

## Sarcomi uterini: esperienza monocentrica e review della letteratura

P. MANIGLIO, L. GIGANTE

**RIASSUNTO: Sarcomi uterini: esperienza monocentrica e review della letteratura.**

P. MANIGLIO, L. GIGANTE

*I sarcomi costituiscono un gruppo numericamente inferiore ma dalla prognosi sfavorevole nei tumori del corpus uteri. I tumori mesenchimali comprendono un ampio spettro di neoplasie dal punto di vista istologico.*

*A causa delle loro caratteristiche non ancora del tutto chiare e del loro comportamento altamente aggressivo rappresentano una sfida per i medici e per i patologi.*

*La loro bassa incidenza costituisce un limite nell'attuazione di trials clinici su ampia scala, attualmente non esistono evidenze a supporto di uno specifico trattamento e l'approccio chirurgico resta il gold standard terapeutico.*

*In questo lavoro presentiamo 7 casi di sarcoma uterino trattati presso il nostro centro con una review della letteratura.*

**SUMMARY: Uterine sarcoma: a single-institution experience and a review.**

P. MANIGLIO, L. GIGANTE

*Sarcomas represent the dark side of the moon in corpus uteri malignancies.*

*Their many unclear features and highly aggressive behavior challenge pathologists and physicians.*

*The infrequent incidence is a major limitation for setting big trials. Currently, no evidence supports a defined treatment, and the best management appears to be surgical. A broad spectrum of neoplasms are included in uterine mesenchymal tumors.*

*We reviewed the literature and presented our clinical experience with 7 cases of uterine sarcomas.*

**KEY WORDS:** Sarcomi uterini - Neoplasie maligne mesenchimali ginecologiche - Gestione clinica di tumori rari.  
Uterine sarcoma - Mesenchymal gynecologic cancer - Rare tumours management.

### Introduzione

I tumori mesenchimali comprendono differenti tipi di sarcomi (leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale), ed i tumori mulleriani misti maligni (carcinosarcoma) che sono istologicamente e biologicamente diversi. La variante istologica più comune è costituita dai tumori mulleriani misti maligni (50%), seguita dai leiomiomasarcomi (30%) e dai sarcomi dello stroma endometriale (10-15%), con una incidenza annua rispetti-

vamente di 0.82/100.000, 0.64/100.000 e 0.19/100.000 donne.

I sarcomi rappresentano il 4-9% dei tumori invasivi dell'utero con una incidenza di 1.6-3.3 casi per 100.000 donne/anno (1, 2).

L'età media alla diagnosi varia in rapporto ai tipi istologici principali. I leiomiomasarcomi aumentano durante gli anni con un picco di incidenza verso i 52 anni (età media 48-55) e quindi declinano progressivamente con l'aumentare dell'età (3-5). Il sarcoma dello stroma endometriale tende a presentarsi in età più giovane rispetto agli altri sarcomi e in più del 50% delle pazienti compare prima della menopausa (età media 41-63); sono stati riportati casi in ragazze giovani (3, 6). L'età media di insorgenza del carcinosarcoma è di 62-67 anni (3, 7, 8).

I sarcomi dello stroma endometriale sono stati, per lungo tempo, suddivisi in alto grado e basso grado in relazione al numero delle mitosi (6, 9); successivamente,

autorevoli patologi, hanno suggerito di abbandonare il termine di "alto grado" e di utilizzare, per tali neoplasie, la dizione di sarcoma dello stroma endometriale "indifferenziato o scarsamente differenziato" (10, 11).

I sarcomi uterini hanno generalmente un comportamento clinico aggressivo con notevole tendenza alla recidiva locale e spesso metastatizzazione a distanza. In uno studio che comprendeva 250 pazienti con recidiva di sarcoma uterino, la recidiva era pelvica nel 14% dei casi, a distanza nel 33% e nel 53% era sia pelvica che a distanza (4).

La recidiva avviene, spesso, a meno di due anni dal trattamento primario tranne che il sarcoma dello stroma endometriale di basso grado e il tempo di ricorrenza è inversamente correlato allo stadio del tumore (5, 6). Al contrario, il sarcoma dello stroma endometriale di basso grado può recidivare dopo un periodo di tempo molto lungo, anche più di 20 anni (5, 9). La recidiva extrapelvica coinvolge il polmone e l'addome superiore mentre sono meno frequenti le metastasi cerebrali (4-6).

Lo stadio del tumore è il fattore prognostico più importante per tutti gli istotipi con una sopravvivenza globale a 5 anni del 50-55% per lo stadio I e 8-12% per gli stadii II-IV della malattia (4). Il valore prognostico dell'istotipo non è stato ancora definito; infatti, molti AA non sono riusciti a dimostrare un esito clinico diverso per pazienti affetti da istotipi differenti di sarcomi uterini, se si esclude il sarcoma endometriale stromale di basso grado che ha una prognosi eccellente (4, 5, 12). Per contro, Olah et al. (13), riportano che la prognosi del leiomiomasarcoma, quando valutata per stadio del tumore, numero delle mitosi ed istotipo è più infausta di quella del carcinosarcoma. In uno studio retrospettivo della *Cooperation Task Force* (CTF) che comprendeva 250 pazienti con sarcoma uterino, lo stadio del tumore, la conta delle mitosi e l'istotipo, erano variabili prognostiche indipendenti per la sopravvivenza (14). In particolare, il rischio di morte era significativamente più basso per il sarcoma dello stroma endometriale di basso grado (RR 0.257) e carcinosarcoma (RR 0.509), quando paragonati con il leiomiomasarcoma. Non vennero trovate differenze tra il leiomiomasarcoma e il sarcoma indifferenziato dello stroma endometriale.

## Epidemiologia e fattori di rischio

Ci sono pochi dati in letteratura relativi alla epidemiologia di questi tumori. Nel 1986, Harlow et al. (1) evidenziarono una più elevata incidenza di leiomiomasarcomi e carcinosarcomi nelle donne di razza nera, rispetto alle bianche. Successivamente, nel 1995, Platz e Benda (3) riferirono una aumentata incidenza dei leiomiomasarcomi ma non dei carcinosarcomi, nella razza nera. Studi successivi confermarono questi dati per cui, in definitiva, il rischio di sviluppare un sarcoma sarebbe tre vol-

te più elevato nelle donne Afro-Americane rispetto alle bianche o Asiatiche (2).

Studi più recenti hanno associato un aumentato rischio di sviluppo di sarcomi uterini all'utilizzo del tamoxifene per lunghi periodi di tempo (15, 16). Il tamoxifene, modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERMs), agente antiestrogenico non steroideo, utilizzato come terapia adiuvante nel carcinoma della mammella e nel carcinoma mammario metastatico con recettori positivi o come profilassi nelle pazienti ad alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario, assunto per un lungo periodo di tempo, può indurre proliferazione dell'endometrio, iperplasia, formazione di polipi, carcinoma invasivo e sarcoma dell'utero (17, 18).

Molti studi hanno trovato un incremento del rischio relativo di sviluppare un carcinoma endometriale nelle donne trattate con tamoxifene e tale rischio è dose e tempo dipendente (19-21). Alcuni studi hanno evidenziato che, donne trattate con alte dosi di tamoxifene (40 mg/die), sviluppavano tumori biologicamente molto più aggressivi (22). Altri studi hanno invece trovato che lo stadio, il grado, l'istologia e la biologia del tumore che si sviluppa in donne trattate con tamoxifene non differiscono da quelli che insorgono nella popolazione generale (23, 24).

In uno studio del *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP), l'incidenza di carcinoma endometriale nelle donne che facevano uso di tamoxifene alla dose di 20 mg/die era pari a 1.26/1.000 pazienti/anno rispetto a 0.58/1.000 pazienti/anno del gruppo placebo (25).

La sopravvivenza libera da malattia per carcinoma mammario era del 38% più alta nel gruppo trattato con tamoxifene *versus* gruppo placebo, suggerendo che il rischio di aumentata patologia endometriale era bilanciata dal significativo beneficio in termini di sopravvivenza che la terapia con tamoxifene determinava nelle pazienti con carcinoma della mammella. In uno studio più recente del NSABP l'incidenza di carcinoma endometriale in utilizzatrici di tamoxifene alla dose di 20 mg/die era pari a 1.6/1.000 pazienti/anno *vs* 0.2/1.000 pazienti/anno del gruppo placebo (16, 25).

In una review del *National Surgical Adjuvant Breast Cancer* (NSABP), l'incidenza di sarcoma nelle donne trattate con tamoxifene alla dose di 20 mg/die era pari a 17/100.000 pazienti/anno *versus* nessuna delle pazienti del gruppo di controllo che utilizzava il placebo (16). Analogamente, un altro trial che comprendeva donne ad alto rischio di sviluppare carcinoma della mammella, l'utilizzo del tamoxifene nell'ambito di un programma di prevenzione del carcinoma della mammella, si associava allo sviluppo di quattro sarcomi dell'utero (17/100.000 pazienti/anno) in un periodo di follow-up di 6.9 anni *vs* nessuno del gruppo placebo. Questi dati, confrontati con l'incidenza dei sarcomi nella popolazione generale dove l'incidenza dei sarcomi è di 1-2/100.000 donne/anno (26, 16).

Inoltre, l'azione del tamoxifene nell'indurre patologia maligna endometriale è differente nelle donne in pre e post-menopausa. Nelle donne in età più giovane e, comunque, con meno di 49 anni, non vi era differenza statisticamente significativa nella incidenza di carcinoma endometriale nelle donne trattate con tamoxifene ed il gruppo placebo. In donne con più di 50 anni o più anziane, il rischio era di 4.01 più elevato nel gruppo trattato con tamoxifene (3.05 tumori/1.000/donne/anno trattate con tamoxifene *vs* 0.76 tumori/1.000/donne/anno per il gruppo placebo) (26).

