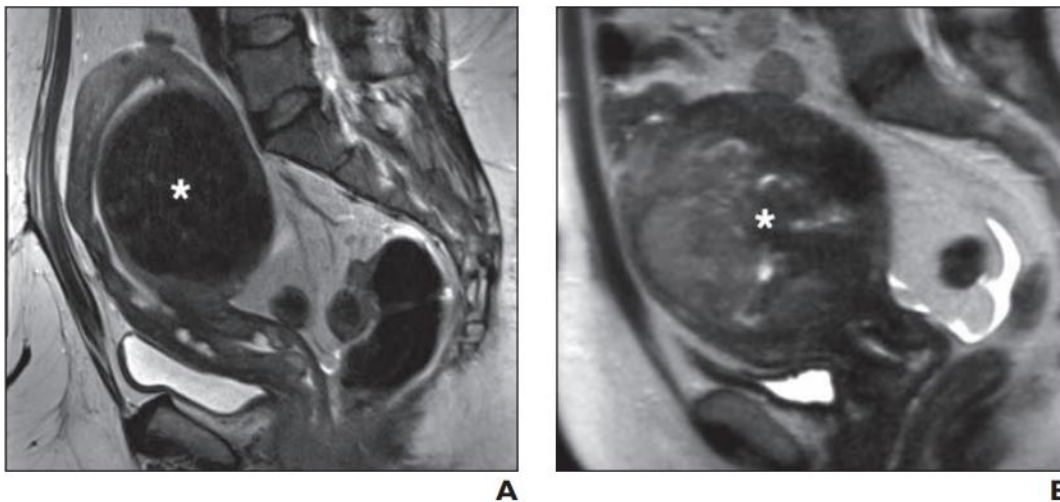
Na MRI mogą pojawiać się jako heterogeniczne hiperintensywne zmiany na obrazach T2-zależnych z nieregularnymi granicami i obszarami krwotoku lub martwicy na obrazach T1-zależnych, podczas gdy łagodne mięśniaki gładkokomórkowe są zazwyczaj jednorodne i hipointensywne, zarówno w obrazach T1-, jak i T2-zależnych [17].

Tabela 4. Charakterystyka mięsaków gładkokomórkowych w MRI.

Cecha	Charakterystyka
Marginesy	Źle zdefiniowane
Kształt	Nieregularny
Intensywność sygnału na obrazach T1-zależnych	Heterogeniczne, hiperintensywne obszary (wynikające z krwotoku)
Intensywność sygnału na obrazach T2-zależnych	Heterogeniczne, hiperintensywne obszary (wynikające z martwicy)
Obraz po wzmocnieniu kontrastowym	Heterogeniczny (spowodowany krwotokiem i martwicą)
Intensywność sygnału w obrazowaniu dyfuzyjnym DWI	Hiperintensywny z ograniczoną dyfuzją
Intensywność sygnału w sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapą ADC	Hipointensywny z ograniczoną dyfuzją

Tabela 5. Charakterystyka mięśniaków gładkokomórkowych w MRI.

Cecha	Charakterystyka
Marginesy	Dobrze zdefiniowane
Kształt	Okrągły lub owalny
Intensywność sygnału na obrazach T1-zależnych	Jednorodnie izointensywny
Intensywność sygnału na obrazach T2-zależnych	Jednorodnie hipointensywny
Obraz po wzmocnieniu kontrastowym	Ulega wzmocnieniu kontrastowemu
Intensywność sygnału w obrazowaniu dyfuzyjnym DWI	Hipointensywny, porównywalny z normalnym mięśniem gładkim
Intensywność sygnału w sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapą ADC	Hipointensywny, porównywalny z normalnym mięśniem gładkim



Rycina 2. Wygląd MRI zwykłego mięśniaka gładkokomórkowego i mięsaka gładkokomórkowego macicy [18].

A - 42-letnia kobieta z mięśniakiem gładkokomórkowym. Obraz MR w płaszczyźnie strzałkowej T2-zależnej przedstawia klasyczny, hipointensywny mięśniak gładkokomórkowy tylnej ściany trzonu macicy (gwiazdka).

B - 40-letnia kobieta z mięsakiem gładkokomórkowym. Obraz MR w płaszczyźnie

strzałkowej T2-zależnej przedstawia dużą, niejednorodną, nieokreśloną masę typową dla mięsaka gładkokomórkowego (gwiazdka).

Tomografia komputerowa (CT) jamy brzusznej i miednicy nie jest przydatna w różnicowaniu LMS od mięśniaków gładkokomórkowych, jednak służy do oceny rozprzestrzeniania się pozamacicznego zwykle do płuc i wątroby [19]. Wykazano również, że zmiany o charakterze leiomyosarcoma kumulują 18- fluorodeoksyglukozę, substancję, która jest wykrywana w badaniu PET. Skojarzenie badania PET z badaniem CT jest obiecujące, ponieważ dostarcza informacji nie tylko o podłożu morfologicznym ale i anatomicznym guza [20].

