

Leiomiomasarcoma uterino: dalla clinica al trattamento chirurgico e radioterapico. Review

D. ROSELLI, M.L. FRUSCELLA, G. BRUNETTI, F. PERNIOLA, M. BONITO

RIASSUNTO: **Leiomiomasarcoma uterino: dalla clinica al trattamento chirurgico e radioterapico. Review.**

D. ROSELLI, M.L. FRUSCELLA, G. BRUNETTI,
F. PERNIOLA, M. BONITO

Scopo del nostro studio è stato quello di mettere in evidenza la rara incidenza di trasformazione sarcomatosa dei leiomiomi benigni dell'utero (tra lo 0.13-0.81%). I sarcomi dell'utero sono tumori relativamente rari di origine esodermica. Costituiscono il 2-6% dei tumori maligni uterini. Vi è un'aumentata incidenza di sarcomi dell'utero, di solito tumori misti maligni di origine mülleriana, dopo radioterapia alla pelvi per carcinoma della cervice o per una condizione benigna. Il rischio relativo di sviluppare un sarcoma dell'utero dopo radioterapia pelvica è stato valutato essere di 5.38, di solito entro 10-20 anni. I sarcomi sono, in genere, il gruppo più maligno dei tumori dell'utero e differiscono dal cancro endometriale per diagnosi, comportamento clinico, pattern di diffusione e trattamento.

KEY WORDS: Miomectomia, leiomiomasarcoma con < 5 MF/10 HPF, laparopistectomia, annessiectomia bilaterale, leiomioblastoma, radioterapia.
Myomectomy, leiomyosarcoma with < MF/10 HPF, laparoscopic hysterectomy, bilateral oophorectomy, leiomyoblastoma, radiotherapy.

SUMMARY: **Uterine leiomyosarcoma: from clinical medicine to surgical and radiotherapeutic treatment.**

D. ROSELLI, M.L. FRUSCELLA, G. BRUNETTI,
F. PERNIOLA, M. BONITO

The aim of our study has been that of pointing out the rare number of cases of transformation of the benign uterine leiomyoma in sarcoma (between 0.13 and 0.81%).

Uterine sarcoma is a relatively rare tumor of mesodermic origin. It represents the 2 to 6% of the malign tumors of the uterus. Often is secondary at radiotherapy of the pelvis for carcinoma of the cervix or for a benign condition. The relative risk to develop a sarcoma of the uterus after a pelvic radiotherapy has been evaluated to be 5.38 within 10 to 20 years.

Usually, sarcomas are the most malign group of uterine tumors and they differ from endometrial cancer, for diagnosis, clinical evidences, diffusion pattern, and treatment.

Introduzione

Le tre varianti istologiche più comuni di sarcoma dell'utero sono il sarcoma dello stroma endometriale, il leiomiomasarcoma e il tumore misto mülleriano maligno di tipo omologo ed eterologo.

Altri tipi meno comuni includono i sarcomi eterologhi puri, i sarcomi dei vasi sanguigni ed i linfosarcomi. Variazioni nell'incidenza relativa dei sarcomi dell'utero si osservano in diversi lavori pubblicati in relazione alla severità dei criteri impiegati per classificare i tumori del muscolo liscio e dello stroma endometriale come sarcomi. In generale, sia il leiomiomasarcoma che il tumore misto mülleriano maligno costituiscono circa il 40% dei tumori, seguiti dal sarcoma dello stroma endometriale (15%) e da altri sarcomi (5%), anche se il tumore misto mülleriano maligno

prevalge in studi più recenti.

L'età media per le donne con leiomiomasarcoma (43-53 anni) è un po' più bassa rispetto a quella per altri sarcomi, e le pazienti in premenopausa hanno una migliore possibilità di sopravvivenza. Questo tumore maligno non ha alcuna relazione con la parità, e l'incidenza di malattie associate non è alta come nel tumore misto mülleriano maligno e nell'adenocarcinoma endometriale. Tra le africane d'America si ha un'incidenza maggiore ed una prognosi più sfavorevole. Il dato anamnestico di precedente radioterapia pelvica può essere ottenuto in circa il 4% delle pazienti con leiomiomasarcoma. L'incidenza di trasformazione sarcomatosa nei leiomiomi benigni dell'utero è tra lo 0.13-0.81%. Sintomi presenti, che di solito sono di breve durata (media 6 mesi) e non sono specifici per la malattia, includono il sanguinamento vaginale, il dolore o senso di peso pelvico, e la consapevolezza di una massa addomino-pelvica. Il riscontro obiettivo principale è la presenza di una massa pelvica. La diagnosi dovrebbe essere sospettata se si verifica un rapido