Non è noto il meccanismo d'azione del tamoxifene nell'indurre tumori uterini con differente fenotipo, ma è probabile che esso agisca attraverso differenti meccanismi (16). In primo luogo, il tamoxifene, modulatore selettivo del recettore estrogenico, ha attività agonistica sull'endometrio ed è dimostrato che può indurre i precursori del carcinoma endometriale e il carcinoma invasivo (27, 20).

Potrebbe inoltre agire inducendo mutazioni in singoli geni tumore-collegati come ad esempio l'oncogene ERBB2 o attraverso la soppressione della p53 (28, 29). Non è a tutt'oggi chiara la correlazione tra utilizzo del tamoxifene e sviluppo di un sarcoma dell'utero; in prima analisi potrebbe essere legato all'attività antiestrogenica del farmaco (30-32, 34).

In studi sperimentali si è dimostrato che il tamoxifene provoca danni al DNA nei tessuti umani compreso l'endometrio (35). Giorda et al. suggeriscono che i metaboliti del tamoxifene sono presenti in concentrazione elevata nell'endometrio, più che nel siero, e questo accumulo potrebbe giocare un ruolo nella carcinogenesi (36). Inoltre, neoplasie maligne non estrogeno correlate sono state descritte in pazienti trattate con tamoxifene. Per cui ci sono una serie di dati che supportano l'idea che meccanismi estrogeno-indipendenti possano intervenire nella carcinogenesi tamoxifene associata.

L'unico fattore di rischio, a tutt'oggi noto, è la precedente irradiazione della pelvi (10-25% dei casi) e la neoplasia verrebbe diagnosticata 5-25 anni dopo l'irradiazione (37).

Non ci sono dati relativi alla parità, età del menarca e della menopausa (38).

#### *Istopatologia e caratterizzazione biologica*

Approssimativamente, 1/3 dei sarcomi uterini sono leiomioidi e rappresentano l'1.3% delle neoplasie maligne del tratto genitale femminile; i leiomioidi sono più frequenti del sarcoma dello stroma endometriale con una incidenza rispettivamente di 0.64 e 0.19 per 100.000 donne.

## **Leiomioidi**

Il leiomioidi (LMS) è tumore raro, costituito da cellule che mostrano la differenziazione del muscolo

liscio (39, 40). Come indicato dal suo nome, il leiomioidi potrebbe essere associato ad un mioma dell'utero. Tuttavia, attualmente, non c'è nessuna evidenza che supporti l'evoluzione dalle forme benigne ai leiomioidi. L'analisi dell'espressione genetica dei tumori benigni e maligni ha confermato l'evidenza che la sequenza a leiomioidi è differente dalla sequenza a leiomioma. In effetti, la possibilità che un fibroma possa degenerare in forma maligna diventando così un sarcoma, è estremamente rara; tale rischio può essere sospettato di fronte ad un rapido aumento di volume riscontrato in occasione di controlli clinici o ecografici soprattutto in pazienti in peri- e post-menopausa (36). Comunque, il leiomioidi non è così prevalente in donne con fibroma a rapida crescita (meno dello 0.5%).

Macroscopicamente si presenta come una unica massa intramurale, solida, carnosa, con un diametro medio di circa 8 cm, a margini non ben definiti e generalmente non si associa alla presenza di leiomioidi. Sono inoltre presenti aree di emorragia e necrosi. Microscopicamente si tratta di un tumore riccamente cellulare composto da cellule fascicolate o fusate con abbondante citoplasma eosinofilo. Tipicamente, i nuclei sono fusiformi, estremità arrotondate, sono ipercromatici, con cromatina abbondante, nucleoli prominenti e multiple figure mitotiche (40, 11).

Esistono tre criteri principali per la diagnosi istologica di leiomioidi: ipercellularità, significativa atipia nucleare e frequenti figure mitotiche. Più del 75% dei leiomioidi presentano, infatti, ipercellularità, nuclei atipici ed hanno 10 o più mitosi (40, 5).

## **Immunoprofilo**

I leiomioidi tipici sono positivi per l'actina, desmina e caldesmonina, ma anche per vari markers epiteliali (CAM 5.2, AE1/AE2). Le lesioni classiche sono generalmente negative per CD10 ma, a mano a mano che l'esperienza con questi marker aumenta, è stata notata una sovrapposizione con i tumori del muscolo liscio che mostra una positività focale per CD10. L'espressione dei recettori per estrogeni e progesterone è stata riportata nel 57% dei LMS (Zhai) e nel 57% e 43% dei casi, rispettivamente (Bodner) (41-43); l'analisi microarray tissutale, ha mostrato una immunoespressione di ER e PR nel 40 e 48% dei leiomioidi in confronto al 78% e 88% dei leiomioidi (44, 45). L'espressione di tali recettori nei LMS non correla, secondo i vari AA, con lo stadio clinico, il coinvolgimento degli spazi vascolari, la recidiva e sopravvivenza.

Nei LMS è stata riportata positività immunoistochimica per c-Kit (46-48), ma non sono state mai trovate mutazioni negli esoni 9, 11 o 17. Comunque, l'i-

nibitore della tirosina chinasi, imatinib, non sembra costituire un potenziale trattamento alternativo per questo tipo di tumore.

In uno studio che ha valutato l'espressione delle varie isoforme del CD44 tra i tumori del muscolo liscio, il leiomiiosarcoma non ha dimostrato immunoreattività per CD44 laddove i leiomiomi ed il miometrio normale hanno espresso questo marker. L'assenza della CD44 v3 ha avuto una sensibilità, specificità e valore predittivo negativo o positivo del 100% per la diagnosi di leiomiiosarcoma: la perdita di espressione di CD44v3 potrebbe essere un indizio utile per la diagnosi di leiomiiosarcoma in particolare per le lesioni complesse (46).

## Aspetti molecolari

Alterazioni strutturali cromosomiche importanti non sono state notate mentre sono state rilevate duplicazioni e delezioni di materiale genetico. Le più frequenti delezioni attraverso la CGH comprendono 10q, 11q, 13q e 2p, mentre le più comuni duplicazioni erano Xp, 1q, 5p, 8q e 17p (49). Un grande numero di alterazioni cromosomiche random suggerisce che l'instabilità genetica ha un ruolo significativo nello sviluppo di questi tumori (50). Sembra che vi sia una sequenziale acquisizione di una varietà di mutazioni genetiche che includono la p53 e la MDM2 associate alla progressione del tumore. L'incidenza delle alterazioni della p53 è variabile e non c'è una correlazione molto chiara tra l'overespressione della p53 e la down-regolazione dei recettori per gli ormoni sessuali. La perdita di eterozigotità per il braccio lungo del cromosoma 10 è stata riscontrata in più della metà dei leiomiiosarcomi, ma non nei miomi uterini. I leiomiiosarcomi mostrano una più alta frequenza di delezioni alleliche rispetto ai leiomiomi (52% *versus* 18%) e ai tumori del muscolo di incerto potenziale maligno (21%). Le traslocazioni t(12,14), (q15;q23-24) osservate in un'alta proporzione di leiomiomi, non sono state riscontrate nei leiomiiosarcomi (51).

## Diffusione e metastasi

Alla diagnosi, clinicamente i LMS sono frequentemente confinati all'utero. Quando l'estensione va oltre i confini dell'utero, spesso la diffusione interessa la cavità pelvica. I leiomiiosarcomi possono estendersi ai linfonodi regionali quando è presente l'invasione intraperitoneale. La frequenza di coinvolgimento linfonodale varia e dipende dai linfonodi che sono stati sezionati o campionati. In casi clinici allo stadio I e II, con un sampling linfonodale, solo il 3% presenta interessamento linfo-

nodale in confronto all'alta frequenza (44%) dei casi appartenenti a stadi avanzati valutati all'autopsia. In generale, i linfonodi, sono interessati solo quando è presente una diffusione peritoneale. Inoltre, un'alta proporzione di pz con linfonodi negativi presentano successivi problemi come metastasi a distanza (ematogene) tra cui la più frequente è la sede polmonare, e meno comuni sono il fegato, il rene, il cervello e l'osso (52). La diretta estensione alla cervice e/o vagina è comunemente osservata. Le pz spesso si presentano ad uno stadio precoce della malattia, ma il tumore ha un'alta frequenza di potenziali recidive e metastasi (11).

## Fattori prognostici e trattamento

Lo stadio del tumore è il più importante fattore prognostico (53, 1, 13). Tuttavia, allo stadio I, la dimensione del tumore ricopre un certo valore prognostico. Il sistema di stadiazione usato per il leiomiiosarcoma è lo stesso del carcinoma del corpo dell'utero. Il valore significativo dell'età alla diagnosi e l'indice mitotico ha generato controversie in letteratura.

Sia la ploidia del DNA che l'espressione della Tp53 sono stati considerati fattori prognostici significativi (54). Non ci sono stati studi randomizzati relativi al trattamento chirurgico dei sarcomi uterini, ma in generale la pietra miliare è l'isterectomia. In post-menopausa, il trattamento standard rimane l'isterectomia con annessiectomia bilaterale. Il washing peritoneale e l'omentectomia sono indicati se la diagnosi di LMS è conosciuta preoperatoriamente. Il ruolo della linfoadenectomia rimane limitato poiché un'alta percentuale di pz con nessuna metastasi ai linfonodi comunque svilupperà recidive (goff). La stadiazione chirurgica con la linfoadenectomia dovrebbe essere considerata, soprattutto nelle pz in post-menopausa che presentano un tumore di grado elevato e più grande di 5 cm di diametro. Può essere giustificato non eseguire la linfoadenectomia in donne in premenopausa con un leiomiiosarcoma di basso grado e di piccole dimensioni. Anche la semplice asportazione della massa potrebbe essere presa in considerazione nelle pz con stadio basso che desiderano conservare la fertilità.

