



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Adenosarcoma Mülleriano a componente eterologa ed eccessiva crescita sarcomatosa (maso) dell' endocervice uterina

Dott.ssa Giorgia Guidi

TUMORI CONNETTIVALI MALIGNI

EPIDEMIOLOGIA

- 1 – 3 % neoplasie del tratto genitale femminile

8 % sarcomi uterini

Table 1
FIGO staging for uterine sarcomas (2009).

Stage	Definition
<i>(1) Leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas^a</i>	
I	Tumor limited to uterus
IA	Less than or equal to 5 cm
IB	More than 5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Involvement of other pelvic tissues
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis
<i>(2) Adenosarcomas</i>	
I	Tumor limited to uterus
IA	Tumor limited to endometrium/endocervix with no myometrial invasion
IB	Less than or equal to half myometrial invasion
IC	More than half myometrial invasion
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Tumor extends to extrauterine pelvic tissue
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen).
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis
<i>(3) Carcinosarcomas</i>	
Carcinosarcomas should be staged as carcinomas of the endometrium.	

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA (MA)

Neoplasia distintiva dell'utero, caratterizzata da una componente epiteliale benigna, talvolta con atipie, e da una componente stromale maligna, solitamente di basso grado

Clement PB, Scully RE. Müllerian adenosarcoma of the uterus. A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of müllerian mixed tumor. Cancer. 1974;34(4):1138-49

Tumore Mülleriano Misto del tratto genitale a basso grado di malignità, con possibili recidive locali ed occasionali metastasi a distanza

TABLE 1. Classification of Mixed Mullerian Tumors of the Female Genital Tract

Mixed Mullerian Tumors	
Adenofibroma (benign epithelium and benign stroma)	Carcinofibroma (malignant epithelium and benign stroma)
Adenosarcoma (benign epithelium and malignant stroma)	Carcinosarcoma (malignant epithelium and malignant stroma)

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA (MA)

Localizzazione

➤ Endometrio



SEDE TIPICA

➤ Endocervice



SEDI ATIPICHE

➤ Miometrio

➤ **MOLTO RARAMENTE**

└─ Vagina

└─ Ovaie

└─ Tube

└─ Superficie peritoneale

└─ Extragenitale (es. intestino)

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA (MA)

Fattori prognostici

Invasione miometriale profonda:

- Invasione miometriale nel 15% dei casi
- Invasione miometriale profonda nel 5% dei casi

Eccessiva crescita sarcomatosa (Sarcomatous Overgrowth):

- Presenza di sarcoma puro, solitamente di alto grado e senza componente ghiandolare, occupante almeno il 25% della massa tumorale

Necrosi tumorale

Localizzazione extragenitale

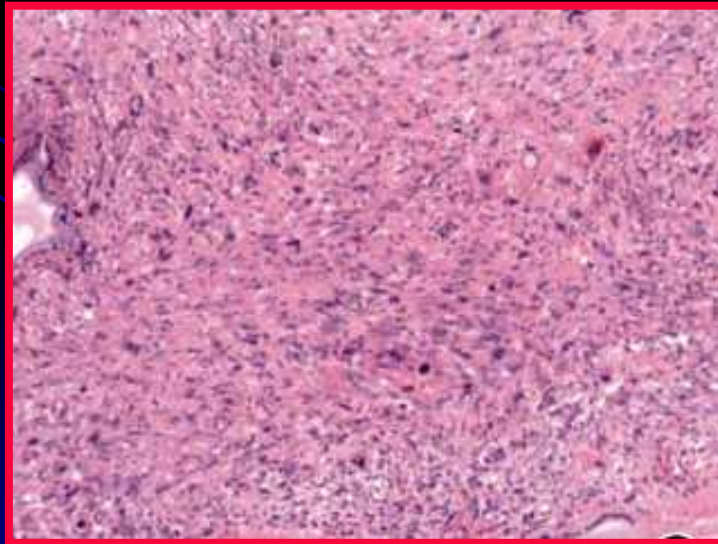
Indice mitotico e grado di differenziazione della componente sarcomatosa

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA WITH SARCOMATOUS OVERGROWTH (MASO)

Variante rara di adenosarcoma, associata a decorso clinico aggressivo, recidiva post-operatoria, metastasi ed outcome fatale

Clement PB. Müllerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth. A clinicopathological analysis of 10 cases. Am J Surg Pathol. 1989 Jan;13(1):28-38

