



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera - Universitaria di Parma



Il carcinoma dell'endometrio: dalla diagnosi al follow-up. Stato dell'arte e nuove frontiere.



8:30 **Saluti delle Autorità**

9:00 **Apertura convegno**
A. Bacchi Modena - D. Viviani

9:30 **Diagnostica per immagini**
C. Verrotti

10:00 **Abnormal uterine bleeding. Indicazioni
alla diagnosi isteroscopica**
G. Piantelli

10:30 **Ruolo del patologo nella diagnosi del carcinoma
dell'endometrio**
G. Giordano

11:00 *Coffee break*

11:30 **To Stage or not to stage? That is the question** R. Berretta

12:00 **Carcinoma endometriale in età fertile**
M. Rolla

12:30 **Discussione**

13:00 *Lunch*

14:00 **Il ruolo del radioterapista
nel carcinoma dell'endometrio**
P. L. Losardo

14:30 **Neoplasie ad alto rischio: trattamenti adiuvanti in
evoluzione. Qual è lo standard?**
M. Bella

15:00 **Il follow-up nel carcinoma endometriale**
C. Merisio

15:30 **Discussione**



**Il Carcinoma dell'endometrio:
dalla diagnosi al follow-up.
Stato dell'arte e nuove frontiere**

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

CARLA VERROTTI

**U.O.C. di OSTETRICIA E GINECOLOGIA
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA**

stadiazione
prechirurgica

tamoxifene

aumento
spessore
endometriale

segni ecografici
di carcinoma

CUT-OFF

3 mm? 4 mm?
5 mm?

screening

SCREENING ECOGRAFICO



SCREENING DI MASSA

non ci sono evidenze
sull'utilità

- ◉ per le caratteristiche del K endometriale: bassa incidenza nella popolazione generale, buona prognosi, mancanza di un evidente precursore nel tipo 2
- ◉ screening ecografico con elevati falsi positivi
- ◉ aumento dei costi e morbidità
- ◉ bleedings nell'80-90% dei casi

• The incidence of serious complications from an operative intervention in such postmenopausal women is not insignificant (1.3-3.6%)

Goldstein SR.

Menopause, 2011



SCREENING SELETTIVO

Non ci sono dati che supportino efficacia dello screening

- rispetto allo screening di massa : < falsi positivi, > sensibilità
- non ci sono evidenze che riduca mortalità

G. Emons

J Cancer Res Clin
Oncol, 2009



- ◉ Età avanzata
- ◉ Menopausa tardiva
- ◉ Ipertensione
- ◉ Obesità
- ◉ Diabete
- ◉ Esposizione agli estrogeni per lungo tempo (nulliparità, tumori estrogeni-secernenti, PCO, terapie estrogeniche non bilanciate)
- ◉ Terapia con tamoxifene

SCREENING IN ALTO RISCHIO DI PATOLOGIA NEOPLASTICA

sindrome di Lynch

HNPCC Hereditary Non-Polyposys
Colon Cancer

- ◉ trasmissione AD a penetranza variabile
- ◉ rischio di K endometriale (anche < 40 anni) del 27-71% (rischio diverso a seconda della mutazione) e 3-14 % K ovaio
- ◉ counselling

- - la sensibilità dell'eco TV in premenopausa è incerta
 - utile in postmenopausa
 - consigliata biopsia annuale iniziando dai 30-35 aa o da 5 a 10 anni prima dell 'età di comparsa del primo tumore nei familiari affetti
 - isteroannessiectomia dopo la fase riproduttiva

Lu KH

www update.com, 2012



- 2.3% delle donne con K end hanno s. di Lynch (tumore sentinella)
- Basso BMI, < 50 aa, anamnesi familiare positiva
- Screening colon
- Consulenza genetica

Kimberly E. Resnicka
Gynecol Oncol, 2009

SGO committee statement guidelines on risk assessment for Lynch syndrome [19].

For patients with a 20–25% risk of Lynch syndrome genetic risk assessment is strongly recommended, these patients include:

- 1 Family pedigrees meeting Amsterdam criteria
- 2 Those patients with metachronous or synchronous colorectal and endometrial or ovarian cancers prior to age 50
- 3 Those with a 1st or 2nd degree relative with a known germline mutation in a mismatch repair gene

For patients with a 5–10% risk of having Lynch syndrome genetic testing was classified as being “helpful”, these patients include:

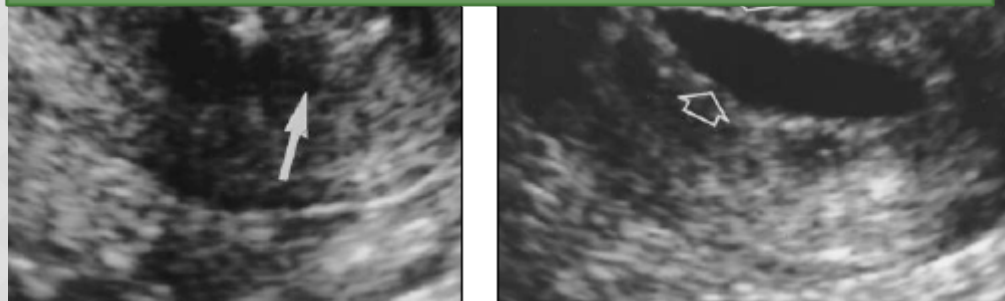
- 1 Patients with endometrial or colorectal diagnosed prior to 50
- 2 Patients with endometrial and/or ovarian cancer and a synchronous or metachronous Lynch-associated tumor at any age
- 3 Patients with endometrial or colorectal cancer and a first-degree relative diagnosed with a Lynch-associated malignancy prior to 50
- 4 Patients with colorectal or endometrial at any age with two or more 1st or 2nd degree relatives diagnosed with a Lynch-associated malignancy at any age
- 5 A patient with a 1st or 2nd degree relative who meets the above criteria

Tamoxifene

- aumento rischio di K endometrio di 2-6 volte, soprattutto nei trattamenti superiori ai 5 anni
- prevalente stadio 1 e a buona prognosi
- non ci sono cut-off definiti: più del 40% ha spessore > 5 mm
- modificazioni endometrio ipertrofia sottoepiteliale stromale con aspetto ecografico a 'swiss-cheese'



- non raccomandato screening ma sempre biopsia in caso di bleedings (RCOG)
- consigliata valutazione ecografica prima di iniziare il trattamento



• the optimal cutoff of endometrial thickness at ultrasonography is 9.5 mm, with sensitivity of 89% and specificity of 78%

Develioglu OH

Gynecol Oncol, 2004



AUMENTO SPESSORE IN DONNE ASINTOMATICHE

Pre-menopausa

- ◉ L'aumentato spessore endometriale non è da solo indicazione alla biopsia
- ◉ Valutazione anche clinica (PCO; ecc)

Post-menopausa

- ◉ Non ci sono criteri standard
- ◉ Non sembrano esistere vantaggi ad eseguire biopsia prima della comparsa di sanguinamento



• ultrasound detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding, if the symptomatic women have been bleeding for 8 weeks or less.

Gerber B.

Eur J Cancer, 2001



- Spessore endometrio > 11 mm
– rischio K endometrio 6.7%
- Spessore endometrio < 11 mm
– rischio K endometrio 0.002%
- Studio teorico di coorte in
donne > 50 anni , in
postmenopausa e senza HRT

Smith-Bindman R. ,
2004

Threshold to define a normal endometrium (mm)	Women with vaginal bleeding: cancer risk (%) if the endometrium		Women without vaginal bleeding: cancer risk (%) if the endometrium	
	≤ Threshold	> Threshold	≤ Threshold	> Threshold
≤ 4	0.07	4.6 ←	0.00	0.2
≤ 5	0.07	7.3	0.00	0.4
≤ 6	0.08	7.7	0.00	1.5
≤ 7	0.09	10.8	0.00	2.1
≤ 8	0.12	12.7	0.00	2.9
≤ 9	0.14	15.1	0.00	3.6
≤ 10	0.18	16.6	0.00	5.8 ←
≤ 11	0.21	40.3	0.00	6.7
≤ 12	0.25	42.1	0.00	10.3
≤ 13	0.30	48.2	0.00	10.9
≤ 14	0.36	52.2	0.00	12.0
≤ 15	0.42	53.5	0.01	13.1
≤ 16			0.01	14.9
≤ 17			0.01	16.8
≤ 18			0.01	19.6
≤ 19			0.01	30.9

• UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)

- 36731 donne, di cui 133 con K end
- Screening con cut off di 5 mm porta a 58 procedure diagnostiche per ogni caso di K endometrio identificato
- Screening con cut off di 10 mm porta a 17 procedure diagnostiche per ogni caso di K endometrio

Jacobs i.

Lancet Oncol , 2011

- 1926 donne asintomatiche inserite in trial per prevenzione osteoporosi
- sensibilità 17% con cut off di 6 mm
- sensibilità 33% con cut off di 5 mm
- VPN 99.9 % per endometrio < 6 mm
- VPP 2.4 % per endometrio > 6 mm