Schwartz et al. hanno riportato un valore limitato dell'esame estemporaneo al congelatore nelle pz con leiomiiosarcoma, ma tale esame rimane essenziale per molti ginecologi oncologi nella guida della radicalità chirurgica.

Il ruolo della terapia adiuvante post-operatoria rimane controverso nel trattamento dei LMS. Non c'è nessuno studio che conferma un chiaro beneficio nella terapia adiuvante. La prognosi rimane pessima (55).

Per la prognosi infausta, l'alto tasso di recidive e la propensione a sviluppare metastasi a distanza, la chemioterapia sistemica adiuvante è stata impiegata e rimane

di grande interesse in molti centri. In pz allo stadio avanzato la chirurgia di debulking e la terapia sistemica post-operatoria rimane essenziale per la palliazione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita.

Levenback et al. riportarono una sopravvivenza a 5 anni del 43% in pz che subirono una resezione di metastasi polmonare. Il cisplatino, le antracicline e l'ifosfamide sono usati in combinazione o come singolo agente per il trattamento dei leiomioidi. Tuttavia, il punto di forza della terapia è l'escissione chirurgica che comprende l'isterectomia e l'annessiectomia.

Né la radioterapia, né la chemioterapia a singolo agente, hanno migliorato i risultati in maniera significativa. L'impiego di una polichemioterapia comprendente la doxorubicina, potrebbe indurre delle risposte positive.

La chemioterapia palliativa in pazienti sintomatici, con malattia avanzata e non resecabile ha una sua giustificazione.

#### Sopravvivenza

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 50-60% allo stadio I e del 15% negli stadi più avanzati e i decessi in genere avvengono entro due anni dalla diagnosi. Berchuck et al. e Hannigan e Gomez hanno riportato una sopravvivenza di circa due anni nelle pazienti con diffusione extra uterina della malattia al momento della diagnosi. Comunque, la malattia a stadi iniziali, confinata all'utero, può essere associata ad un lungo periodo libero da malattia. La recidiva, quando occorre, tende ad essere localizzata e con un pattern di crescita lento. Queste pazienti in genere sopravvivono per molti anni, anche dopo la recidiva. Major et al. in uno studio recente del *Gynecologic Oncology Group* hanno valutato le caratteristiche cliniche e patologiche delle pazienti con sarcoma allo stadio I-II. La percentuale di ricorrenza per gli stadi I-II era di circa il 70% e solo il 3.5% delle pazienti sottoposte a linfadenectomia avevano metastasi linfonodali.

Leibson et al. riferiscono un 50% di metastasi linfonodali nelle pazienti con tumori di 6-10 cm e suggeriscono di includere le dimensioni del tumore nel piano terapeutico delle pazienti con leiomioidi.

Fattori associati con un esito non favorevole includono: alto numero di mitosi, atipica marcata, invasione vascolare, grosse dimensioni del tumore, diffusione extra-uterina della malattia e stato menopausale.

## Sarcoma dello stroma endometriale (ESS)

I sarcomi dello stroma endometriale sono stati classicamente suddivisi in sarcomi a basso grado e ad alto grado, in relazione al numero delle mitosi, al pleiomorfismo nucleare e alla presenza di aree di necrosi. Se-

condo una classificazione più recente vengono definiti come "sarcoma dello stroma endometriale" e "sarcoma endometriale indifferenziato".

Il sarcoma dello stroma endometriale è un tumore ormonalmente sensibile con un decorso clinico lento e relativa miglior prognosi; ha una incidenza di circa lo 0.2% di tutti i tumori maligni del tratto genitale. In genere colpisce donne giovani (età media 42-58 anni) e il 10-25% delle pazienti sono in premenopausa. In genere si presenta come un'unica massa intramurale di consistenza ridotta rispetto ad un normale leiomioma.

In genere sono ben differenziati, composti da cellule simili alle cellule dello stroma endometriale, e da una rete di vasi sanguigni sottili. Le cellule si sviluppano in modo uniforme, mancano di una significativa atipia o pleiomorfismo e si sviluppano in un pattern diffuso o compatto e spesso invadono il miometrio in tasche arrotondate o ovoidali con frequenti estensione ai vasi linfatici. Occasionalmente sono presenti aree di degenerazione mixoide, emorragia e necrosi intratumorale.

Meno frequentemente è presente un pattern di crescita tipo *sex-cord tumor* focalmente o diffusamente e occasionalmente aspetto mixoide.

Il sarcoma endometriale indifferenziato ha un decorso aggressivo e prognosi infausta; si presenta come una massa endometriale spesso polipoide con aree di emorragia e di necrosi. Microscopicamente è costituito da cellule che hanno perso la specifica differenziazione per cui non presentano alcuna somiglianza con le cellule dello stroma endometriale. È caratterizzato da un pattern di crescita invasivo.

## Epidemiologia e caratteristiche cliniche

L'ESS ha un'incidenza dello 0,2% di tutti i tumori maligni del tratto genitale femminile. L'età media delle donne con ESS è intorno a 42-52 aa con il 10-25% dei casi in premenopausa. Le pz tipicamente presentano un sanguinamento uterino anomalo. Il curettage identifica i frammenti di ESS, ma la diagnosi tra il nodulo stromale endometriale e il sarcoma stromale endometriale richiede una attenta valutazione dei margini della lesione che può essere effettuata solo dopo isterectomia. Il nodulo stromale è generalmente una lesione solitaria con una crescita a margini netti, a differenza dell'ESS che ha aree di invasione anche quando si presenta come una massa prevalentemente solitaria.

## Aspetto macroscopico

L'ESS si presenta o come una unica, ben definita, massa intramurale con o senza una componente polipoide, o più frequentemente, come una marcata adenomiosi che

invade il miometrio e si estende alla sierosa in circa la metà dei casi. La superficie di taglio è giallo-marrone, la lesione ha una consistenza soffice come un classico leiomioma e non presenta l'aspetto rigonfio e a spirale caratteristico di un mioma. Raramente possono essere presenti aspetti mixoidi o cistici e focali emorragie e necrosi.

## **Aspetti microscopici**

L'ESS è caratterizzato da una proliferazione solida di larghe masse o isole di piccole cellule simili a quelle proliferative dello stroma endometriale che invadono il miometrio con frequente estensione agli spazi linfatici. L'ESS ha minime atipie citologiche e l'attività mitotica raramente eccede 2-3 mitosi per HPF, tuttavia ci sono tumori, con un alto indice mitotico anche superiore a 10 per HPF. Inoltre, alcuni tumori contengono cellule con citoplasma spumeggiante (istiociti e/o cellule tumorali). Circa l'11-40% delle lesioni contiene ghiandole endometriali. Può essere presente una ialinizzazione perivascolare (quadro angiosclerotico) e un pattern diffuso di ialinizzazione. Possono essere presenti aspetti mixoidi focali o diffusi ma meno frequentemente rispetto ai leiomi. La necrosi e gli infarti sono generalmente assenti. La differenziazione muscolare liscia, confinata a meno del 30% del tumore, può occorrere e non alterare la designazione del tumore. Quando la differenziazione muscolare liscia rappresenta più del 30% del tumore, la lesione viene definita come un tumore misto dello stroma endometriale e del muscolo liscio. La componente muscolare è generalmente benigna. È importante notare che la definizione benigna o maligna di tale tumore mesenchimale misto è generalmente stabilita mediante i criteri diagnostici per i tumori endometriali misti (presenza o assenza di infiltrazione miometriale o invasione vascolare). Anche la differenziazione rabdiomiomatosa avviene raramente.

## **Profilo immunitario degli ESS e ploidia**

Un ricca trama di reticoline circonda singole cellule o un piccolo gruppo di cellule tumorali negli ESS.

Le cellule tumorali sono immunoreattive per i recettori degli estrogeni, del progesterone, al CD 10, alla vimentina e a volte focalmente alla actina, mentre sono generalmente negative per la desmina e alla h-caldesmonina. Secondo l'esperienza di alcuni AA, le aree con un pattern simile al sex-cord tumor potrebbero essere immunoreattive all'alfa-inibina, CD99, desmina e citocheratina (CK).

Recentemente, è stata notata, nel 45% dei tumori stromali endometriali, l'espressione dei recettori per gli androgeni. Nei sarcomi (ESS e UES) una immunoreazione positiva per i recettori degli androgeni è stata osservata nel 41% dei casi esaminati, il 36% a carico dei ESS.

È risaputo che, sebbene la maggior parte dei ESS a basso grado esprimano recettori per estrogeni e progesterone, alcuni dei tumori anche con alta concentrazione di recettori per E e P non rispondono alla terapia ormonale adiuvante (terapia con progestinici o analoghi del GnRh). Questo potrebbe essere, almeno in parte, dovuto alla eterogeneità delle cellule tumorali, in termini di espressione di E/R PR o coespressione dei recettori per altri steroidi come ad esempio, androgeni (RA). È possibile che la distribuzione e la concentrazione proporzionale di ciascun recettore per gli steroidi (ER, PR, AR) nelle cellule tumorali potrebbero influenzare la risposta ultima alle terapie ormonali. L'impatto biologico degli androgeni (stimolazione vs inibizione della crescita delle cellule neoplastiche stromali endometriali) e le sue potenziali interazioni con ER e PR negli ESS non sono stati stabiliti e richiede successivi studi. In aggiunta, alla determinazione degli ER e PR, i risultati dell'esame immunostochimico dei recettori AR nei ESS potrebbe avere un qualche valore nel trattamento post-chirurgico delle pazienti. Dal punto di vista dell'immunostochimica, approssimativamente, il 70% dei ESS a basso grado esprime anche il recettore per il fattore di crescita epidermoidale (EGFR: Her-1). Invece, sono stati, osservati, rari esempi, di positività all'espressione dei EGFR tra i UES. Altri membri dei fattori di crescita come Her-2, Her-3, Her-4 sono completamente assenti nei ESS e UES. Se l'espressione della proteina EGFR è associata con l'amplificazione del gene, questo potrebbe servire come base per una nuova strategia terapeutica con l'uso di anticorpi monoclonali contro l'EGFR (come il cetuximab) oppure piccole molecole inibitrici degli EGFR (come il gefitinib) nelle pz con ES o UES.

