

## Il sarcoma uterino: nostra esperienza

G. LO DICO, P. FASULO, D. MESSINA\*, G. DI GIOVANNA, V. BIANCO, A. POLLINA

RIASSUNTO: **Il sarcoma uterino: nostra esperienza.**

G. LO DICO, P. FASULO, D. MESSINA, G. DI GIOVANNA, V. BIANCO, A. POLLINA

*Gli Autori riferiscono su 7 casi di sarcomi uterini, di cui 3 casi di leiomiomasarcoma, 2 casi di sarcoma misto, 1 caso di sarcoma stromale endometriale ed evidenziano che la diagnosi clinico-strumentale prechirurgica di sarcoma uterino è molto difficile. La terapia chirurgica rimane il trattamento principale. L'efficacia della terapia adiuvante chemioterapica deve essere ancora verificata. I dati riportati, in accordo con quelli della letteratura, confermano l'atteggiamento aggressivo del sarcoma uterino con alta incidenza delle recidive.*

SUMMARY: **The uterine sarcoma: our experience.**

G. LO DICO, P. FASULO, D. MESSINA, G. DI GIOVANNA, V. BIANCO, A. POLLINA

*The Authors report seven uterine sarcoma cases. Three of them are leiomyosarcoma cases, two are mixed sarcomas and one is an endometrial stromal sarcoma. All of them underline that the uterine sarcoma clinical-instrumental presurgical diagnosis is very hard yet. The surgical therapy still remain the main treatment. The adjuvant chemotherapy efficacy should be checked yet. The packs reportes, in accordance with the literature, confirm the aggressive attitude of uterine sarcoma with high incidence of relapses.*

KEY WORDS: Sarcoma uterino - Diagnosi - Terapia.  
Uterine sarcoma - Diagnosis - Therapy.

## Introduzione

I sarcomi uterini sono tumori di origine mesenchimale ad elevata malignità, costituiscono il 3-5% delle neoplasie maligne del corpo dell'utero e l'1-3% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile (9, 15). Si distinguono tre varianti istologiche:

- tumori mulleriani misti (50%), che possono essere di tipo omologo (carcinosarcoma) ed eterologo, con un'incidenza annua di 1-2/100.000 donne;
- leiomiomasarcomi (25-30%), incidenza annua di 0,64/100.000 donne;
- sarcomi dello stroma endometriale (15%) incidenza annua di 0,19/100.000 donne (12).

*I tumori misti mulleriani maligni* sono composti istologicamente da una combinazione di sarcoma e carcinoma. L'elemento carcinomatoso di solito è ghiandolare, mentre l'elemento sarcomatoso può somigliare al normale stroma endometriale e quindi viene definito di tipo omologo o carcinosarcoma, o

essere costituito da tessuti estranei all'utero come cartilagine, osso, muscolo striato, ed in questo caso viene definito "eterologo". L'età media di insorgenza è 62 anni, con maggiore incidenza nelle africane d'America. Si associa spesso ad obesità, diabete, ipertensione. Nell'80-90% dei casi si manifesta con un sanguinamento in post-menopausa. L'estensione del tumore al momento della diagnosi è il fattore più importante che influenza la prognosi (18, 19). L'adenosarcoma è una variante meno comune.

*Il leiomiomasarcoma* è un tumore maligno che deriva dalla differenziazione cellulare del muscolo liscio. L'età massima d'incidenza è 43-55 anni, predilige le africane d'America, non è in relazione a parità o malattie associate. Il leiomiomasarcoma è indistinguibile clinicamente dal leiomioma, sia per la sintomatologia sia per il reperto obiettivo ginecologico. L'incidenza di trasformazione sarcomatosa nei leiomiomi dell'utero è tra lo 0,13-0,18%.

Oggi, tenuto conto della storia naturale del leiomioma e delle caratteristiche istopatologiche e molecolari delle due entità, si può ragionevolmente affermare che non esiste *continuum* biologico (27, 2).