Postępowanie

Chirurgiczna resekcja guza jest podstawową metodą w terapii mięsaka gładkokomórkowego, pozwalającą na całkowite wyleczenie choroby. Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich, w tym mięsaków macicy, całkowita resekcja "en bloc" z marginesem zdrowych tkanek jest złotym standardem. U kobiet z nowotworem ograniczonym do macicy zalecana jest całkowita histerektomia brzuszna. Ze względu na skłonność LMS do przerzutów drogą krwionośną rutynowa limfadenektomia nie jest zalecana. Niemniej jednak, kontrola węzłów chłonnych jest ważna, a wszelkie klinicznie powiększone węzły powinny zostać usunięte.

Istnieją dowody na to, że wykonanie obustronnej resekcji jajników u kobiet przed menopauzą poprawia rokowanie. Usunięcie jajników może przyczyniać się do zmniejszenia ponownego wzrostu guza, biorąc pod uwagę że LMS macicy jest często hormonozależny. Istnieją retrospektywne dane popierające chirurgiczną resekcję przerzutów w płucach; lepsze wyniki obserwuje się u kobiet z izolowanymi przerzutami, u których radykalnie usunięto wszystkie ogniska nowotworowe.

W przypadku nieresekcyjnego guza nie należy wykonywać histerektomii, z wyjątkiem wybranych przypadków krwawienia z macicy niedającego się kontrolować, gdy zawiodły inne metody jak np. embolizacja tętnicy [21,22,23,24].

Rola chemioterapii adjuwantowej we wczesnym stadium choroby jest słabo scharakteryzowana. W różnych próbach testowano doksorubicynę w połączeniu z m.in. cisplatyną, etopozydem i ifosfamidem. Z przeglądu dokumentacji medycznych pacjentów z uLMS, którzy przeszli terapię adjuwantową po operacji wstępnej w latach 2000-2020, wynika że w grupie bez leczenia adiuwantowego odsetek nawrotów choroby w ciągu 6 miesięcy był wyższy, jednak różnice w przeżyciu wolnym od choroby między grupami otrzymującymi adiuwant i bez leczenia nie były istotne statystycznie [25]. U pacjentów we wczesnym stadium choroby przeprowadzono wiele badań, które wykazały że wskaźniki nawrotów i przeżycie wolne od choroby nie różnią się znacząco między tymi, którzy otrzymują różne schematy terapii adjuwantowej i tych, którzy są pooperacji poddani samej obserwacji [26]. Ze względu na brak udowodnionej korzyści z leczenia uzupełniającego we wczesnym stadium choroby, w połączeniu z toksycznością związaną z chemioterapią i radioterapią, nie można uniwersalnie zalecić leczenia uzupełniającego u kobiet po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym.

Optymalne leczenie zaawansowanego lub nawracającego LMS macicy zależy od sytuacji klinicznej. Jeśli choroba jest chirurgicznie resekcyjna, należy rozważyć radykalną operację cytoredukcyjną. U pacjentek z nowotworem nieoperacyjnym lub manifestacją pozabrzuszną należy rozważyć paliatywną chemioterapię. Opcje terapeutyczne, które osiągają trwałe odpowiedzi są ograniczone, a 5-letnie przeżycie pozostaje na poziomie 30%. Do tej pory połączenie gemcytabiny i docetakselu przyniosło najlepsze wyniki (32%) w badaniach fazy II nawracającego LMS, a następnie połączenie doksorubicyny i ifosfamid (30%) [27].

Tabela 4. Odpowiedź na terapie cytotoksyczne u kobiet z zaawansowanym lub nawracającym mięsakiem gładkokomórkowym macicy [23].

Połączenie	Odsetek odpowiedzi	Miesiące bez progresji choroby	Badanie
doksorubicyna	19%	5.1	Muss et al. [28]
doksorubicyna + cyklofosfamid	19%	4.9	Muss et al. [28]
doksorubicyna + ifosfamid	30%	4.1	Sutton et al. [29]
gemcytabina + docetaksel	32%	6.2	Hensley et al. [30]
pazopanib	6%	4.6	Van der Graaf et al. [31]
trabectedyna	10%	5.8	Monk et al. [32]
doksorubicyna + olaratumab	18.2%	6.6	Tap et al. [28]