## **Aberrazioni cromosomiche e traslocazioni non-random**

Alcuni studi hanno analizzato degli ESS da un punto di vista citogenetico.

Infatti, recenti studi citogenetici hanno riscontrato complesse ed eterogenee mutazioni cromosomiche nei ESS che includono riarrangiamenti strutturali del cromosoma 1, 3, 6, 7, 13, 14, 15, 17, 19, 20 e 21 in molti tumori, ma hanno suggerito un possibile impatto dei cromosomi 6 e 7 sullo sviluppo e progressione degli ESS. Un recente studio che analizza 12 ESS di basso grado e tre UES ha riscontrato tramite l'ibridizzazione genomica comparata (CGH), delezioni e duplicazioni cromosomiche in più dell'80% dei tumori. Le delezioni sono occorse più frequentemente delle duplicazioni (63% versus il 36%). Nella variante a basso grado dell'ESS, sono state riscontrate duplicazioni dei cromosomi 1, 6q, 9q, 16p, 19, 20q, 22q, mentre risultarono assenti le delezioni su 2, 4q, 6, 7, 11q, 13q, 15q, 16q, 20p e X.

L'analisi dei UES con la tecnica dell'ibridizzazione genomica comparata ha mostrato duplicazioni su 2q, 4q, 6q, 7p, 9q, 20q e delezioni su 3q, 10p, 14q.

La delezione cromosomica su 7p è l'alterazione più frequentemente riscontrata nei ESS di basso grado (55%) e potrebbe giocare un ruolo nello sviluppo e progressione del tumore. Gli studi di ibridizzazione genomica comparata hanno rilevato che le aberrazioni cromosomiche nei ESS e UES sono eterogenee e non sono associate con la morfologia.

In più, l'analisi di ibridizzazione comparata non ha mostrato un accumulo di mutazioni nei UES paragonato ai EES a dispetto della precedente classificazione come forme ad alto grado e basso grado di sarcoma endometriale stromale; l'assenza di mutazioni in comune indica che questi due tipi di sarcomi probabilmente non sono associati l'uno con l'altro.

L'analisi molecolare della traslocazione non random t (7,17) ha mostrato la fusione del gene JAZF1/JJAZ1 nella maggior parte dei casi di ESS di basso grado. È importante notare la fusione JAZF1/JJAZ1 t (7,17) è anche comune nei noduli stromali endometriali benigni; perciò, la fusione del gene o la traslocazione (7,17) rappresenta probabilmente un evento precoce nello sviluppo sia del nodulo stromale che dell'ESS a basso grado. Lo studio di 20 ESS a basso grado e 2 UES usando la tecnica della RT-PCR a due fasi, ottimizzata per il tessuto fissato in formalina-paraffina, ha riscontrato la fusione nell'80% dei ESS e in nessuno dei UES, pertanto ciò conferma la differenza tra i ESS e i UES.

È importante notare che tale alterazione citogenetica è assente nello stroma endometriale normale, nei leiomiomi, leiomiomasarcomi, nei carcinomi del polmone, dello stomaco, e fegato, indicando la loro specificità per i tumori stromali dell'endometrio. Pertanto, in aggiunta con altre metodiche convalidate, l'analisi molecolare della fusione del gene JAZF1/JJAZ1 mediante la RT-PCR potrebbe essere utilizzata nella diagnosi differenziale di casi di UES/ ESS.

In un grande sottogruppo di sarcomi dello stroma endometriale sono state riscontrate traslocazioni che interessano il cromosoma 6 con evidenti punti di rottura a livello p6, p11, p21.

### Sbilanciamenti allelici negli ESS

La perdita di eterozigosi (LOH) e la l'instabilità dei microsatelliti (MSI) è stata valutata sia nei di ESS (20 casi) che nei UES (3 casi). Mentre la perdita di eterozigosi è stata notata in tutti e tre i casi di UES, nei 10 (50%) a basso grado e anche in due noduli stromali benigni è stata notata la perdita di eterozigosi con almeno un marker polimorfico del DNA.

Sebbene la perdita di eterozigosi sia stata riscontra-

ta più spesso nelle cellule stromali neoplastiche, diversi casi hanno mostrato una concomitante perdita di LOH nel miometrio e sia nell'endometrio normale vicino che in quello distante dal tumore.

La più comune mutazione genetica (LOH) è stata identificata nel PTEN, un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 10q. Nessun tumore era associato ad instabilità dei microsatelliti.

I risultati degli sbilanciamenti allelici nelle differenti componenti tissutali nei tumori stromali endometriali supportano l'ipotesi che il sarcoma stromale dell'endometrio sia non solo una malattia genetica localizzata dell'endometrio ma che rappresenti il risultato finale di alterazioni genetiche "micro ambientali" che occorrono nelle differenti componenti tissutali dell'utero.

Queste recenti scoperte suggeriscono che un gruppo di alterazioni genetiche somatiche (LOH e non MSI) precede cambiamenti fenotipici istopatologici del sarcoma stromale endometriale; la perdita della funzione di certi geni oncosoppressori come il PTEN nei tessuti uterini che non circondano il tumore, potrebbe influenzare e facilitare la proliferazione del tumore, la diffusione ed invasione da parte delle cellule stromali endometriali maligne. Le mutazioni genetiche che riguardano i tessuti uterini non tumorali, come recentemente osservato e le possibili dinamiche e reciproche interazioni tra cellule stromali neoplastiche e tessuti endometriali e/ o miometriali non tumorali potrebbero essere cruciali per l'inizio, la differenziazione e l'atteggiamento biologico dei tumori stromali dell'utero. Lo studio di "crosstalk" tra i differenti componenti tissutali dell'utero potrebbe suggerire nuove modalità nei meccanismi di tumorigenesi e potrebbe portare a nuove strategie terapeutiche.

### Recenti scoperte che riguardano l'espressione della proteina 4 e beta catenina in ESS

Una delle chiavi per migliorare la conoscenza della tumorigenesi degli ESS è l'identificazione e la caratterizzazione dei geni che sono mutati in questi rari tumori e che sono responsabili del ciclo cellulare alterato.

Recentemente, nuove, sofisticate tecniche come la SSH e il cDNA arrays, unitamente alla PCR, immunostochimica ecc. hanno permesso di identificare più di 300 geni mutati nel sarcoma endometriale stromale. Tra i geni più significativamente downregolati c'erano quelli delle proteine SRPF in particolare la proteina 4. Questa proteina è un importante membro della via di segnale *Wnt-signalling* che è una cascata complessa di molecole eterogenee che gioca un ruolo importante nello sviluppo degli organi. In più, c'è una sempre più ampia evidenza che le mutazioni della *Wnt-signalling* è responsabile della tumorigenesi in differenti organi. C'è evidenza

che la SFRP4 agisca nella sequenza *Wnt-signalling* attraverso la beta catenina, una proteina multifunzionale che è fondamentale per la soppressione del tumore. È stato dimostrato recentemente, che l'espressione della beta catenina è regolata in modo opposto alla SFRP4 e che è aumentata sia nei ESS che nei UES.

Sulla base di queste nuove acquisizioni, è stato suggerito che la SFRP4 potrebbe essere un possibile oncosoppressore coinvolto nella deregolazione della sequenza *Wnt* e nella patogenesi dei ESS e UES.

## Prognosi e trattamento

Gli ESS a basso grado presentano una crescita indolente. Recidive possono svilupparsi anche dopo tre decenni dall'iniziale diagnosi. Le metastasi sono morfologicamente simili al tumore primitivo. Le recidive pelviche o addominali si sviluppano in più del 50% dei casi, mentre quelle polmonari si riscontrano nel 10% delle pazienti al I stadio. Le recidive generalmente si sviluppano tra i 3-5 aa e possono rimanere localizzate per lunghi periodi.

Le pz con ESS sono generalmente trattate con isterectomia e salpingo-ovariectomia bilaterale. Terapie conservative sono state proposte per alcune pz con ESS. È stata riportata una regressione del tumore e una sopravvivenza del 100% per alcune donne allo stadio III trattato con progestinici. Nel trattamento delle recidive e delle metastasi dell'ESS sono stati utilizzati, con successo, diversi approcci terapeutici che hanno incluso la resezione chirurgica, la radioterapia, la terapia progestinica, o la combinazione di entrambi. L'ESS a basso grado è stato associato a una sopravvivenza a lungo termine: la sopravvivenza a 5 aa ha un range compreso tra il 67% ed 100% con metastasi tardive. Lo stadio del tumore è il più importante fattore predittivo di recidive e metastasi.

## UES (sarcoma endometriale indifferenziato)

Comprende quelle forme di sarcoma che hanno perso la specifica differenziazione e che non presentano alcuna affinità istologica con l'ESS. L'UES si presenta spesso come un polipo di consistenza carnosa e una superficie di taglio dal grigio al bianco con estese aree di emorragia e necrosi. Questi tumori erano stati precedentemente designati come sarcomi endometriali stromali di alto grado. La presentazione clinica e l'età delle pz è simile all'ESS. A volte, assumendo massive proporzioni, l'UES perde le caratteristiche di crescita invasiva e della vascolarizzazione dell'ESS e mostra marcate atipie e spiccata attività mitotica spesso con forme atipiche. Le cellule mesenchimali altamente atipiche spesso assomigliano alla componente sarcomatosa di un carcinosarcoma. Gli UES sono negativi per i RE e PR,

ma sono spesso positivi all'EGFR con frazione della fase S del ciclo cellulare che supera il 10%. L'UES è un tumore altamente aggressivo. La maggior parte delle pz muore per la disseminazione del tumore generalmente entro tre anni dall'isterectomia. Le opzioni terapeutiche adiuvanti post-chirurgiche nell'UES possono includere la radioterapia per il controllo delle recidive locali e la chemioterapia adiuvante per il controllo sistemico.