Fleischer AC

Am J Obstet Gynecol, 2001

	Overall					
	Number				Number	% (95% CI)
5 mm cutoff						
>5 mm	107	..	33	..	74	..
≤5 mm	31464	..	54	..	31410	..
Sensitivity	..	80.5% (72.7-86.8)	..	89.2% (76.9-95.6)	..	77.1% (67.8-84.3)
Specificity	..	85.7% (85.4-86.2)	..	42.2% (38.6-44.0)	..	85.8% (85.7-85.9)
Positive predictive value	..	2.0% (1.8-2.1)	..	30.8% (26.6-33.1)	..	1.4% (1.2-1.5)
Negative predictive value	..	99.9% (99.9-99.9)	..	93.1% (85.2-97.2)	..	99.9% (99.9-100)
10 mm cutoff						
>10 mm	72	..	24	..	48	..
≤10 mm	35746	..	99	..	35586	..
Sensitivity	..	54.1% (45.3-62.8)	..	64.9% (51.0-76.7)	..	50.0% (40.3-59.7)
Specificity	..	97.2% (97.0-97.4)	..	77.3% (73.4-80.8)	..	97.2% (97.1-97.3)
Positive predictive value	..	6.4% (5.4-7.4)	..	45.3% (35.7-53.5)	..	4.5% (3.6-5.4)
Negative predictive value	..	99.8% (99.8-99.9)	..	88.4% (83.8-92.3)	..	99.9% (99.8-99.9)



- 10 - 17 % di donne in postmenopausa asintomatiche hanno endometrio ispessito o patologie silenti: polipi, atrofia, miomi sottomucosi, ecc.
- Valutare caso per caso p.e. donne al alto rischio.....
- complicanze chirurgiche

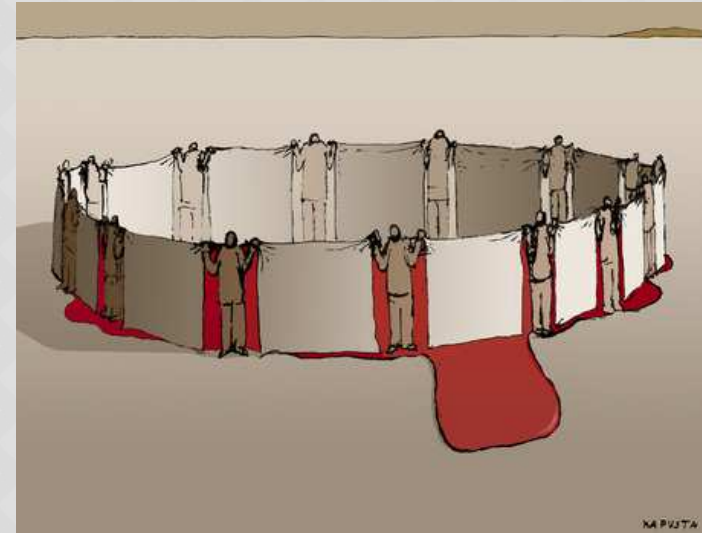
Goldstein SR , 2011

- 1152 donne in postmenopausa asintomatiche con polipi alla sonoisterografia
- 0.1% polipi maligni
- 0.3% endometrio polipoide con carcinoma

Ferrazzi E. , 2009



VALUTAZIONE ECOGRAFICA IN CASO DI BLEEDINGS



BLEEDINGS

45 anni – menopausa

Ogni sanguinamento anomalo
(intermestruale, iperpolimenorrea)
2–4 % – K endometrio



Postmenopausa

Ogni bleeding va valutato
3–20 % – K endometrio



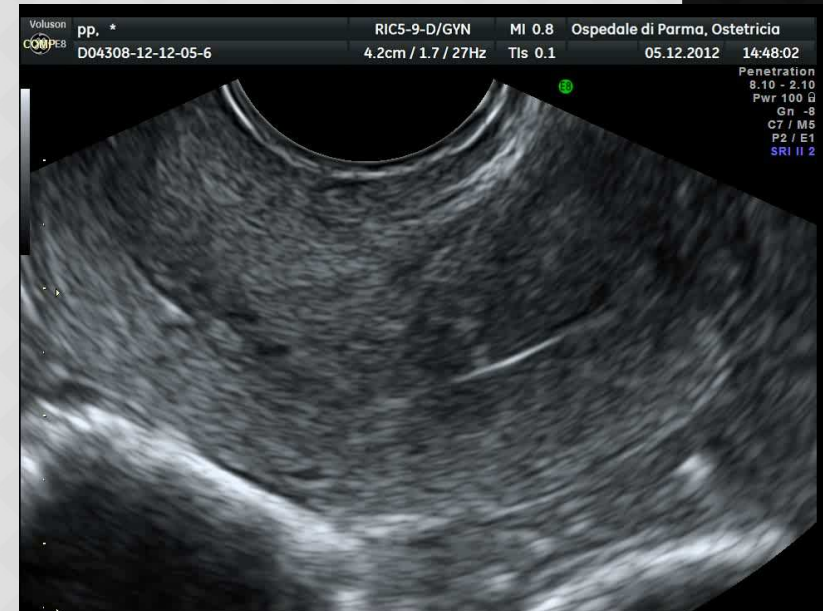
< 45 anni
Gruppo a basso rischio

Sanguinamento anomalo
persistente +
storia di iperestrenismo o
mancata risposta alla terapia