Terapia skojarzona gemcytabiną i docetakselem stała się najbardziej popularnym i najskuteczniejszym schematem leczenia zaawansowanej lub nawracającej choroby. Jako leczenie drugiego rzutu stosuje się pazopanib, trabectedynę i erybulinę, jednak ich efekty terapeutyczne są niewystarczające, co wskazuje na pilną potrzebę opracowania nowych metod leczenia. Ostatnie postępy w analizie genów ujawniły, że niedobór homologicznej rekombinacji (HRD), w tym mutacje genu podatności na raka piersi 2 (BRCA2), są często obserwowane w uLMS. W badaniach przedklinicznych inhibitory polimerazy poli(adenozynodifosforanu-rybozy) wykazały działanie przeciwnowotworowe na linie komórkowe uLMS z mutacjami BRCA2 lub HRD. Zatem HRD, w tym mutacje BRCA, mogą być najbardziej obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu uLMS.

Wnioski

Mięsak gładkokomórkowy macicy to nowotwór o niepomyślnym rokowaniu i mający ograniczone możliwości skutecznego leczenia. Charakteryzuje go duża skłonność zarówno do tworzenia odległych przerzutów, jak i wznów miejscowych. Większość mięsaków macicy jest rozpoznawana na podstawie oceny histopatologicznej materiału tkankowego pobranego pooperacyjnie. Aby zmniejszyć liczbę przypadkowo rozpoznanych uLMS po operacjach, należy zdefiniować grupy ryzyka i zapobiegać szkodliwym zabiegom chirurgicznym uszkadzającym guz np. morcelacja, mogących powodować rozsiew nowotworu. Diagnoza przedoperacyjna jest utrudniona, ze względu na podobieństwo do częściej występujących zmian łagodnych, ale szybkie rozpoznanie pozwala na odpowiednie leczenie, którym jest całkowita resekcja chirurgiczna. Nie ma zadowalających i wiarygodnych danych na temat strategii leczenia uzupełniającego, czy to chemioterapii czy radioterapii. Leczenie paliatywne opiera się na chemioterapii z użyciem najczęściej docetakselu i gemcytabiny. Biorąc pod uwagę wysokie wskaźniki śmiertelności i ograniczone korzyści kliniczne operacji i uzupełniającego leczenia cytotoksycznego, pilnie potrzebne są strategie wczesnego wykrywania i nowe terapie, aby poprawić wyniki leczenia kobiet z mięsakiem gładkokomórkowym macicy.

Disclosures

Author's contribution:

Conceptualization: Pająk M., Gružewska-Piotrowska K., Wcisło W., Hubka J., Gružewska A.; Methodology: Pająk M., Gružewska-Piotrowska K., Wcisło W.; Software: Pająk M.; Formal analysis: Hubka J., Gružewska A.; Investigation: Pająk M., Gružewska-Piotrowska K.; Data curation: Gružewska A.; Writing - rough preparation: Pająk M., Gružewska-Piotrowska K.; Writing - review and editing: Wcisło W., Hubka J., Gružewska A.; Visualization: Pająk M.; Supervision: Gružewska-Piotrowska K.; Project administration: Wcisło W., Hubka J.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement: No funding received.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. In accordance with the law in force in the Republic of Poland, retrospective studies do not require the opinion or consent of the

Bioethics Committee, as they are not a medical experiment in which human organisms would be interfered with. For this reason, we did not seek the consent of the Commission.

Informed Consent Statement: Not applicable. The study was retrospective and was conducted on the basis of collected surveys.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Financial support: No financial support was received.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

[1] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):131-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.023. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19853898.

[2] Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):562-572. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244960.

[3] Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):460-9. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00137-9. PMID: 12798712.

[4] Gockley AA, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Uterine leiomyosarcoma: a review article. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9):1538-42. doi: 10.1097/IGC.0000000000000290. PMID: 25304676.

[5] Abel MK, Liao CI, Chan C, Lee D, Rohatgi A, Darcy KM, Tian C, Mann AK, Maxwell GL, Kapp DS, Chan JK. Racial disparities in high-risk uterine cancer histologic subtypes: A United States Cancer Statistics study. *Gynecol Oncol.* 2021 May;161(2):470-476. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.02.037. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33722415.

[6] Gillett D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman taking adjuvant tamoxifen therapy. *Med J Aust.* 1995 Aug 7;163(3):160-1. doi: 10.5694/j.1326-5377.1995.tb127978.x. PMID: 7643773.

