



Studio osservazionale sul Tumore Endometriale Stromale (EST)

Sinossi/Protocollo in Italiano

Tipo di Studio: Osservazionale prospettico e retrospettivo no profit

Promotore

Italian Sarcoma Group
c/o - Istituto Ortopedico Rizzoli
Via di Barbiano 1/10
40136 Bologna

Sperimentatore Principale

Paolo G Casali, MD
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
Via G. Venezian, 1
20133 Milano

Version 1.1 15 December 2020

INDICE

Introduzione e rationale	Pag 3
Obiettivi dello studio	Pag 5
Disegno dello studio	Pag 5
Popolazione in studio	Pag 5
Aspetti etici e organizzativi	Pag 5
Bibliografia	Pag 6

Introduzione e razionale

I sarcomi uterini sono un gruppo eterogeneo di tumori rari di origine mesenchimale che rappresentano circa l'8% dei tumori uterini (1) e il 7% di tutti i sarcomi dei tessuti molli (2).

I tumori stromali endometriali (Endometrial Stromal Tumor -EST) sono tumori rari dell'utero di origine stromale endometriale e rappresentano meno del 2% di tutti i tumori uterini (3). La versione 2014 della classificazione WHO riconosce quattro categorie di questi tumori: nodulo endometriale stromale (Endometrial Stroma Nodule-ESN), sarcoma endometriale stromale a basso grado (Low Grade Endometrial Stroma Sarcoma -LGESS), sarcoma stromale endometriale ad alto grado (High Grade Endometrial Stroma Sarcoma -HGESS) e sarcoma uterino indifferenziato (Uterin Undifferentiated Sarcoma -UUS) (4).

- L'ESN è un tumore raro benigno dell'utero. Le due maggiori casistiche riportate in letteratura dell'ESN hanno evidenziato che non si registrano recidive rispettivamente dopo un follow-up di 16 e 17.8 anni (5, 6).

Questo tumore è ben circoscritto, presenta dimensioni variabili, e può insorgere come una massa intramurale o come un tumore polipoide che sporge nella cavità endometriale (4). Considerata la loro capacità di infiltrarsi e diventare potenzialmente maligni per gli ENS e i sarcomi stromali endometriali a basso grado, l'isterectomia rappresenta il gold standard di trattamento (7).

In letteratura è stato pubblicato un case report di un ESN trattato con successo con terapia ormonale, consentendo un approccio conservativo in una giovane donna nullipara, con l'obiettivo di preservare la funzionalità riproduttiva.

Alcuni case report hanno mostrato promettenti risultati, con trattamenti in grado di preservare la fertilità quali l'escissione locale, la terapia endocrina, e la terapia fotodinamica nelle giovani donne con sarcoma stromale endometriale a basso grado (8, 9). La rarità di questi tumori rende quasi impossibile eseguire studi randomizzati controllati e per tale motivo si rendono chiaramente necessari ulteriori studi per poter trarre conclusioni.

- LGESS è il secondo più comune tumore uterino mesenchimale maligno. Si tratta di un tumore a crescita lenta con un decorso clinico indolente che mostra una crescita infiltrativa nel miometrio e/o negli spazi linfovascolari. E' caratterizzato da ricadute multiple e/o tardive, alcune si verificano anche dopo 20 anni dall'isterectomia; la stadiazione è il più importante fattore prognostico: la sopravvivenza a 5 anni è del 90% per lo stadio I e II, mentre è del 50% per gli stadi III e IV (4). L'isterectomia con salpingo-ovariectomia bilaterale è il trattamento standard per i ESS localizzati (7, 8), sebbene risparmiando le ovaie non si è evidenziato un peggioramento in termini di sopravvivenza, soprattutto in giovani donne (9, 10-13), tuttavia occorre evitare la morcellazione a causa del rischio di diffusione (10, 11). La linfadenectomia sistematica non migliora l'esito (14-15).

Diversi studi riportano l'utilizzo di terapia ormonale adiuvante e i dati sono a supporto di questo approccio terapeutico nonostante alcuni quesiti necessitino di ulteriori chiarimenti quali: la dose ottimale, il tipo di agenti (progestinici o inibitori dell'aromatasi) e la durata della terapia (16, 17, 18).

Benché non vi siano validi in considerazione del decorso indolente della malattia e la sua sensibilità alla terapia ormonale, può essere utile ripetere la chirurgia in caso di recidiva (19, 20).

Diversi case report hanno fornito alcune prove dell'efficacia della terapia ormonale che rappresenta il principale trattamento sistemico alla recidiva. E' riportato basso tasso di risposta ai trattamenti chemioterapici e la chemioterapia dovrebbe essere prescritta quando non è più possibile effettuare una terapia ormonale (21-25).

La radioterapia ha un ruolo limitato: è possibile raggiungere solo un modesto beneficio nel controllo locoregionale senza il miglioramento della sopravvivenza globale.

La radioterapia può essere considerata come trattamento palliativo quando il trattamento sistemico e/o la chirurgia non sono in grado di ridurre i sintomi (26).

- L'HGESS è un tumore maligno endometriale di derivazione stromale ad alto grado, che si presenta morfologicamente a cellule rotonde.

Attualmente, il termine HGESS è riservato a quei sarcomi stromali rari che mostrano questo tipo di morfologia e riarrangiamento t(10; 17) (q22; p13) con YWHAENUTM2A/ B come gene di fusione.

Rispetto ai LGESS, la comparsa di recidive è più precoce e maggiore e le pazienti si presentano frequentemente con malattia extrauterina alla diagnosi.