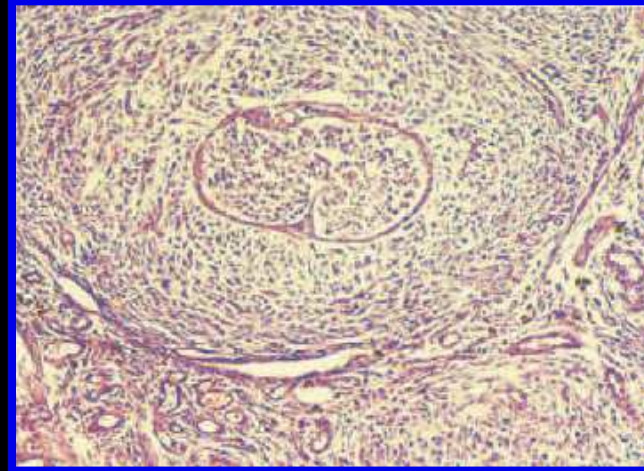
SARCOMATOUS OVERGROWTH



Krivak TC et al. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. Gynecol Oncol. 2001;83(1):89-94

Elementi omologhi:

- Fibroblasti
- Tessuto muscolare liscio



COMPONENTE STROMALE MALIGNA



Elementi eterologhi:

- Tessuto muscolare scheletrico
- Tessuto cartilagineo
- Tessuto osteoide

**LA VARIANTE DI MASO A
LOCALIZZAZIONE CERVICALE
È
ESTREMAMENTE RARA**

CASO CLINICO: ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA (MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

- Donna di 72 anni, obesità di I grado (BMI: 31 Kg/m²)
- PARA 2012 (2 TC e 1 AS)
- Menopausa 51 anni, fisiologica, non HRT

**C/O P.S. GINECOLOGICO
CON METRORRAGIA DA 20 GIORNI**



Anamnesi

- ❑ Anamnesi familiare: Madre deceduta per carcinoma endometriale a 74 aa
- ❑ Anamnesi fisiologica: Incontinenza urinaria, nicturia
- ❑ Anamnesi patologica remota:
 - Ricovero psichiatrico per depressione all'età di 50 aa
 - Diabete mellito di tipo II riscontrato all'età di 68 aa in terapia con Metformina

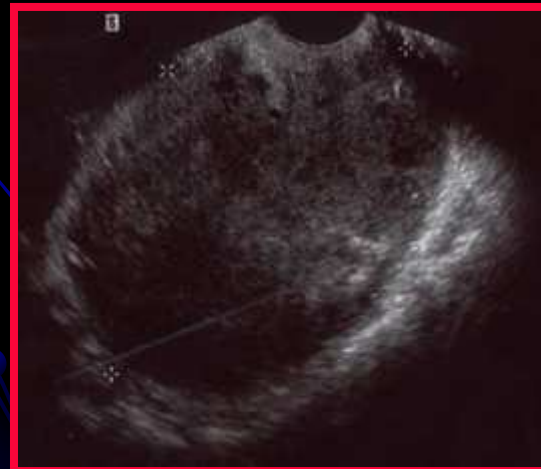
CASO CLINICO: *ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA (MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA*

Visita ginecologica

Genitali esterni e vagina di pluripara. Collo uterino a contorni irregolari, da cui protrude lesione polipoide di probabile origine endocervicale.

Ecotomografia pelvica transvaginale

Voluminosa massa di 12 x 8 cm che protrude dal collo uterino. Tale formazione trasforma il collo “a botte”. Corpo dell’utero ad ecostruttura completamente sovvertita per la presenza di tale neoformazione. Intensa neovascolarizzazione. Bilateralmente campi annessiali liberi. Non free-fluid nel Douglas.



CASO CLINICO:
ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE
ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA
(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