Il numero di mitosi nel tumore sembra essere l'indicatore microscopico più affidabile di comportamento maligno. Si conviene che i tumori con meno di 5 MF/

Facoltà di Medicina e Chirurgia di Palermo  
Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Trapani  
Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia  
(Primario: G. Lo Dico)  
\* Servizio di Anatomia Patologica

10 HPF di solito si comportano in modo benigno, quelli con più di 10 MF/10 HPF sono francamente maligni, quelli con 5-10 MF/10 HPF sono meno prevedibili. È riconosciuto che il leiomioma sia un tumore estremamente maligno con esito infausto, anche se viene diagnosticato al I stadio. Si distinguono 5 varianti del leiomioma: il leiomioma mixoide (13), il leiomioblastoma (14), la leiomiomatosi endovenosa (5), il leiomioma metastatizzante dell'utero (1), la leiomiomatosi disseminata peritoneale (14).

Il sarcoma stromale dell'endometrio è un tumore che origina dallo stroma endometriale, si verifica principalmente nelle donne in perimenopausa tra i 45-50 anni. Non vi è alcuna relazione con parità e malattie concomitanti. Il sintomo più frequente è un sanguinamento uterino anomalo. I tumori stromali endometriali sono composti esclusivamente da cellule simili al normale stroma endometriale ed in base all'indice mitotico si dividono in tre tipi:

- nodulo stromale dell'endometrio;
- sarcoma stromale a basso grado;
- sarcoma stromale endometriale.

Il nodulo stromale dell'endometrio è una lesione confinata all'utero, con assenza di invasione linfatica e vascolare e con meno di 3 figure mitotiche per 10 HPF. Vengono considerati benigni perché non sono state osservate recidive (26). Il sarcoma stromale a basso grado presenta un indice mitotico meno di 10 MF/10 HPF ed una evoluzione clinica lenta. La recidiva è prevalentemente locale, non sono comuni metastasi all'addome superiore, polmonari e linfonodali, rispondono alla terapia adiuvante, ci sono evidenze dell'ormono-dipendenza (20, 22). Il sarcoma dello stroma endometriale è una neoplasia altamente letale, che presenta più di 10 MF/10 HPF e decorso molto aggressivo (20, 30).

## Materiali e metodi

Il nostro è uno studio di tipo prospettico che ha preso in esame sette pazienti affette da sarcoma uterino ricoverate e trattate presso la U.O. di Ostetricia

e Ginecologia dell'Ospedale S.A. Abate di Trapani dall'1/1/2002 al 31/5/2005. I dati sono ottenuti dalla consultazione delle cartelle cliniche delle pazienti. L'età delle pazienti va da un minimo di 43 anni ad un massimo di 83 anni. Quattro pazienti sono state ricoverate per metrorragia, 3 per la presenza di una massa pelvica addominale, 1 sola paziente è stata ricoverata con la diagnosi iniziale di leiomioma. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad intervento chirurgico. Tutti i casi sono stati classificati e studiati dallo stesso anatomo-patologo dell'Azienda Ospedaliera. Per ciascun tumore è stato stabilito uno *score* secondo il sistema Grading F.N.CC.cc. (Tab. 1).

TABELLA 1 - F.N.CC.cc GRADING SYSTEM.

Differenziazione tumorale	Necrosi	Conta mitotica N° campi x400
1: ben differenziato 2: mod.differenziato 3: scars. differenziato	0: Ass. 1: < 50% 2: > 50%	1: n° < 10 2: 10 < n < 20 3: n > 20

La somma degli *scores* dei tre criteri determinano il grado (Grado 1= 2, 3; Grado 2= 4, 5; Grado 3= 6, 7, 8). La differenziazione tumorale è stata valutata in base al pleomorfismo nucleare e alla cellularità. L'attività mitotica è stata valutata scegliendo l'area più cellulare e con attività mitotica più alta e contata su 10 HPF (*High Power Field*) con obiettivo a forte ingrandimento x 400. I tumori misti mulleriani sono stati valutati considerando separatamente il grado di differenziazione della componente epiteliale e sarcomatosa.