La prognosi dei casi che presentano riarrangiamento del gene YWHAE sembra essere intermedia tra quella di LGESS e UUS (4).

Attualmente, data la recente introduzione della nuova classificazione, non vi sono ancora studi clinici prospettici o retrospettivi, sul trattamento dei HGESS.

- L'UUS è un tumore con caratteristiche citologiche di alto grado e senza uno specifico tipo di differenziazione.

Si tratta di un tumore molto aggressivo, che si manifesta tipicamente con sanguinamento postmenopausa in pazienti anziane, con o senza manifestazioni di malattia extrauterina ad di alto stadio.

Oltre il 60% delle pazienti presenta alto stadio malattia (4). Il trattamento standard per UUS è l'isterectomia totale (7, 8) e la resezione dei linfonodi è controversa (14, 15);

L'UUS viene spesso trattato con chemioterapia.

Uno studio di fase II condotto dal Gynecologic Oncology Group (GOG) ha registrato un tasso di risposta pari al 33% nelle 21 pazienti trattate con ifosfamide (27).

Tuttavia si rendono assolutamente necessari ulteriori studi clinici randomizzati poiché nessuno studio, è stato finora in grado di dimostrare alcun beneficio correlato alla chemioterapia adiuvante.

Partendo dalle conoscenze attuali e con la necessità di dare risposta ad alcuni dei quesiti ancora in sospeso, verrà condotto uno studio osservazionale il cui scopo è quello di raccogliere informazioni sulla storia naturale di questi rari tumori stromali endometriali, sulla loro classificazione patologica e sul loro trattamento.

Obiettivi dello studio

Lo studio in oggetto ha come obiettivo quello di:

- Fornire nuovi dati sulla storia naturale degli EST
- Evidenziare le maggiori problematiche correlate alla diagnosi e alla classificazione degli EST
- Chiarire l'attività degli inibitori dell'aromatasi e studiare il ruolo della chemioterapia negli EST

Disegno dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo e prospettico su una casistica proveniente dai principali centri che si occupano del trattamento dei sarcomi, al fine di istituire una collaborazione tra i maggiori istituti che trattano la patologia oggetto dello studio, l'intento finale ultimo di questo studio è quello di raccogliere e condividere conoscenze biologiche e cliniche per stabilire un approccio consensuale sulla gestione del EST.

Il contesto del Sarcoma Network World verrà utilizzato per creare un meccanismo di condivisione delle esperienze cliniche rilevanti su questa famiglia di tumori

Popolazione in studio

Lo studio includerà pazienti con sarcoma stromale endometriale diagnosticato nel periodo tra il 2003 e il 2022

Saranno incluse nello studio:

- pazienti con diagnosi di EST in accordo con la classificazione WHO 2003/2014
- pazienti con diagnosi di EST in accordo con la classificazione WHO 2003 (sarcoma stromale endometriale a basso grado, nodulo endometriale stromale e sarcoma stromale indifferenziato)
- pazienti con diagnosi di ESN, LGEES, HGEES e UUS in accordo con la classificazione WHO del 2014

Revisione centralizzata della diagnosi

La diagnosi verrà centralmente revisionata dall'Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova diretta dal Prof. Paolo Angelo Dei Tos.

Previa acquisizione del consenso informato (quando applicabile) campioni tumorali in paraffina saranno inviati alla revisione centralizzata al fine della sua standardizzazione.

Aspetti etici e organizzativi

Lo studio verrà approvato dai Comitati Etici delle istituzioni partecipanti.

Lo studio verrà condotto in accordo con i principi etici della sperimentazione clinica, e in particolare con la Dichiarazione di Helsinki. I dati verranno inviati, con alimentazione online da remoto, al Data Center dell'Italian Sarcoma Group.

Bibliografia

1. Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989Y1999. *Gynecol Oncol.* 2004;
2. 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, 1978Y2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer.* 2006;119.
3. Silverberg SG, Kurman RJ, eds. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 3. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 1992:91–110.
4. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification.
5. Tavassoli FA, Norris HJ. Mesenchymal tumours of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981;5:1–10.
6. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, et al. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:567–81.
7. Su T.-F., Chao T.-K., Lee H.-S., Perng C.-L., Nieh S. Malignant potential of endometrial stromal tumor with limited infiltration: a case report. *International Journal of Surgical Pathology.* 2014;22(6):559–563.
8. Dong R., Pang Y., Mao H., Yang N., Liu P. Successful pregnancy following conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Oncology Letters.* 2014;7(4):1039–1042.
9. Choi M. C., Kim G., Hwang Y. Y. Fertility-sparing management combined with photodynamic therapy for endometrial stromal sarcoma: a case report. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014;11(4):533–536.
10. Della Badia C, Karini H. Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17.
11. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol.* 2011;18.
12. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol.* 2008;112.
13. Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP, et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;121.
14. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer.* 2007;97.
15. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10.
16. Rauh-Hain JA, Del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;122.
17. 14Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol.* 1996.
18. 15Chu MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90.
19. 16Li AJ, Giuntoli RL, Drake R, et al. Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol.* 2005;106.

20. Kim WY, Lee JW, Choi CH, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: a single center's experience with 22 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18.
21. Altman AD, Nelson GS, Chu P, et al. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22.
22. Leath CA, III, Huh WK, Hyde J Jr., et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105.
23. Thomas MB, Keeney GL, Podratz KC, et al. Endometrial stromal sarcoma: treatment and patterns of recurrence. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19.
24. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer*. 1983;22.
25. Cheng X, Yang G, Schmeler KM, et al. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol*. 2001;121.
26. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol*. 1984;64.
27. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: A study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996;87:747 – 50.