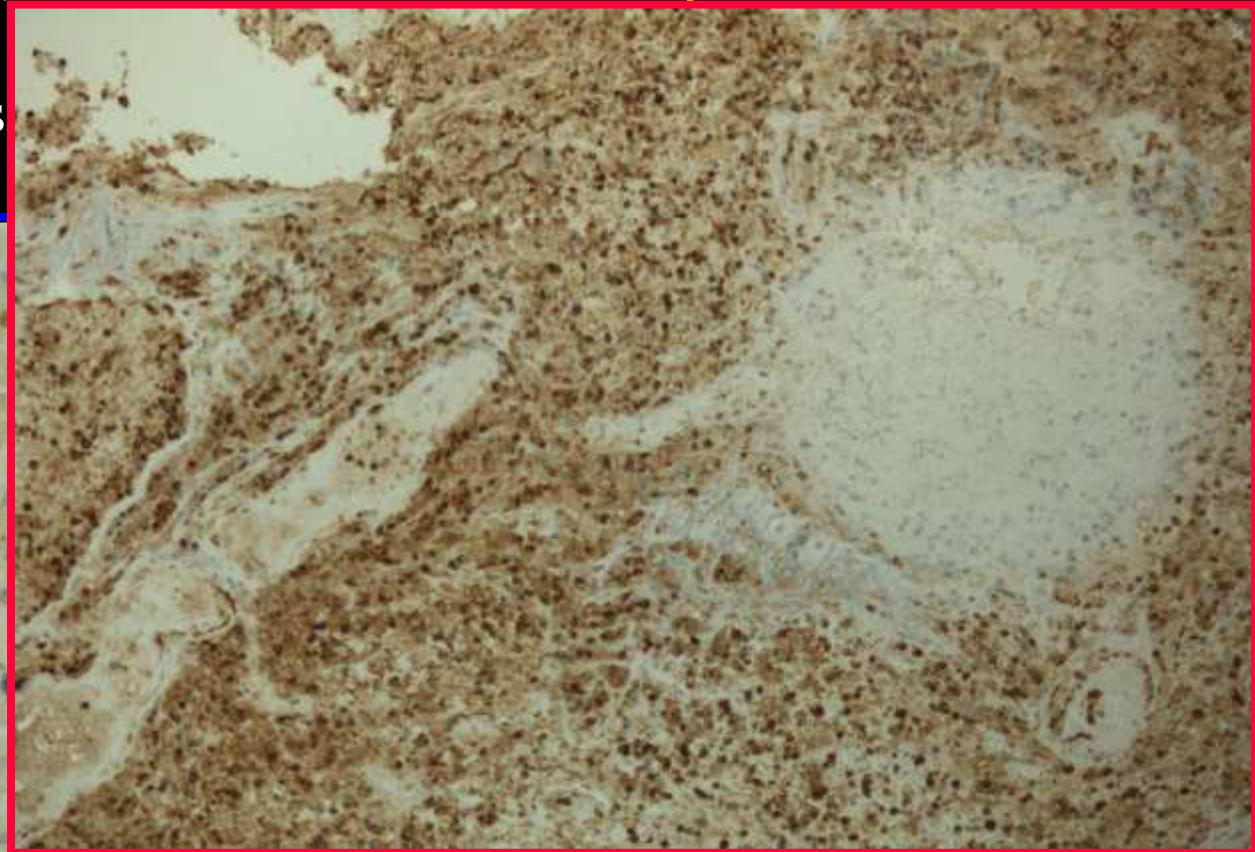
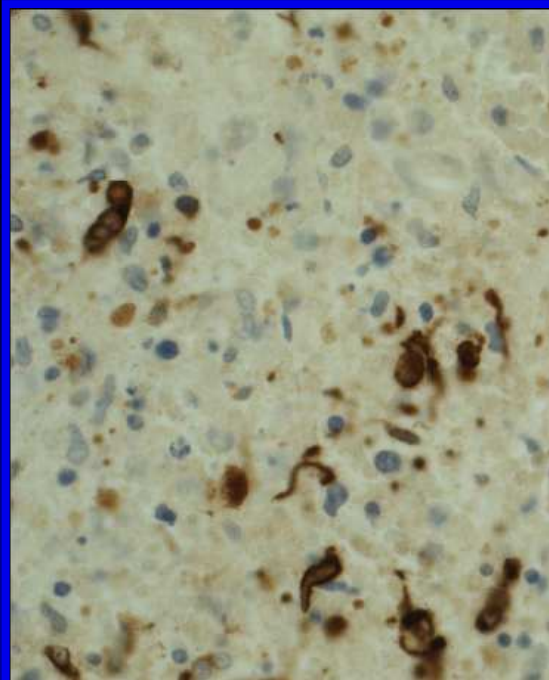
Biopsia endocervice uterina materiale che protrude da c.c.