aumento di volume dell'utero, specialmente in una donna in posmenopausa. Una biopsia endometriale, anche se non utile come in altri sarcomi, può consentire la diagnosi in un terzo dei casi in cui la lesione è sottomucosa. La sopravvivenza nei leiomiomasarcomi dell'utero varia dal 20 al 63% (media 47%). Il pattern di diffusione del tumore è al miometrio, ai vasi sanguigni e ai linfatici pelvici, alle strutture pelviche contigue, all'addome, e poi a distanza, molto spesso ai polmoni. Il numero di mitosi nel tumore sembra essere l'indicatore microscopico più affidabile di comportamento maligno. La maggior parte dei ricercatori conviene che tumori con meno di 5 MF/10 HPF di solito si comportano in modo benigno (sopravvivenza, 98%), mentre tumori con più di 10 MF/HPF sono francamente maligni con una prognosi sfavorevole (sopravvivenza 15%). I tumori con 5-10 MF/10 HPF sono meno prevedibili e molti daranno recidive o metastasi (sopravvivenza, 42%). Altri indicatori istologici di prognosi sfavorevole sono anaplasia marcata, necrosi ed invasione dei vasi sanguigni. Un tumore macroscopicamente visibile al momento dell'intervento chirurgico è anche un importante indicatore prognostico. Tumori con margini infiltranti o estensione oltre l'utero sono associati con una prognosi sfavorevole, mentre tumori che originano all'interno di un mioma o con margini aggressivi sono associati ad una sopravvivenza prolungata.

Esistono altre cinque varianti clinico-patologiche di leiomiomasarcoma che meritano un particolare commento. Queste sono la leiomiomatosi endovenosa, il leiomioma metastatizzante dell'utero, il leiomioblastoma, la leiomiomatosi metastatizzante peritoneale e il leiomiomasarcoma mixoide.

- *Leiomiomatosi endovenosa*: è caratterizzata dalla crescita di tessuto muscolare liscio istologicamente benigno, inizialmente nei collettori venosi all'interno del legamento largo e poi nelle vene uterine ed iliache. La crescita intravascolare prende la forma di gettoni visibili, vermiformi, che si estendono al di fuori di un utero miomatoso nel parametrio verso la parete pelvica e possono essere confusi con la miosi stromale endolinfatica. I sintomi sono correlati con i miomi dell'utero associati. La maggior parte delle pazienti si trova alla fine della quinta e all'inizio della sesta decade di vita. La prognosi è eccellente, anche quando il tumore è lasciato nei vasi pelvici. Possono comunque verificarsi delle recidive e sono stati riportati decessi per estensioni nella vena cava inferiore o per metastasi al cuore. Gli estrogeni possono stimolare la proliferazione di questi tumori intravascolari. Il trattamento dovrebbe consistere in isterectomia totale addominale e annessiectomia bilaterale, con la rimozione della maggior parte del tumore.

- *Leiomioma metastatizzante dell'utero*: è una rara condizione in cui un tumore del muscolo liscio dell'utero,

istologicamente benigno, si comporta in modo piuttosto maligno e produce metastasi benigne, di solito ai polmoni o ai linfonodi. Nella maggior parte non è dimostrabile leiomiomatosi endovenosa. I miomi metastatizzanti sono capaci di crescita in sedi distanti, mentre i tumori endovenosi si diffondono solo per estensione diretta all'interno dei vasi sanguigni. Evidenze sia sperimentali che cliniche suggeriscono che questi tumori siano stimolati dagli estrogeni. Perciò la rimozione della fonte di estrogeni, con castrazione o sospensione di estrogeni esogeni, o il trattamento con progestinici, tamoxifene, o un antagonista delle gonadotropine, ha un effetto favorevole. Il trattamento chirurgico dovrebbe consistere in isterectomia totale addominale e salpingo-ovariectomia bilaterale, come anche in resezione delle metastasi polmonari, se possibili.

- *Il leiomioblastoma*: include tumori della muscolatura liscia, chiamati leiomiomi epitelioidi a cellule chiare, e tumori plessiformi. Questo gruppo di tumori atipici del muscolo liscio si distingue per la prevalenza di cellule rotonde, piuttosto che di forma fusata, e per un pattern a cluster o cordonale. Queste lesioni dovrebbero essere considerate leiomiomasarcomi speciali di basso grado con meno di 5 MF/10 HPF ad una prognosi eccellente, come il caso da noi analizzato. Il trattamento standard dovrebbe essere l'isterectomia.