## Risultati

Tre casi sono stati classificati leiomioma, due casi sarcoma stromale dell'endometrio, due casi tumore misto mulleriano omologo. In un caso è stata osservata l'associazione di un adeno-carcinoma della tuba. In 2 pazienti il tumore era confinato all'utero

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE CLINICHE, TERAPIA, STADIAZIONE DELLE PAZIENTI.

N° casi	ETÀ	SINTOMATOLOGIA	ISTOTIPO	STADIO	TERAPIA
1	43	Metrorragia	Leiomioma - Leiomioma	I	Chirurgia
2	75	Metrorragia	T.M. mulleriano omologo	III	Chirurgia
3	55	Massa pelvica addom.	T.M. mulleriano omologo	IV	Chirurgia+CT
4	83	Metrorragia	S. stromale dell'endometrio	III	Chirurgia
5	68	Massa pelvica addom.	Leiomioma	I	Chirurgia
6	58	Massa pelvica addom.	Leiomioma	IV	Chirurgia+CT
7	67	Metrorragia	S. stromale dell'endometrio	III	Chirurgia+CT

STADIO I, in 3 casi l'estensione del tumore era allo STADIO III ed in 2 casi allo STADIO IV (Tab. 2).

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad intervento chirurgico di laparoisterectomia totale con ovarsalpingectomia bilaterale, associata in 4 casi con omentectomia ed appendicectomia. In un solo caso è stata praticata l'isterectomia totale con conservazione degli annessi. Alla terapia chirurgica in 3 pazienti è stata associata la chemioterapia (Tab. 2).

Il grado di differenziazione delle neoplasie, determinato mediante il numero delle figure mitotiche, il grado di atipia, l'entità della necrosi sono state riportate nella Tabella 3. L'evoluzione della malattia è stata rapida in tutte le pazienti.

## Discussione e conclusioni

La terapia chirurgica rappresenta il trattamento di elezione nei sarcomi uterini agli stadi iniziali. Il trattamento più utilizzato è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, infatti non è dimostrata la validità di una linfoadenectomia supplementare (28).

Alcuni Autori, al contrario, hanno evidenziato un probabile effetto terapeutico positivo di una linfoadenectomia in caso di tumori non estesi al di fuori del corpo uterino. Negli stadi avanzati della malattia si opta per una chirurgia di *debulking* come palliativo al sanguinamento ed al dolore (17). L'opportunità dell'asportazione degli annessi è controversa. Per quanto riguarda il leiomiomasarcoma, alcuni Autori riportano che l'asportazione delle ovaie non modifica il rischio di ricaduta (17, 2). Diversa è la situazione per quanto riguarda il sarcoma dello stroma endometriale. Vi è un'alta percentuale di recidive nelle pazienti con tessuto ovarico residuo dopo chirurgia. La produzione di steroidi da parte dell'ovaio potrebbe quindi stimolare la crescita di foci neoplastici residui con recettori per estrogeni. Anche nelle pazienti con carcinosarcoma in forma localizzata solo l'asportazione chirurgica com-

pleta della neoplasia può aumentare la sopravvivenza. Una condizione clinica particolare è rappresentata dal leiomiomasarcoma diagnosticato dopo miomectomia in una giovane desiderosa di prole. Anche se comunemente si ritiene che la semplice asportazione del mioma non sia adeguata come terapia, sono stati riportati in letteratura casi di pazienti trattate con la sola miomectomia seguita talvolta da gravidanza libera da malattia. Alcuni dati suggeriscono la probabilità di una terapia conservativa a condizione che il tumore sia limitato al mioma, l'indice mitotico non sia >10 MF/HPF, che le donne siano informate sui rischi e che pertanto si sottopongano ad uno stretto follow-up (11, 29). I sarcomi uterini apparentemente localizzati all'utero, trattati con la sola chirurgia, presentano comunque una elevata incidenza di recidiva loco-regionale e a distanza, il che suggerisce l'opportunità di valutare il ruolo della terapia adiuvante post-chirurgica (24).