- [7] R.J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014 (307 pp.)
- [8] Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer*. 1989 Mar 1;63(5):935-8. doi: 10.1002/1097-0142(19890301)63:5<935::aid-cnrcr2820630525>3.0.co;2-9. PMID: 2914299.
- [9] Major, F. J., Blessing, J. A., Silverberg, S. G., Morrow, C. P., Creasman, W. T., Currie, J. L., ... Brady, M. F. (1993). Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: A gynecologic oncology group study. *Cancer*, 71(S4), 1702–1709. doi:10.1002/cncr.2820710440
- [10] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2009; 105: 103–104.
- [11] Cui RR, Wright JD, Hou JY. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*. 2017 Jun;124(7):1028-1037. doi: 10.1111/1471-0528.14579. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28128524.
- [12] Lawlor, H., Ward, A., Maclean, A., Lane, S., Adishesh, M., Taylor, S., ... Hapangama, D. K. (2020). Developing a Preoperative Algorithm for the Diagnosis of Uterine Leiomyosarcoma. *Diagnostics*, 10(10), 735. doi:10.3390/diagnostics10100735
- [13] Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:51-58. doi: 10.1002/ijgo.12613. PMID: 30306577.
- [14] Sun S, Bonaffini PA, Nougaret S, Fournier L, Dohan A, Chong J, Smith J, Addley H, Reinhold C. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2019 Oct;100(10):619-634. doi: 10.1016/j.diii.2019.07.007. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31427216.
- [15] Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1188-98. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70226-8. PMID: 19959075.
- [16] Kornafel J., Bidziński M., Gawrychowski K. *Ginekologia Onkologiczna* 297-298
- [17] Cornfeld D, Israel G, Martel M, Weinreb J, Schwartz P, McCarthy S. MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol*. 2010 Apr;74(1):241-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.005. Epub 2009 Apr 5. PMID: 19349135.
- [18] DeMulder D, Ascher SM. Uterine Leiomyosarcoma: Can MRI Differentiate Leiomyosarcoma From Benign Leiomyoma Before Treatment? *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Dec;211(6):1405-1415. doi: 10.2214/AJR.17.19234. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30354268.

- [19] Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, Sugimura K. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Sep;195(3):737-43. doi: 10.2214/AJR.09.4074. PMID: 20729454.
- [20] Cher S, Lay Ergun E. Positron emission tomographic-computed tomographic imaging of a uterine sarcoma. *Clin Nucl Med*. 2003 May;28(5):443-4. doi: 10.1097/01.RLU.0000063701.90033.7D. PMID: 12702956.
- [21] Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun;89(3):460-9. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00137-9. PMID: 12798712.
- [22] George S, Serrano C, Hensley ML, Ray-Coquard I. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 10;36(2):144-150. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9845. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29220301; PMCID: PMC5759317.
- [23] Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol*. 2017 Apr;145(1):208-216. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.019. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28209496.
- [24] Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP. Uterine Leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):680-686. doi: 10.1159/000494299. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30321869.
- [25] Chantharasamee J, Wong K, Potivongsajarn P, Qorbani A, Motamed N, Brackert S, Cohen J, Chmielowski B, Kalbasi A, Rao J, Nelson S, Singh A. Retrospective analysis of adjuvant treatment for localized, operable uterine leiomyosarcoma. *Cancer Med*. 2022 Aug;11(15):2906-2912. doi: 10.1002/cam4.4665. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35307963; PMCID: PMC9359871.
- [26] Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, Bazzurini L, Arisio R, Romagnolo C, Cristofani R. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol*. 1996 Jul;62(1):25-32. doi: 10.1006/gyno.1996.0185. PMID: 8690287.
- [27] Ricci S, Giuntoli RL 2nd, Eisenhauer E, Lopez MA, Krill L, Tanner EJ 3rd, Gehrig PA, Havrilesky LJ, Secord AA, Levinson K, Frasure H, Celano P, Fader AN. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol*. 2013 Dec;131(3):629-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.037. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24016408.
- [28] Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, Agulnik M, Cooney MM, Livingston MB, Pennock G, Hameed MR, Shah GD, Qin A, Shahir A, Cronier DM, Ilaria R Jr, Conti I, Cosaert J, Schwartz GK. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):488-97. doi:

10.1016/S0140-6736(16)30587-6. Epub 2016 Jun 9. Erratum in: *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):464. PMID: 27291997; PMCID: PMC5647653.

[29] Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1996 Aug;62(2):226-9. doi: 10.1006/gyno.1996.0220. PMID: 8751554.

[30] Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):323-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.02.024. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18394689; PMCID: PMC2692926.

[31] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5. Epub 2012 May 16. PMID: 22595799.

[32] Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012 Jan;124(1):48-52. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.019. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21996263; PMCID: PMC4497524.

[33] Asano H, Isoe T, Ito YM, Nishimoto N, Watanabe Y, Yokoshiki S, Watari H. Status of the Current Treatment Options and Potential Future Targets in Uterine Leiomyosarcoma: A Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 24;14(5):1180. doi: 10.3390/cancers14051180. PMID: 35267488; PMCID: PMC8909836.