- Cheratina (MNF116): - - -
- Vimentina: + + +
- Desmina: focale pos



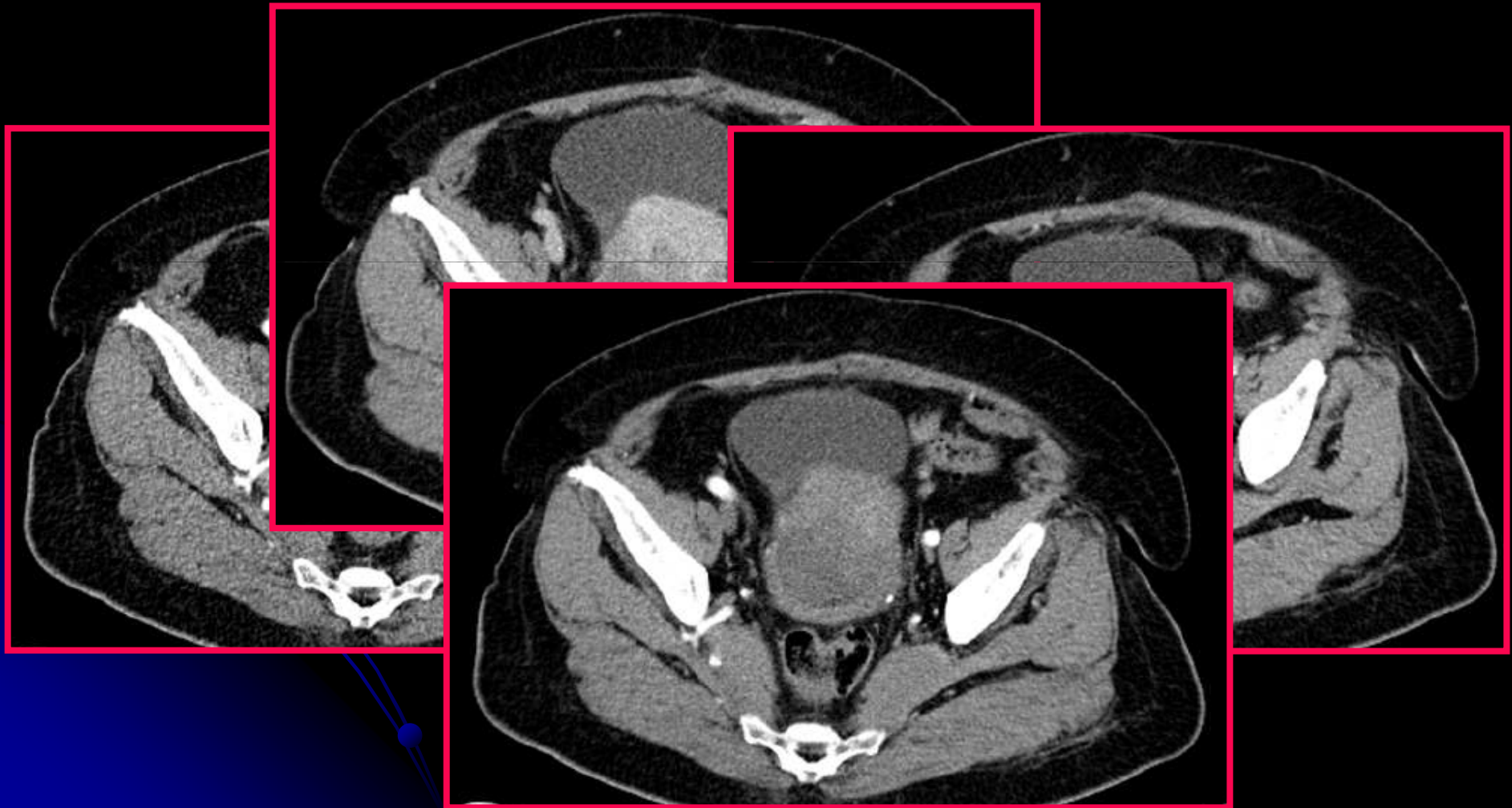
ORIGINE

**E
IA**



CASO CLINICO:
ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE
ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA
(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

TC addome completo, senza e con m.d.c.



CASO CLINICO: ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA (MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

Cistoscopia

Uretra dislocata verso l'alto. Trigono e bassofondo vescicali nettamente sollevati rispetto alla norma come da impronta ab estrinseco, ma ricoperti da mucosa di aspetto normale. Osti ureterali in sede, regolari. Mucosa vescicale normale anche nei rimanenti quadranti.