- *Leiomiomatosi disseminata peritoneale*: è una rara entità clinica caratterizzata da noduli di muscolatura liscia benigna disseminati in tutta la cavità peritoneale sulla superficie del peritoneo. Questa condizione, probabilmente, ha inizio come conseguenza della metaplasia di cellule staminali mesenchimali sotto-peritoneali a cellule muscolari lisce, fibroblasti, miofibroblasti, e cellule deciduali, sotto l'influenza di estrogeni e progesterone. La maggior parte dei casi riportati si è verificata in donne di 30-40 anni con una gravidanza in atto o recente o con una lunga storia di uso di contraccettivi orali. Le caratteristiche interessanti di questa malattia sono il suo aspetto microscopicamente maligno, l'istologia benigna ed il favorevole outcome clinico. La diagnosi intraoperatoria richiede l'esame delle sezioni congelate. Una chirurgia demolitiva, che include l'isterectomia totale addominale, l'annessiectomia bilaterale, l'omentectomia e l'escissione della maggior parte della malattia macroscopica, può essere indicata dopo gli anni riproduttivi. La rimozione della fonte dell'eccesso di estrogeni o il trattamento con progestinici o entrambi, risultano in regressione delle masse tumorali non resecate. Quasi tutte le pazienti hanno risposto bene alla terapia.

- *Leiomiomasarcoma mixoide*: è caratterizzato macroscopicamente da un aspetto gelatinoso e margini apparentemente circoscritti, ma microscopicamente, i tumori hanno uno stroma mixomatoso ed invadono estesamente il tessuto adiacente ed i vasi sanguigni.

L'indice mitotico è basso (0-2 MF/10 HPF) e nasconde il comportamento aggressivo e la prognosi sfavorevole. L'escissione chirurgica con isterectomia è il trattamento di sostegno. L'indice mitotico basso e l'abbondanza di tessuto mixomatoso intracellulare suggeriscono che questi tumori non sarebbero responsivi alla radioterapia o alla chemioterapia.

Le recidive si sviluppano in più della metà dei casi di sarcoma dell'utero, anche quando la malattia è apparentemente localizzata al momento del trattamento. Almeno il 50% delle recidive si verifica al di fuori della pelvi: isolati fallimenti pelvici rendono conto di meno del 10% delle recidive. Le sedi più comuni di recidiva sono l'addome ed il polmone. Questi dati enfatizzano che la limitazione maggiore alla guarigione dei sarcomi dell'utero è la diffusione a distanza.

Sulla base di questo tipo di evidenze, il trattamento della maggior parte dei sarcomi dell'utero allo stadio I e II dovrebbe includere l'isterectomia, la salpingo-ovariectomia bilaterale e il trattamento dei linfatici pelvici con irradiazione o chirurgia. Dovrebbe anche essere preso in seria considerazione l'uso della chemioterapia adiuvante per diminuire l'incidenza di metastasi a distanza. I sarcomi dell'utero allo stadio III sono probabilmente trattati meglio con un approccio aggressivo di chirurgia, radioterapia e chemioterapia combinate. La malattia allo stadio IV deve essere trattata con chemioterapia combinata.

Il primo passo nel trattamento del sarcoma uterino precoce quindi dovrebbe essere la laparotomia esplorativa, dal momento che una chirurgia demolitiva è l'aspetto più importante nel trattamento, e che la conoscenza dell'estensione e della diffusione della malattia è importante per l'ulteriore trattamento, non si dovrebbe anticipare o rinviare l'intervento chirurgico per usare prima radioterapia o chemioterapia. Al momento dell'intervento chirurgico, la cavità peritoneale dovrebbe essere esplorata attentamente ed una speciale attenzione dovrebbe essere prestata ai linfonodi pelvici e paraortici, come nel caso da noi preso in esame. L'isterectomia totale addominale è la procedura standard; anche l'annessiectomia bilaterale dovrebbe essere eseguita in tutte le pazienti, tranne che nelle donne in premenopausa con leiomiomasarcoma. In base ai riscontri chirurgici ed anatomo-patologici può essere programmata più razionalmente una radioterapia o una chemioterapia addizionale. Raramente, una paziente può essere guarita con l'escissione di una metastasi polmonare isolata. La maggior parte degli studi ha riscontrato che la radioterapia adiuvante pre o post-operatoria è utile nel ridurre le recidive pelviche e con ciò nel migliorare la qualità di vita delle pazienti con sarcoma dello stroma endometriale e tumore misto miulleriano maligno localizzato, ma non con