## Carcinosarcoma

Il carcinosarcoma (o tumore mulleriano misto maligno, carcinoma metaplastico) è considerato un carcinoma con aspetti microscopici sarcomatoidi.

L'età media di incidenza è intorno a 65 aa, più avanzata rispetto a quella di incidenza dei leiomiomi. Meno del 5% di queste neoplasie insorgono in donne con età inferiore a 50 aa.

Non è nota l'etiopatogenesi anche se occasionalmente il tumore può essere secondario ad una precedente irradiazione della pelvi. In anni più recenti il carcinosarcoma è stato associato all'utilizzo del tamoxifene per lunghi periodi di tempo.

La malattia si manifesta con perdite ematiche vaginali, algie addomino-pelviche associate al successivo riscontro di massa addomino-pelvica. La massa neoplastica può essere polipoide, prolapsare attraverso la cervice e presentarsi come neof ormazione vaginale. La diagnosi in alcuni casi può essere fatta con il curettage, ma nel 25% dei casi, viene fatta dopo isterectomia.

Microscopicamente si presenta come una massa voluminosa, spesso polipoide, necrotica ed emorragica che riempie la cavità uterina ed invade il miometrio. Sono frequenti metastasi intraddominali e retroperitoneali.

La neoplasia è costituita da due componenti: epiteliale e mesenchimale. Gli elementi epiteliali maligni sono abitualmente ghiandolari, raramente è presente una componente squamosa o indifferenziata. La componente ghiandolare può essere endometrioidica, sierosa, a cellule chiare. Gli elementi mesenchimali maligni possono essere riferibili a leiomioma, sarcoma indifferenziato, sarcoma dello stroma endometriale, spesso, ma non sempre, di alto grado.

Il decorso clinico dei carcinosarcomi è generalmente aggressivo con una prognosi infausta. Il pattern di diffusione è generalmente simile a quello del carcinoma endometriale di alto grado; lo stadio clinico è lo stesso utilizzato per l'adenocarcinoma dell'endometrio. L'unico fattore prognostico certo è lo stadio del tumore; alcuni AA hanno trovato che le caratteristiche della componente epiteliale come ad esempio l'alto grado, la variante sierosa o a piccole cellule sono associate a prognosi peggiore mentre le caratteristiche istologiche della componente mesenchimale non avrebbero implicazioni prognostiche.

La biologia del tumore è molto più vicina a quella del carcinoma endometriale di alto grado piuttosto che ai sarcomi uterini: il carcinosarcoma diffonde in primo luogo per via linfatica, mentre il sarcoma uterino comunemente diffonde per la via ematogena. Studi dettagliati hanno dimostrato che i foci metastatici e i foci di invasione degli spazi vascolari sono comunemente carcinosarcomatosi con rari elementi sarcomatosi puri.

## Classificazione

Recentemente, la *World Health Organization (WHO)* e la *International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP)*, hanno proposto una classificazione delle neoplasie non epiteliali dell'utero: tumori ad origine dal muscolo liscio distinti in benigni (leiomiomi), ad incerto potenziale maligno (borderline), maligni (leiomiosarcomi); tumori ad origine dallo stroma endometriale (nodulo stromale), sarcoma stromale (*low-grade LGSS and high-grade HGSS*); tumori misti epiteliali-non epiteliali (tumori maligni misti del mesoderma).

## Fattori prognostici

Tradizionalmente, sono considerati fattori prognostici, lo stadio, il grado istologico, l'invasione degli spazi vascolari, il volume del tumore, l'età della paziente, l'indice mitotico, la necrosi intratumorale e la ploidia del DNA.

Lo stadio del tumore è il più importante fattore prognostico per tutti i tipi istologici, con una sopravvivenza a cinque anni tra il 50-55% per lo stadio I e 8-12% per gli stadii II-IV.

Nel corso dell'ultima decade alcuni studi hanno valutato la relazione tra la positività dei recettori per gli estrogeni (ER), progesterone (PR), la espressione della p53 e ki-67 come fattori prognostici nel leiomiosarcoma. Sebbene la relazione tra recettori per gli steroidi e crescita tumorale è nota per il tumore della mammella e per il carcinoma endometriale, per i sarcomi rimane ancora da spiegare tale correlazione. La comprensione di ciò potrebbe spiegare la dinamica della crescita sarcomatosa, l'impatto prognostico ed il possibile utilizzo della terapia ormonale in questo tipo di tumori. Non sono inoltre conosciuti i fattori che inducono la trasformazione delle cellule muscolari lisce a leiomiosarcoma, sebbene gli steroidi ovarici possono avere un ruolo in questo processo. Gli studi pubblicati sono pochi, le casistiche limitate ed i risultati controversi.

Zhai e coll. hanno evidenziato una iperespressione dei recettori per ER e PR nel 57% dei casi di leiomiosarcomi; Bodner et al. hanno trovato positività per ER e PR rispettivamente nel 57 e 43% dei casi.

Uchida et al. riportano una risposta al medrossiprogesterone in una paziente con LMS metastatico. Comunque, altri AA hanno trovato che solo una paziente su 28, risponde al megestrolo acetato e tamoxifene.

Alcuni AA hanno studiato i recettori per gli estrogeni e per il progesterone in rapporto allo stadio e al grado della malattia non evidenziando alcuna correlazione tra questi parametri. Altri AA hanno proposto che la sopravvivenza non è correlata alla positività per ER e PR.

Tra i fattori biologici studiati, la p53, fosfoproteina nucleare, fattore di trascrizione con effetti negativi sulla proliferazione cellulare, è coinvolta, quando perde la sua funzione, nella maggior parte dei tumori umani. La overespressione e mutazione del gene oncosoppressore p53 con perdita della funzione è presente nei LMS. Blom ha suggerito che l'overespressione della p53 ha significato prognostico in termini di sopravvivenza libera da malattia.

La proliferazione cellulare associata all'antigene ki-67 è stata trovata in tutte le fasi del ciclo cellulare tranne che nella fase G0, pertanto la frazione di crescita tumorale, in alcuni casi, può essere quantizzata misurando la ki-67. Alcuni studi relativi alla determinazione del ki-67 hanno evidenziato che la overespressione dell'antigene è correlata a cattiva prognosi.

## Materiali e metodi

Nel periodo 2004 - 2007, 7 pazienti con tumore mesenchimale dell'utero, (3 leiomiosarcomi, 4 carcinosarcomi), sono state sottoposte ad intervento chirurgico presso la UOC Di Ginecologia dell'Ospedale S. Andrea nel periodo 2004-2007.

L'età media delle pazienti era di 55.6 (42-67) per i leiomiosarcomi e 70.5 per i carcinosarcomi (66-75).

I tumori sono stati classificati secondo la stadiazione FIGO, mentre la diagnosi istologica era basata sulla classificazione WHO. Due casi di leiomiosarcoma furono classificati allo stadio I C, mentre il 3° caso allo stadio III; 2 casi di carcinosarcoma furono classificati allo stadio IC, 1 caso allo stadio I B ed il quarto caso allo stadio IIIB.

I sintomi prevalenti, nelle pazienti giunte alla nostra osservazione erano la metrorragia (4 pazienti) associata ad algie pelviche in 3 casi; due pazienti erano giunte al PS per ritenzione urinaria acuta ed una paziente era asintomatica ed operata per un mioma uterino a rapida crescita.

Tutte le pazienti, dopo gli esami di routine, sono state sottoposte isterectomia totale addominale ed ovarosalpingectomia bilaterale. In 3 pazienti è stata effettuata linfoadenectomia pelvica.

## Casi clinici

### Caso n. 1: aa 42

Nel 2004 intervento di quadrantectomia e linfadenectomia ascellare per carcinoma infiltrante della mammella destra pT1c (multifocale) pN0 (0/22) pMx stadio I, G2. ER 19%; PR 45%; P53 45%; ErbB2 +++

Dal giugno 2004 chemioterapia secondo lo schema: Fluorouracile 1100 mg ev; Epirubicina 135 mg ev; Ciclofosfamide 1100 mg ev. Da ottobre 2004: Ormonoterapia: Decapeptil - Arimidex

Dicembre – febbraio 2004 Radioterapia

In menopausa farmacologica dal novembre 2004. Regolare follow-up per carcinoma della mammella, che comprendeva tra l'altro ecografia pelvica che aveva fatto diagnosi di miomi multipli dell'utero.

L'ultimo controllo ecografico pelvico, eseguito nel giugno 2006, evidenziava un "mioma uterino a rapida crescita". Per tale motivo, la pz, veniva sottoposta nel settembre 2006 a laparoisterectomia totale con ovarsalpingectomia bilaterale. L'esame istologico ha dato il seguente esito: Leiomiomasarcoma di tipo pleiomorfo con estese aree di emorragia e necrosi. Annessi esenti da alterazioni istologiche di rilievo. pT1c sec ajcc.

### Caso n. 2: aa 58

Paziente in menopausa fisiologica dall'età di 50aa.

Nel corso di un normale controllo ginecologico veniva fatta diagnosi di fibroma uterino e richiesta ecografia pelvica che evidenziava una formazione prevalentemente iperecogena di circa 13 cm da riferire in prima ipotesi a "mioma uterino".

Eseguita quindi TC addome-pelvi: presenza di voluminosa formazione solida rotondeggiante (cm 12x12.7) in sede pelvica con densità dei tessuti molli, con due grosse calcificazioni. La formazione si presenta con un'area centrale più ipodensa, la parte periferica è lievemente e diffusamente disomogenea. Il reperto descritto è riferibile in prima ipotesi ad un fibroma dell'utero, parzialmente calcificato. Tra addome inferiore e scavo pelvico si evidenzia inoltre una formazione solida rotondeggiante (121-114 mm) ipoecogena, disomogenea, con area centrale a più intensa ecogenicità riferibile a fibroma uterino.