Marcatori di malattia

— S-CEA:	1,5 ug/L	(0,0 – 5,0)
— S-AFP:	4,3 ug/L	(0,0 – 7,0)
— S-CA 19-9	7,3 kU/L	(0,0 – 37,0)
— S-CA 125	11,3 kU/L	(0,0 – 35,0)
— S-HE4	41, 4 pmol/L	(≤ 140,0)
— S-CA 15-3	9,2 kU/L	(0,0 – 31,0)

CASO CLINICO:
ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE
ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA
(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

Trattamento chirurgico

ISTERECTOMIA TOTALE ADDOMINALE
+
ANNESSIECTOMIA BILATERALE
+
WASHING PERITONEALE

Esame istologico estemporaneo

Neoplasia mesenchimale maligna a differenziazione muscolare -
possibilmente eterologa - di tumore misto maligno Mülleriano.

LINFOADENECTOMIA
(linfonodi iliaci esterni, interni, retrocrurali)
+
BIOPSIA OMENTALE
+
APPENDICECTOMIA
+
ERNIOPLASTICA OMBELICALE

CASO CLINICO: ***ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA (MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA***

Decorso post-operatorio

- Scompenso glicemico:
 - sospensione della terapia con Metformina, adeguata terapia insulinica fino al ritorno dei valori glicemici nei limiti di norma

- Episodio di allucinazioni visive:
 - Terapia con Perfenazina, 2 mg: 1 cpr x 2 / die
 - TAC cerebrale: negativa

- Rialzo pressorio:
 - terapia antipertensiva: Enalapril, 20 mg: 1 cpr x 2 / die

... Dimissione in XVI gg post-operatoria

CASO CLINICO: **ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE** **ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA** **(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA**

Esame istologico definitivo

Caratteristiche macroscopiche:

- neoplasia vegetante di cm 9x8x6, di colorito bianco-grigiastro; al taglio di aspetto mixoide con aree necrotico-emorragiche

Caratteristiche microscopiche:

Tumore misto maligno Mülleriano della endocervice:

- quota epiteliale minima e prevalentemente senza atipie;
- componente sarcomatosa nettamente prevalente (sarcoma puro: 70%), di alto grado, con alto indice mitotico (10 MFs/10 HPFs) e di tipo rhabdomyosarcoma.

Neoplasia a crescita polipoide, con focale ulcerazione cronica della testa, originante dalla endocervice con estensione anche alla mucosa cervico-istmica e al tratto distale dell'endometrio. Focale infiltrazione del miometrio. Non invasione neoplastica vasale. Negativi per localizzazione neoplastica: omento, linfonodi ed appendice.

CASO CLINICO: ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA (MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

Esame istologico definitivo

Caratteristiche immunofenotipiche:

- Actina del muscolo liscio: - - -
- Desmina: + + +
- Cheratina (MNF116): + + ghiandole e rare cellule isolate
- MYF4: focale +
- Vimentina: + + +
- Progesterone: - - -
- Estrogeni: - - -

Esame citologico di liquido peritoneale

Materiale ematico comprendente linfociti ed istiociti

CASO CLINICO:
ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE
ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA
(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

Trattamento adiuvante radioterapico

Esecuzione RT pelvica 45 Gy/25 frazioni

Follow-up a 4 mesi

Alla visita ginecologica: riscontro di nodulo di consistenza dura, apparentemente fisso, in diretta corrispondenza della cupola vaginale, delle dimensioni di circa 2 cm

TC torace - addome completo con m.d.c.

- Strie e chiazze opache a carico di entrambi i polmoni con nodulo di 12 mm alla base polmonare sinistra. Uretero-idronefrosi destra da infiltrazione pelvica dell'uretere. Voluminosa massa in parte necrotica, di 7x5 cm subito al davanti della doccia parieto-colica sinistra. Altro piccolo nodo nella regione mesenterica distale di 2 cm. Formazione a componente solida e cistica, di 8x5 cm si localizza nel piccolo bacino, tale formazione contrae rapporti sia con la cupola vescicale sia con la cupola vaginale

CASO CLINICO:
ADENOSARCOMA MÜLLERIANO A COMPONENTE
ETEROLOGA ED ECCESSIVA CRESCITA SARCOMATOSA
(MASO) DELL' ENDOCERVICE UTERINA

Trattamento adiuvante chemioterapico

Esecuzione di 2 cicli di CT con Epirubicina e Ifosfamide

TC total-body con m.d.c. (follow-up a 7 mesi)

Aumentati di dimensioni i tre noduli polmonari di verosimile natura ripetitiva. A livello epatica presente al VII segmento formazione di 18 mm ipervascolarizzata in fase arteriosa. Pressochè invariata di dimensioni la formazione addominale-fianco sinistro. Lievemente ridotta di dimensioni la formazione espansiva in piccolo bacino. Persiste infiltrazione dell'uretere di destra al suo terzo distale con conseguente idroureteronefrosi.