La radioterapia è stata ampiamente utilizzata quale trattamento adiuvante nei sarcomi uterini agli stadi iniziali. La maggior parte degli Autori non ha riscontrato differenze significative nell'intervallo libero da malattie, nella sopravvivenza assoluta e nella sede della prima metastasi tra le donne che erano state trattate con la sola terapia chirurgica e quelle che avevano ricevuto il trattamento radioterapico aggressivo (16, 10). Secondo alcuni Autori, vi sarebbe una diversa sensibilità dei differenti istotipi alla radioterapia, che sembrerebbe più efficace nel sarcoma dello stroma endometriale e nei tumori misti mulleriani maligni e meno efficace nel leiomiomasarcoma (4, 6). La tendenza verso una precoce disseminazione ematica dei sarcomi uterini supporta la necessità di un trattamento chemioterapico post-chirurgico. La mancanza di farmaci specifici attivi ha limitato i progressi in questo campo. Tra i farmaci più attivi si colloca l'ifosfamide, con un tasso di risposta che va dal 17% al 25% e con evidente effetto dose-dipendente, e le antracicline con turni di risposta glo-

TABELLA 3 - GRADO DI DIFFERENZIAZIONE DELLE NEOPLASIE.

N° casi	DIFFERENZIAZIONE TUMORALE	NECROSI	CONTA MITOTICA	GRADO
1	MODERATA	Assente	n°<10 MF/HPF	1
2	MODERATA	Assente	n°<10 MF/HPF	1
3	SCARSA	>50%	10<n°<20MF/HPF	3
4	SCARSA	>50%	10<n°<20MF/HPF	3
5	MODERATA	Assente	n°<10MF/HPF	1
6	SCARSA	<50%	10<n°<20MF/HPF	3
7	MODERATA	<50%	10<n°<20MF/HPF	3

bale dal 20% al 25% (21, 8). Più controverso è il ruolo della terapia ormonale adiuvante (23). Nelle pazienti allo stadio III- IV o con recidive, la percentuale di sopravvivenza è tra lo 0-10% e la maggior parte presenta metastasi a distanza al momento della evidenziazione della malattia. Parecchi studi hanno valutato differenti regimi di terapia ma non hanno ottenuto risultati soddisfacenti. Pertanto, alla luce di

questi dati, si impongono ulteriori studi al fine di ottimizzare le risposte al trattamento e migliorare la sopravvivenza delle pazienti trattate (6, 7). I nostri dati confermano la difficoltà della corretta diagnosi prechirurgica, specialmente nei casi di leiomiomasarcoma, ed il comportamento molto aggressivo del sarcoma uterino, anche quando viene diagnosticato nella fase iniziale della malattia.