Per una migliore definizione della patologia veniva eseguito esame RMN che evidenziava l'utero notevolmente aumentato di volume (DL 12.3, DT 11.6, DAP 10.9 cm) a struttura disomogenea con lacune fluide nel contesto. Non identificabile la cavità endometriale. Presenza di due miomi sottosierosi in corrispondenza del fondo e della parete anteriore (cm 4-6), ipointensi come per componenti calcifica.

Rx torace: nei limiti della norma.

Laparoisterectomia con OSB per voluminosa formazione pelvica risultata all'esame istologico "Leiomiomasar-

ma pleiomorfo dell'utero infiltrante a tutto spessore il miometrio. Sono presenti aree di necrosi ed immagini di invasione vascolare. L'indice mitotico è maggiore di 10MF/10HPF. Annessi esenti da alterazioni di rilievo. pT1c pNx pMx".

TC total body: negativa (2 linfonodi del diametro di 1 cm iliaca sinistra). Tiroide di dimensioni aumentate, sede di numerose formazioni nodulari ipodense in un quadro compatibile con gozzo.

La paziente veniva successivamente sottoposta a ciclo di radioterapia per una dose complessiva di 4500 cGy sulla pelvi e 6600 cGy sulla sede iniziale della malattia.

Follow-up negativo sino all'aprile 2007 quando la paziente eseguiva *restaging* mediante TAC/PET con FDG che evidenziava lesioni ripetitive in entrambi i campi polmonari e nell'ala iliaca di destra, in prossimità dell'articolazione sacro-iliaca. Altra area di intensa captazione a livello della tiroide (lesione neoplastica? Adenoma tiroideo?). Risulta utile approfondimento diagnostico mediante esame ecografico, controllo agobiottico e dosaggio ormoni tiroidei.

Rx colonna vertebrale: Osteoporosi diffusa. Fenomeni degenerativi vascolari discali. Sclerosi della porzione inferiore dell'ala sacrale sinistra sul versante della sincondrosi sacro-iliaca.

### Caso n. 3: aa 68

Paziente di anni aa 68, in menopausa dall'età di 48 anni, che giunge al PS per ripetuti episodi febbrili, senso di peso a livello perineale e dalla giornata odierna, ematuria e pollachiuria. La paziente aveva già eseguito un esame TC spirale addome-pelvi con contrasto che deponeva per voluminosa massa complex (13x14 cm) a livello dello scavo pelvico, a margini irregolari, con piccole calcificazioni ed aree colliquative, indistinguibile da utero ed ovaie. Marcatissima ipoplasia (o ipogenicità) del rene sinistro con qualche formazione cistica. Modico aumento del rene destro. Regolare la funzione renale. Vasi iliaci e vescica spostati, ma non infiltrati. Non apparente interessamento dell'urettere destro; non idronefrosi. Non tumefazioni linfonodali né versamenti liberi peritoneali. Si esegue visita ginecologica che obiettiva voluminosa tumefazione, di consistenza dura, che occupa l'intera pelvi.

Si richiede videat urologico, che presa visione della TC ed esclusi idronefrosi, interessamento del rene destro consigliano esame cistoscopico e ricovero della paziente in ginecologia.

RX Torace: Nella norma

Cistoscopia: l'esame endoscopico della vescica evidenzia una massa endovesicale sanguinante compatibile con infiltrazione neoplastica.

Laparotomia: pelvectomia anteriore e rimozione della massa in blocco con vescica, utero, ovaie.

Esame istologico: "Neoplasia dei tessuti molli con i caratteri immunofenotipici del leiomiomasarcoma (actina +, score 2) infiltrante a tutto spessore la parete della vescica. L'in-

dagine immunoistochimica ha messo in evidenza la negatività delle cellule neoplastiche per c-kit e per EGFR ed un indice di proliferazione, valutato mediante MIB 1 (ki-67) pari al 90% circa. La neoplasia presenta necrosi per una estensione inferiore al 50% (score 2) ed un indice mitotico superiore a 20MF/10HPF (score 3). pT2b pNx pMx Stadio III Grade III sec FNCLCC 1986

Rx Torace: in campo medio sinistro sembra apprezzarsi una immagine nodulare centimetrica che necessita di controllo TC, Decorso postoperatorio regolare. Nel settembre 2006, la paziente viene inviata a consulenza oncologica. Si programma terapia adiuvante chemioterapia; la paziente è deceduta dopo il primo ciclo.

*Caso n. 4: aa 66*

Algie pelviche - metrorragia

Laparostereotomia con OSB e linfadenectomia pelvica

EI: carcinosarcoma pT1 B1 G3

Quale terapia adiuvante postoperatoria, veniva eseguito ciclo di radioterapia

Follow-up negativo sino al novembre 2005 quando un esame TAC evidenziava la presenza di numerose formazioni nodulari solide a margini policiclici e struttura disomogenea (la più grande in sede sottoepatica del diametro massimo di 136 mm ); si associa versamento ascitico addomino-pelvico in un quadro di carcinosi peritoneale.

Fegato aumentato di dimensioni.

Torace: addensamento e retrazione dei territori lobari inferiori bilateralmente con oblitterazione dei seni costofrenici. La paziente si ricoverava per stato subocclusivo intestinale.

In considerazione dell'estensione di malattia e delle condizioni scadute della paziente, si riteneva opportuno, previa consulenza oncologica, eseguire solo una terapia medica di supporto.

*Caso n. 5: aa 53*

Paziente di aa 73, in menopausa fisiologica dall'età di 53 aa.

Nel 1999 Resezione anteriore del retto per Adenocarcinoma stenotico del retto pT2pN0 pM0 G2 stadio II

Regolare follow-up.

Nell'Agosto 2006: metrorragia ed algie pelviche. Per tale motivo, si recava in PS dove veniva eseguita ecografia pelvica deponente per marcato ispessimento degli echi endometriali, dello spessore massimo di 3.2 mm. Veniva successivamente eseguito raschiamento biotico della cavità uterina.

Esame istologico: Coaguli ematici e materiale fibrinonecrotico inglobanti esegui lembi di endometrio ipotrofico.

Nel settembre 2006, per il persistere della sintomatologia, la paziente esegue nuovo controllo ecografico che evidenzia che evidenzia un utero con i seguenti diametri: DL

79, DAP 43 DT 55. In corrispondenza dell'endometrio a livello corpo-fundico si osserva una struttura solida-ipe-recogena, vascolarizzata, delle dimensioni di 48.9x48.7x39. Si consiglia pertanto nuovo videat ginecologico e le viene consigliato ricovero per ulteriori accertamenti e per la terapia del caso.

RX torace: nella norma

Rilaparotomia: isterectomia totale con OSB.

EI: neoformazione con i caratteri del tumore mesodermico (carcinosarcoma) infiltrante più della metà del miometrio. La neoplasia giunge in prossimità della sierosa senza infiltrarla. Si osservano numerosi emboli vascolari (V1). Parametri indenni. Annessi: scleroatrofici.

PT1c pN0 pMx

Ricovero in oncologia per inizio chemioterapia secondo lo schema Carboplatino-taxolo (giorni 1, ogni 21 giorni, per 6 cicli). Venivano eseguiti 2 cicli con carboplatino e taxolo ed un terzo ciclo con solo carboplatino a dosaggio ridotto per tossicità.

Nel marzo 2007 veniva eseguita TC total body per ristudiare la malattia e valutare la risposta alla terapia: L'esame evidenziava lesioni nodulari secondarie a livello polmonare; formazione nodulare (26 mm) al di sotto della cicatrice laparotomica.

In considerazione della ripresa della malattia, si cambiava strategia terapeutica: Farmorubicina settimanale (45 mg ogni 7 giorni - 7/5, 14/5, 22/5, 6/6). Nel giugno 2007 rinvia un ciclo di chemioterapia per eritema mani e piedi.

TC total body di rivalutazione: Non si apprezzano i noduli segnalati al precedente esame TC tranne una piccola formazione nodulare in apice polmonare destro. Riduzione volumetrica (20 mm) della neoformazione parete addominale.

In considerazione della riduzione della malattia superiore al 50%, si decide di proseguire la chemioterapia secondo lo stesso schema.

*Caso n. 6: aa 76*

La paziente giunge al PS per ritenzione urinaria acuta, algie pelviche, perdite ematiche genitali, stato anemico moderato-grave, leucocitosi, piastrinosi.

Viene eseguita ecografia addome superiore-inferiore. L'ecografia addominale evidenziava globo vescicole, reni in sede, conservato rapporto cortico-midollare, vie escretrici non dilatate. La paziente veniva ricoverata in ambiente urologico. Successivamente si richiedeva videat ginecologico. L'esplorazione vaginale fa evidenziare abbondante tessuto neoplastico in vagina ed in espulsione dall'utero; si invia tale materiale ad esame istologico.

Si eseguiva inoltre ecografia pelvica che evidenziava una voluminosa formazione solida, disomogenea, riccamente vascolarizzata di 120x105 che occupa tutta la pelvi inglobando l'utero. Marcato ispessimento echi endometriali.

Esame istologico: materiale necrotico emorragico ed es-

sudatizio ampiamente vascolarizzato. Frustoli di tessuto neoplastico riferibile a neoplasia stromale indifferenziata con elevato indice mitotico valutato con ki-67.

RMN addome inferiore: Voluminosa lesione espansiva in sede pelvica mediana le cui dimensioni sono di 16x10x9 cm, intensamente vascolarizzata al gadolinio e.v. La neoformazione è delimitata da un orletto periferico di tipo pseudocapsula, ingloba l'utero e caudalmente interessa la vagina; lateralmente giunge in prossimità della parete pelvica da cui è separata da un sottile piano di clivaggio adiposo; la vescica appare compressa e dislocata anteriormente ed il retto appare depiazzato posteriormente, apparentemente non infiltrato. Presenza di grossolane linfadenopatie in sede ipogastrica bilateralmente delle dimensioni di 4.7 cm a destra e 3 cm a sinistra.