Sospensione del programma CT

.....Exitus a 10 mesi dall'intervento

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA WITH SARCOMATOUS OVERGROWTH (MASO)

Fattori predisponenti

- Irradiazione pelvica
- Iperestrogenismo
- Uso prolungato per anni di Tamoxifene in pazienti già trattate per carcinoma mammario

... Associazione casuale o possibili fattori di rischio?

Attualmente non vi sono fattori eziologici provati!

Reed NS. Uterine sarcomas--the biggest challenge? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002 Feb;14(1):50-3

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA WITH SARCOMATOUS OVERGROWTH (MASO)

Sintomatologia

- Perdite ematiche (spotting, menorragia, metrorragia)
- Massa pelvica
- Aumento volumetrico uterino
- Leucorrea
- Dolore
- Sintomi da compressione addomino-pelvica
- Polipi endometriali / endocervicali ricorrenti

Eterogeneità dei sintomi di presentazione

Diagnosi differenziale

- **Lesioni benigne:** adenofibroma, polipi endometriali / endocervicali benigni, adenomiosi
- **Lesioni maligne:** carcinosarcomi, sarcoma stromale endometriale, rabdomyosarcoma embrionale

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA WITH SARCOMATOUS OVERGROWTH (MASO)

Management diagnostico

- Cellule stromali atipiche, con nuclei giganti, ipercromatici
- Indice mitotico ≥ 2 MFs/10 HPFs

WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003:247-248

- Indice mitotico < 2 MFs/10 HPFs

+

specifiche caratteristiche architettonali

(cellule stromali concentrate intorno agli elementi ghiandolari, formando “periglandular cuffing”)

+

markers di differenziazione stromale

(actina del muscolo liscio, vimentina, desmina, miogenina, myoD1, perdita di espressione di ER e PR nelle forme con sarcomatous overgrowth)

MÜLLERIAN ADENOSARCOMA WITH SARCOMATOUS OVERGROWTH (MASO)

Management terapeutico

**ISTERECTOMIA TOTALE
ADDOMINALE
+
ANNESSECTOMIA BILATERALE
+
LINFOADENECTOMIA PELVICA**

**TRATTAMENTO ADIUVANTE: ?
CT / RT**

McCluggage WG. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. Adv Anat Pathol. 2010 Mar;17(2):122-9. Review

Sharmilee B. et al. Sarcomas of the cervix: natural history and outcome. Gynecol Oncol. 2010; 17(2):134-38.

MASO cases	Età	Invasione miometriale	Elementi eterologhi	Immunofenotipo	Metastasi linfonodali / Invasione vascolare	Trattamento chirurgico	Trattamento adiuvante	Follow-up
<i>Park HM et al. (2004)</i>	37	No	No	Vimentina: + + + Citocheratina: - - - CD34: - - - S-100: - - - HMB-45: - - - CD99: - - - Desmina: - - - Actina muscolo liscio: +	No	Isterectomia totale addominale + Annessiectomia bilaterale + Linfoadenectomia pelvica	No	Assenza di malattia dopo 9 mesi dall'intervento
<i>Comunoğlu N et al. (2007)</i>	60	No	No	Vimentina: + + + Citocheratina: - - - CD34: - - - S-100: - - - HMB-45: - - - Estrogeni: + Progesterone: + + Desmin: + + + Actina muscolo liscio: + + +	No	Isterectomia totale addominale + Annessiectomia bilaterale	No	Assenza di malattia dopo 14 mesi dall'intervento
<i>Duggal R et al. (2010)</i>	15	No	Si: condrosarcoma liposarcoma mixoide, leiomosarcoma, rabdomiosarcoma	Vimentina: + + + CD10: + + Desmina: + + + S-100: + + (componente liposarcomatosa) Estrogeni: - - - Progesterone: - - -	—	Isterectomia totale addominale + Annessiectomia bilaterale + Washing peritoneale + Omentectomia	CT, RT	Exitus dopo un anno di follow-up
<i>Presente caso</i>	72	Si: focale infiltrazione	Si: rabdomiosarcoma	Actina muscolo liscio: - - - Desmina: + + + Estrogeni: - - - Cheratina (MNF116): ++ MYF 4: focale + Progesterone: - - - Vimentina: + + +	No	Isterectomia totale addominale + Annessiectomia bilaterale + Washing peritoneale + Linfoadenectomia pelvica + Biopsia omentale +	CT, RT	Exitus dopo 10 mesi di follow-up