leiomiomasarcoma. Così la radioterapia sembra avere un ruolo insieme alla chirurgia nel trattamento combinato di tumori mulleriani maligni misti e di sarcomi stromali dell'endometrio confinati alla pelvi, aumentando l'intervallo libero dalla progressione della malattia pelvica, con ciò aumentando probabilmente di qualche grado la sopravvivenza complessiva. È aumentato l'interesse per il ruolo della chemioterapia nel trattamento della malattia metastatica, come anche nel trattamento adiuvante di sarcomi uterini localizzati. È stato riscontrato che molti chemioterapici sono attivi nei sarcomi, inclusi vincristina, actino-micina D, ciclofosfamide, doxorubicina, cisplatino e ifofosfamide. La doxorubicina sembra essere l'agente singolo più attivo nel leiomiomasarcoma, produce una frequenza di risposta del 25%. Anche l'ifofosfamide ha qualche attività. Al contrario, cisplatino ed ifofosfamide hanno dimostrato una chiara attività in tumori miulleriani maligni misti, con frequenze di risposta del 18-42% e 32% rispettivamente. La doxorubicina ha dimostrato una frequenza di risposta nel tumore misto miulleriano maligno minore del 10%.

Caso clinico

Nel luglio 2004 presso il nostro nosocomio, una paziente di 50 anni, diabetica e ipertesa, è stata sottoposta a miomectomia per fibromatosi uterina. Il pezzo operatorio esaminato deponeva per proliferazione di cellule fusate, a nucleo allungato, riunite in vortici, con un polimorfismo cellulare e con indice mitotico di 5-6 MF/10 HPF. Ha eseguito TC addome-pelvi con esito negativo ed ecografia con sonda transvaginale che pertanto evidenziava la recidiva di fibromatosi, ed in sede laterale sinistra si visualizzava un'area ecogena disomogena a limiti sfumati vascolarizzata al power-Doppler. È stata sottoposta a laparoisterectomia totale, annessiectomia bilaterale e cicli di radioterapia a scopo profilattico.

Il risultato dell'esame istologico definitivo deponeva per "leiomioblastoma uterino".

Conclusioni

Da un punto di vista della prevenzione attualmente si può fare ben poco. Pur essendo la degenerazione sarcomatosa del leiomioma molto rara (meno dell'1%) per taluni sarebbe consigliabile allargare le indicazioni alla miomectomia nelle donne in età riproduttiva, evitando di limitarsi al semplice controllo clinico dei fibromi asintomatici. Ogni fibroma asportato, ovviamente, deve essere inviato al patologo per un accurato esame istologico. Se durante

l'intervento di miomectomia sorgono dubbi sulla natura della neoplasia, è indispensabile un esame istologico intraoperatorio al microtomo congelatore. Occorre tuttavia considerare anche i dati clinici ed obiettivi perché, spesso, le sezioni così allestite non permettono risposte sicure.

Nelle donne in postmenopausa fibromi del diametro superiore a 5 cm, anche e totalmente asintomatici, previo consenso informato della paziente sul rischio di degenerazione sarcomatosa di 1 su 1000, possono essere trattati con l'isterectomia.

Bibliografia

1. GADDUCCI A., LANDONI F., SARTORI E., ZOLA P., MAGGINO T., LISSONI G., BAZZURINI L., CRISTOFANI A.: *Uterine leiomyosarcoma: Analysis of Treatment Failures and Survival*. Gynecol. Oncol., 62, 25, 2004.
2. GALLUP D.G., CORDRAY D.R.: *Leiomyosarcoma of the uterus: case reports and review*. Obstet Gynecol Surv 2000; 34:300-12.
3. VARDI J.R., TOVELL H.M.M.: *Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study*. Obstet Gynecol 1998; 56:428-34.
4. MORICE P., RODRIGUEZ A., REY A., PAUTIER P., ATALLAH D., GENESTIE C., POME C., LHOMME C., HAIE-MEDER C., DUVILLARD P., CASTAIGNE D.: *Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients*. Eur J Gynecol oncol 24 (3-4): 237-40, 2003.
5. DUSEMBERY K. E., POTISH R.A., JUDSON P.: *Limitation of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus*. Gynecol Oncol 2004 Jul; 94 (1):191-6.
6. LIVI L., ANDREOPOULOU E., SHAH N., PAIAR F., BLAKE P., JUDSON I., HARMER C.: *Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998*. Clin Oncol 2004 Jun; 16 (4):261-8.
7. SAGAE S., YAMASHITA K., ISHIOKA S., MISHIOKA Y., TERASAWA K., MORI M.: *Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan*. Oncology 2004; 67(1):33-9.