Laparoisterectomia totale con OSB. Asportazione dei linfonodi bulky e di noduli neoplastici su anse intestinali e peritoneo parietale.

Esame istologico: Neoformazione con i caratteri istologici ed immunohistochimici (Vimentina +, Citocheratina +) del carcinosarcoma o tumore mesodermico maligno misto.

La neoplasia infiltra la parete dell'utero a tutto spessore, senza perforarla, il paracolpo di destra, la cervice uterina ed il fornice vaginale di sinistra (T3b). Numerose embolizzazioni neoplastiche (V1). Linfonodi sede di ripetizione neoplastica. Ripetizione neoplastica in tutte le formazioni nodulari asportate.

Tumore mesodermico maligno misto pT3b pNx pMx stadio IVB sec. FIGO.

Il decorso postoperatorio è stato complicato da infezione della sutura. La paziente viene dimessa. Nuovo ricovero dopo una settimana per peggioramento delle condizioni generali. Si obietta una ripresa della malattia e la paziente decede dopo venti giorni.

#### *Caso n. 7: aa 75*

Nel maggio 2007, episodio metrorragico per cui la paziente si reca in PS dove veniva eseguita ecografia pelvica deponente per utero di volume aumentato; cavità uterina occupata da neoformazione ipoecogena disomogenea che infiltra il miometrio e si estende sino alla cervice.

Laparoisterectomia radicale Piver II con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica.

Esame istologico: Carcinosarcoma infiltrante la parete dell'utero fino alla metà esterna del miometrio. Sierosa indenne. Canale cervicale esente da infiltrazione neoplastica. Parametri destro e sinistro, indenni. Annessi scleroatrofici. Linfonodi esenti da infiltrazione neoplastica. PT1c pN0/4 Mx G3 stadio IC se. FIGO.

Decorso postoperatorio regolare ad eccezione di sieroma infetto della sutura.

TC addome-pelvi-torace-collo-cerebrale: area ipodensa con edema lesionale sottocorticale sinistro da controllare con esame RMN.

Torace: Presenza di numerosi linfonodi iperdensi senza ilo adiposo a livello ascellare bilateralmente, del diametro di 1.5 cm.

Addome: esiti di infarto renale destro. Esiti di isteroannessiectomia.

Scintigrafia ossea: l'indagine non ha evidenziato aree di alterata fissazione del tracciante di sicuro significato patologico.

Ricovero per trattamento chemioterapico

Giunge in PS per sintomatologia caratterizzata da astenia marcata e ipercreatininemia (8.9 mg/dl) per cui si ricovera in nefrologia. Viene dimessa con creatinina pari a 2.9 e con il consiglio, per i sanitari curanti, di modificare lo schema chemioterapico eliminando il CDDP ed i suoi derivati. Pertanto, in considerazione dell'età della paziente, della comorbidità, della malattia (adiuvante RT=0), del fatto che, pur escludendo i platinanti dal regime di trattamento, la paziente dovrebbe fare terapia con IFO che viene escreta per via renale e vescicale, si decide per un follow-up stretto e per chemioterapia solo in caso di recidiva della malattia.

Visita di controllo ambulatoriale

Ripete in ottobre TC senza mezzo di contrasto del torace, RMN cerebrale e addome, Pap Test e markers tumorali (CEA, Ca 125).

## **Risultati**

Delle quattro pazienti con carcinosarcoma, due pazienti hanno ricevuto una terapia adiuvante, una la radioterapia e l'altra chemioterapia; una pz è stata seguita solo con follow-up ed è stata trattata con chemioterapia alla ripresa della malattia; una paziente è deceduta dopo 45 giorni dall'intervento per complicanze legate a rapida e aggressiva ripresa della malattia. Delle 3 pazienti con leiomiomasarcoma, 1 paziente è stata sottoposta a radioterapia, 2 a chemioterapia.

Delle tre pazienti affette da LMS, due pazienti sono attualmente in follow-up, una è deceduta dopo un solo ciclo di chemioterapia.

## **Discussione**

I sarcomi uterini comprendono in definitiva un gruppo eterogeneo di tumori rari che abitualmente hanno un comportamento aggressivo. Possono essere diagnosticati preoperatoriamente con l'isteroscopia e biopsia endometriale o mediante il semplice raschiamento, oppure postoperatoriamente su esame istologico dopo intervento di isterectomia o miomectomia. Il leiomiomasarcoma raramente è diagnosticato preoperatoriamente; anche la PET non permette di differenziare tumori benigni vs tumori maligni del muscolo liscio. La biopsia endometriale permette la iden-

tificazione delle lesioni sottomucose e pertanto può diagnosticare circa 1/3 dei leiomiiosarcomi, 2/3 dei sarcomi dello stroma endometriale e la metà o più dei carcinosarcomi. Inoltre, questo esame preoperatorio, spesso consente la sola identificazione della componente epiteliale del carcinosarcoma, mentre la natura mista di queste neoplasie emerge solo all'esame istologico definitivo dell'utero dopo isterectomia.

L'isterectomia totale addominale con ovarosalpingectomia bilaterale è il trattamento chirurgico standard dei sarcomi uterini. La linfoadenectomia pelvica e paraortica è indicata soprattutto per i carcinosarcomi ma non per i leiomiiosarcomi e per il sarcoma endometriale indifferenziato.

La radioterapia pelvica adiuvante sembra migliorare il controllo locale della malattia senza un significativo impatto sulla sopravvivenza globale. Ci sono piccole evidenze in letteratura che sostengono l'uso della chemioterapia adiuvante per alcuni sarcomi uterini tranne che per i carcinosarcomi. Comunque, i sarcomi uterini hanno una marcata tendenza a recidivare a distanza per cui l'impiego della chemioterapia adiuvante può avere un certo significato tenendo anche conto del fatto che, recenti studi sull'utilizzo della chemioterapia adiuvante nei sarcomi dei tessuti molli sono giunti a conclusioni promettenti. Le pazienti con sarcomi uterini dovrebbero essere trattati entro ben definiti, randomizzati trials clinici che sono difficili da condurre a causa della rarità della malattia.

Per quanto riguarda i farmaci utilizzati, è stato trovato che la combinazione di Ifosfamide e Doxorubicina dà gli stessi risultati sia nei sarcomi uterini che nei sarcomi dei tessuti molli in altre sedi. Nelle pazienti con leiomiiosarcoma o con sarcoma scarsamente differenziato stadio I-II, con *performance status* buono, dovrebbe essere utilizzata una antraciclina associata ad ifosfamide per almeno quattro cicli; nelle pazienti con carcinosarcoma dovrebbe essere utilizzato un regime combinato contenente CDDP + ifosfamide, ± antracicline in dosi adeguate per almeno quattro cicli. È indispensabile un monitoraggio accurato della crasi ematica per l'alto rischio di mielotossicità severa e spesso è necessario un supporto con fattori stimolanti i granulociti.

I dati in letteratura relativi all'impiego di una terapia

ormonale adiuvante nei sarcomi dello stroma endometriale sono pochi, basati su un numero veramente piccolo di pazienti ed in particolare non ci sono studi di fase III che supportano l'utilizzo di questa terapia. Schwartz e coll. hanno suggerito l'utilizzo di progestinici (ad esempio megestrolo acetato, alla dose di 160 mg/die) almeno per 24 mesi nelle pazienti con resezione completa di un sarcoma endometriale stromale di basso grado.

Nelle pazienti con malattia avanzata, dovrebbe essere utilizzato un regime combinato con antracicline + ifosfamide per il leiomiiosarcoma e per il sarcoma scarsamente differenziato; per il carcinosarcoma dovrebbe essere impiegata una polichemioterapia che utilizza CDDP + ifosfamide, ± antracicline. La radioterapia pelvica sequenziale deve essere considerata per le pazienti con malattia localizzata alla pelvi. Un successivo intervento chirurgico può essere necessario nelle pazienti con metastasi polmonare senza diffusione extratoracica o con metastasi cerebrale unica.

La radioterapia può essere utilizzata come trattamento palliativo per le metastasi ossee o cerebrali.

Le pazienti con sarcoma stromale con diffusione extrauterina della malattia, dovrebbero essere sottoposte a chirurgia di debulking con asportazione della maggior parte di tumore possibile e successivamente trattate con terapia ormonale adiuvante (megestrolo acetato 160 mg/die), possibilmente sulla base della conoscenza dello stato dei recettori e fino alla progressione della malattia o alla tossicità legata al farmaco stesso. La chemioterapia dovrebbe essere riservata alle pazienti con tumore non ormono responsive.

La terapia delle ricorrenze dovrebbe essere individualizzata, e spesso richiede l'integrazione di differenti modalità terapeutiche. Non ci sono a tutt'oggi opzioni terapeutiche curative per la recidiva, ove si eccettui la chirurgia per il trattamento delle metastasi isolate del polmone e la terapia ormonale associata o meno a debulking chirurgico per la forma ricorrente del sarcoma endometriale stromale.

La scelta terapeutica, deve valutare i limitati effetti benefici delle terapie anticancro, i loro effetti collaterali e l'impatto sulla qualità di vita; pertanto, spesso, specialmente in donne anziane o in donne con *performance status* compromesso, la terapia diventa solo una procedura palliativa volta a controllare i sintomi della malattia.