## Bibliografia

1. ABELL M.R., LITTLER E.R.: *Benign metastasizing uterine leiomyoma: multiple lymph node metastases*. Cancer 36: 2206-13; 1975.
2. BERCHUCK A., RUBIN S.C., HOSKINS W.J., SAIGO P.E., PIERCE K.: *Treatment of uterine leiomyosarcoma*. Obstet Gynecol 71: 845-850; 1988.
3. BERCHUCK A., RUBIN S.C., HOSKINS W.J., SAIGO P.E., PIERCE K., LEWIS J.L. Jr: *Treatment of uterine leiomyosarcoma*. Obstet Gynecol 71: 845-850; 1988.
4. ECHT G., JEPSON J. et al.: *Treatment of uterine sarcomas*. Cancer 66: 35; 1990.
5. EVANS A.T. III, SIMMONDS R.E., GAFFEY T.A.: *Recurrent pelvic intravenous leiomyomatosis*. Obstet Gynecol 57: 260-4; 1981.
6. GADDUCCI A., LANDONI F., SARTORI E., ZOLA P., MAGGINO T., LISSONI A.: *Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival*. Gynec Oncol 62: 25-32; 1996.
7. GADDUCCI A., LANDONI F., MAGGINO T., SARTORI E., ZOLA P.: *Il leiomiomasarcoma e il sarcoma dello stroma endometriale: aspetti diagnostici, prognostici e terapeutici*. Riv Ostet Ginecol 1(8): 23-30; 1995.
8. GERSHENSON D.M., KAVANAGH J.J. et al.: *Cisplatin therapy for a disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus*. J Clin Oncol 5: 618-21; 1987.
9. HARLOW B.L., WEISS N.S., LOFTON S.: *The epidemiology of sarcomas of the uterus*. JNCI 76: 399-402; 1986.
10. HORNBACK N.B., OMURA G. et al.: *Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 2127-30; 1986.
11. KANAPAA K.V., WAHLSTROM T., GROHN P., HEINONEN E.: *Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients*. Obstet Gynecol 67: 417-424; 1986.
12. KEMPSON R.L., BARI W.: *Uterine sarcomas: classification, diagnosis and prognosis*. Hum Pathol 1: 301-49; 1970.
13. KING M.E., DICKERSIN G.R., SCULLY R.E.: *Mixed leiomyosarcoma of the uterus*. Am J Surg Pathol 6: 589-98; 1982.
14. KURMAN R.J., NORRIS H.J.: *Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear cell leiomyoma. A clinical and pathologic analysis of 26 cases*. Cancer 37:1853-65; 1976
15. LESTER J., LAYFIELD, et al.: *Smooth Muscle Tumors*. Arch Pathol Lab Med Vol 124, Feb 2000.
16. MAYOR F.J., BLESSING J.A., SILVEBERG S.G.: *Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study*. Cancer 71: 1702-1709; 1993.
17. MOSKOVIC E., MACSWEENEY E., LAW M., PRICE A.: *Survival Patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients*. Br J Radiol 66: 1009-1015; 1993.
18. NORRIS H.J., ROTH E., TAYLOR H.B.: *Mesenchymal tumors of the uterus. II. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors*. Obstet Gynecol 28: 57-63; 1966.
19. NORRIS H.J., TAYLOR H.B.: *Mesenchymal tumors of the uterus. III. A clinical and pathologic study of 31 mixed carcinosarcomas*. Cancer 19: 1459-65; 1966.
20. NORRIS H.J., TAYLOR H.B.: *Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathologic study of 53 endometrial stromal tumors*. Cancer 19: 755-66; 1966.
21. OMURA G.A., BLESSING J.A., MAYOR F. et al.: *A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas. A Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol 3: 1240, 1985.
22. PIVER M.S., RUTLEDGE F.N., COPELAND L., WEBSTER K., BLUMENSON L., SUH O.: *Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study*. Obstet Gynecol 64: 173-8; 1984.
23. REICH O., REGAUER S. et al.: *Espression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas*. a British Journal of Cancer 82 (5), 1030-1034; 2000.
24. SALAZAR O.M., DUNNE M.E.: *The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 899-902; 1980.
25. TAVASSOLI F.A., NORRIS H.J.: *Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritonealis disseminata): a clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations*. Int J Gynaecol Pathol 1: 59-74; 1982.
26. TAVASSOLI F.A., NORRIS H.J.: *Mesenchymal tumors of the uterus. VII. A clinicopathologic study of 60 endometrial stromal nodules*. Histopatol 5: 1-10; 1981.
27. TAYLOR H.B., NORRIS H.J.: *Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcoma*. Arch Pathol 82: 40-4; 1966.
28. TINKLER S.D., COWIE V.J.: *Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992*. Br J Radiol 66: 998-1001; 1993.
29. VAN DINH T., WOODRUFF J.D.: *Leiomyosarcoma of the uterus*. Am J Obstet Gynecol 144: 817-823; 1982.
30. YOONESSI M., HART W.R.: *Endometrial stromal sarcomas*. Cancer 40: 898-906; 1977.