## Bibliografia

1. Harlow B, Weiss N, Loflon S: The epidemiology of sarcomas of the uterus. *JNCI* 76:399, 1986.
2. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR: Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Oncology Hematology* 93:204-208, 2004.
3. Platz C, Benda J: Female genital tract cancer. *Cancer* 75:270-294, 1995.
4. Salazar OM, Dunne ME: The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:889, 1980.
5. Gadducci A, Landoni F, Sartori E: Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 62:25, 1996.
6. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F: Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 63:247, 1996.
7. Gadducci A, Sartori E, Landoni F: Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol* 67:70, 1997.
8. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovskiy A: Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*

- 100:561, 2006
9. Piver MS, Rutledge FN, Copeland R, Webster K, Blumenson L, Suh O: Uterine endolymphatic stromal myositis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 64:173, 1984.
  10. Oliva E, Clement P, Young RH: F: Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 7:257, 2000.
  11. Moinfar F, Azod M, Tavassoli FA: Uterine sarcomas. *Pathology* 39 (1): 55, 2007.
  12. Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler JR: A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 52:56, 1994.
  13. Olah KS, Dunn JA, Gee H: Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol* 99:590, 1992.
  14. Gadducci A, Sartori E, Landoni F: The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Taske Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 23:295, 2002.
  15. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, Giai M, De Grandis T: Tamoxifen and endometrial cancer: *Ann N Y Acad Sci* 734: 310, 1994.
  16. Wickerham LD, Fisher B, Wolmark N, Briant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD: Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 20:2758, 2002.
  17. ACOG Committee Opinion: Tamoxifene and uterine cancer. Number 336, June 2006.
  18. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC: Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecologic Oncology* 66: 233, 1997.
  19. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85: 304, 1995.
  20. Juneia M, Jose R, Kekre AN, Viswaratan F, Seshadri L: Tamoxifen induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 76:279, 2002.
  21. Varras M, Polyzos D, Akrivis CH: Effects of tamoxifen on the human genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 24:258, 2003.
  22. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML: High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11:485, 1993.
  23. Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR: Comparison of uterine malignancies that developed during and following tamoxifene therapy. *Gynecologic Oncology* 101: 322-326, 2006.
  24. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ: Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecologic Oncology* 55: 164, 1994.
  25. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM: Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86: 527, 1994.
  26. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371, 1998.
  27. Chalas E, Costantino JP, Wickerham DL: Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol* 192:1230, 2005.
  28. Prasad M, Wang H, Douglas W, Barakat R, Ellenson LH: Molecular genetic characterization of tamoxifen-associated endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 96: 25, 2005.
  29. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L: The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 88 (4): 814, 2000.
  30. Acharya S, Hensley ML, Montag AC, Fleming GF: Rare uterine cancers. Review. *Lancet Oncology* 6:961-971, 2005.
  31. Yildirim Y, Inal MM, Sancı M, Yildirim YK, Mit T, Polat M, Tinar S: development of uterine sarcoma after tamoxifene treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 15:1239, 2005.
  32. McCluggage WG, Abdulkader M, Price JH: Uterine carcinosarcomas in patients receiving tamoxifen. A report of 19 cases. *Int J Gynecol Cancer* 10:280, 2000.
  33. Stearns V, Gelmann EP: Does tamoxifen cause cancer in humans? *J Clin Oncol* 16:779, 1999.
  34. Martin EA, Brown K, Gaskell M: Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator spectrometry. *Cancer Res* 63:8461, 2003
  35. Giorda G, Franceschi I, Crivellari D: Determination of tamoxifen and its metabolites in the endometrial tissue of long-term treated women. *Eur J Cancer* 36:88, 2000
  36. Leibsonn D, D'Ablaing G, Mishrill DR, Slnert JB: Leiomyosarcomi in a series of hysterectomy performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162:968, 1990
  37. Di Saia PJ, Creasman WT: Sarcoma dell'utero. In: *Oncologia Ginecologica Clinica* pag. 181, Sesta Edizione, CIC Edizioni Internazionali, Roma 2003
  38. Sherman ME, Deversa SS: Analysis of radical differences in incidence, survival and mortality for malignant tumours of the uterine corpus. *Cancer* 98:176, 2003
  39. Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA: Leiomyosarcoma of the uterus: *Cancer* 29:1512, 1972.
  40. Zaloudek C, Hendrickson MR: Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, edit. *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag, Inc, pag. 561, 2002.
  41. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Orii A, Nikaido T, Konishi I: Expression of steroid receptors, Ki-67 and p53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol* 18 (1):2028, 1999.
  42. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, Iyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlaly S, Bengisu E, Berkam S: The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcoma: a clinicopathologic study. *Gynecologic Oncology* 99: 36-42, 2005.
  43. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czewenka C, Leodolter S, Mayerhofer K: Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 92:729-732, 2003.
  44. Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, Olshen AB, Aghajanian C, Sabbatini P, Dupont J, Hensley M, Sonoda Y, Barakat R, Anderson S: Tissue Microarray Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesterone and Androgen Receptors in Uterine Leiomyomata and Leiomyosarcoma. *Cancer* 101 (6):1455-1462, 2004.
  45. Kitaoka Y, Kitawaki J, Koshiba H, Inoue S, Ishihara H, Teramoto M: Aromatase cytochrome P450 and estrogen and progesterone receptors expression in uterine sarcomas: correlation with clinical parameters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 88:183-189, 2004.
  46. Poncelet C, Walker F, Madelenat P: Expression of CD44 standard and isoform V3 and V6 in uterine smooth muscle tumors: A possible diagnostic tool for the diagnosis of leiomyosarcoma. *Hann Pathol* 32:1190, 2001.
  47. Klein WM, Kurman RJ: Lack of expression of c-kit protein (CD117) in mesenchymal tumors of the uterus and ovary. *Int J Gynecol Pathol* 22:181, 2003
  48. Nakayama M, Mitsuhashi T, Shimizu Y: Immunohistochemical evaluation of KIT expression in sarcomas of the gynecologic region. *Int J Gynecol Pathol* 25:70, 2006.

49. Sandberg AA: Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Leiomyosarcomas. *Cancer Genet Cytogen* 161:1, 2005.
50. Packenham JP, du Manoir S, Schock E, Risinger JI, Dixon D, Denz DN: Analysis of genetic alterations in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas by comparative genomic hybridization. *Mol Carcinog* 19:273, 1997.
51. Esposito NN, Hunt JL, Hukker A, Jones MW: Analysis of allele loss as an adjuvant tool in evaluation of malignancy in uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 30:97, 2006.
52. Quade BJ: Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyoma and other smooth muscle lesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2:38, 1988.
53. Quade BJ, Wung TY, Sornburger K: Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosome Cancer* 40:97, 2005.
54. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D: Uterine leiomyosarcoma and endometrial stroma sarcoma: Lymph node metastases and sites of recurrences. *Gynecol Oncol* 50:105, 1993.
55. Sleijfer S, Seynaeve C, Jaap V: Gynecological sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 19 (5): 492-496, 2007.
56. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP, McCaffery RM, Frick HC: Uterine sarcomas: a clinicopathologic study, 1965-1981. *Gynecol Oncol* 18:299, 1984.
57. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J: The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 34:797, 1995.
58. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG: Prognostic factors in early stage of uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 71(Suppl 4): 1702, 1993.
59. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhommè C, Haie-Meder C, Duvillard P: Analysis of Clinicopathologic Prognostic Factors for 157 Uterine Sarcomas and Evaluation of a Grading Score Validated for Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 88:1425, 2000.
60. Denschlag D, Masoud I, Stanimir G, Gilbert L: Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *EJSO* 33:91, 2007.
61. Cho YL, Bae S, Koo MS: Array comparative genomic hybridization analysis of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 99:545, 2005.
62. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR: The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinically challenge. *Critical review in Oncology Hematology* 2007 (in press).
63. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian JD Jr, Lomg HJ, Cha S: Endometrial stromal sarcoma: Review of the Mayo Clinic Experience, 1945-1980. *Gynecol Oncol* 35:8, 1989.
64. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR: Primary uterine endometrial stromal neoplasm. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 14:415, 1990.
65. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P: CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasm. *Hystopathology* 39:373, 2001.
66. Nucci MR, O'Connell JT, Hoetner PC: Caldesmon effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 25:455, 2001.
67. Moinfair F, Gogg-Kamerer M, Sommersacher A: Endometrial stromal sarcomas frequently express epidermal growth factor receptor (EGFR, HER-1) potential basis for a new therapeutic approach. *Am J Surg Pathol* 29:485, 2005.
68. Amant F, Moreman P, Cadron J, Hagemeyer A, Vergote I, Debiec-Rychter M: Endometrial stromal sarcoma with a sole t(X:17) chromosome change: Report of a case and review of the literature. 38:459, 2003.
69. Nordal R, Kristensen G, Kaern J: The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy, grade, menopausal state and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 62:254, 1996.
70. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A: Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 81:160, 2001.
71. Hornick JL, Fletcher CDM: Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 117:188, 2002.
72. Geller MA, Argenta P, Bradley W, Dusenbery KE, Brooker D, Downs LS Jr, Judson PL, Carson LF, Boente MP: Treatment and recurrence pattern in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol Oncol* 95:632, 2004.
73. Hart WR, Yoonessi M: Endometrial stromatosis of the uterus. *Obstet Gynecol* 49:393, 1977.
74. Evans HL: Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 50:2170, 1982.
75. Gadducci A, Sartori E, Landini F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, Lissoni A, Losa G, Fanucchi A: Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 63:247, 1996.
76. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 1992 May;45(2):202-5.
77. Cluggage WG: Uterine carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *International Journal of Gynecological Cancer* 12 (6): 687-690, 2002.
78. Giuntoli RL, Bristow RE: Uterine leiomyosarcoma: present management. *Current Opinion in Oncology* 16 (4): 324-327, 2004.
79. Papadopoulos AJ, Kenney A: Solid malignant uterine tumors. *Current Obstetric and Gynecology* II: 296-301, 2001.
80. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhommè C, Haie-Meder C, Duvillard P: Analysis of Clinicopathologic Prognostic Factors for 157 Uterine Sarcomas and Evaluation of a Grading Score Validated for Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 88:1425-1431, 2000.