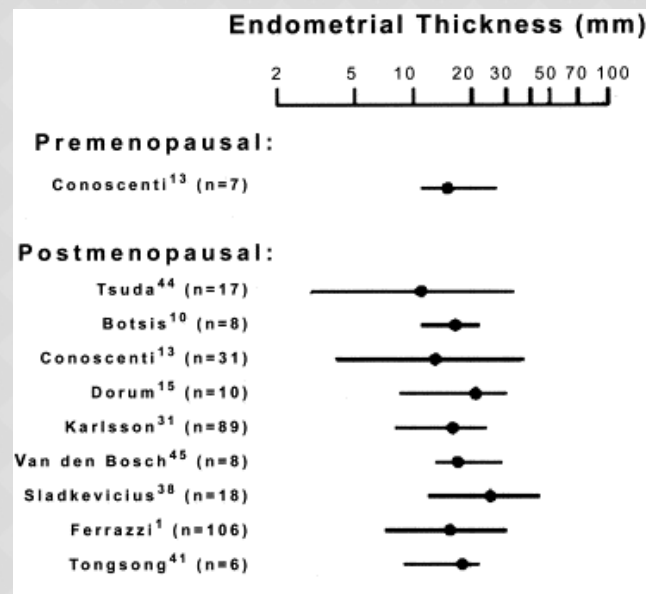
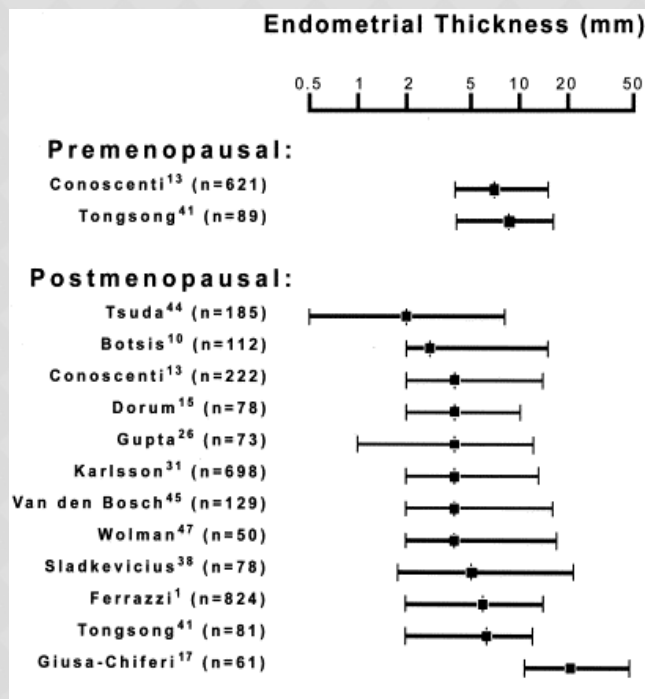


SPESSORE ENDOMETRIALE

- Proiezione longitudinale, nella parte più spessa dell'endometrio, esterno-esterno (double endometrial thickness)
- Cavità con fluido nel 18%; lo spessore si calcola sommando i 2 spessore endometriali : se < 2 mm in ogni lato e simmetrico è compatibile con atrofia



- ◉ Maggiore lo spessore endometriale più aumenta il rischio



Tabor, 2002

- ◉ Non c'è consenso in letteratura sul cut-off
- ◉ Spessore endometrio $\leq 3 - 4 - 5$ mm -- rischio di patologia endometriale basso

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

≤ 3 mm

ACOG

≤ 4 mm

RSA (Society of Radiologists in Ultrasound)

≤ 5 mm

SIEOG

Spessore ≤ 4 mm è considerato adeguato a differenziare una condizione di ipo-atrofia rispetto a condizioni a rischio

Uno spessore ≤ 5 mm ha una sensibilità del test alta, una specificità, e il suo valore dovrebbe essere considerato in

ACOG COMMITTEE OPINION

Number 426 • February 2009

The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding

Table 1. Endometrial Thickness and Cancer Findings in Postmenopausal Women With Bleeding

Reference	Endometrial Thickness*	Number of Women	Number of Cases of Cancer	Negative Predictive Value
Karlsson 1995 [†]	≤ 4 mm	1,168	0	100%
Ferrazzi 1996 [‡]	≤ 4 mm	930	2	99.8%
	≤ 5 mm		4	99.6%
Gull 2000 [§]	≤ 4 mm	163	1	99.4%
Epstein 2001	≤ 5 mm	97	0	100%
Gull 2003 [¶]	≤ 4 mm	394	0	100%

Data on performance of transvaginal ultrasound in the detection of endometrial cancer.

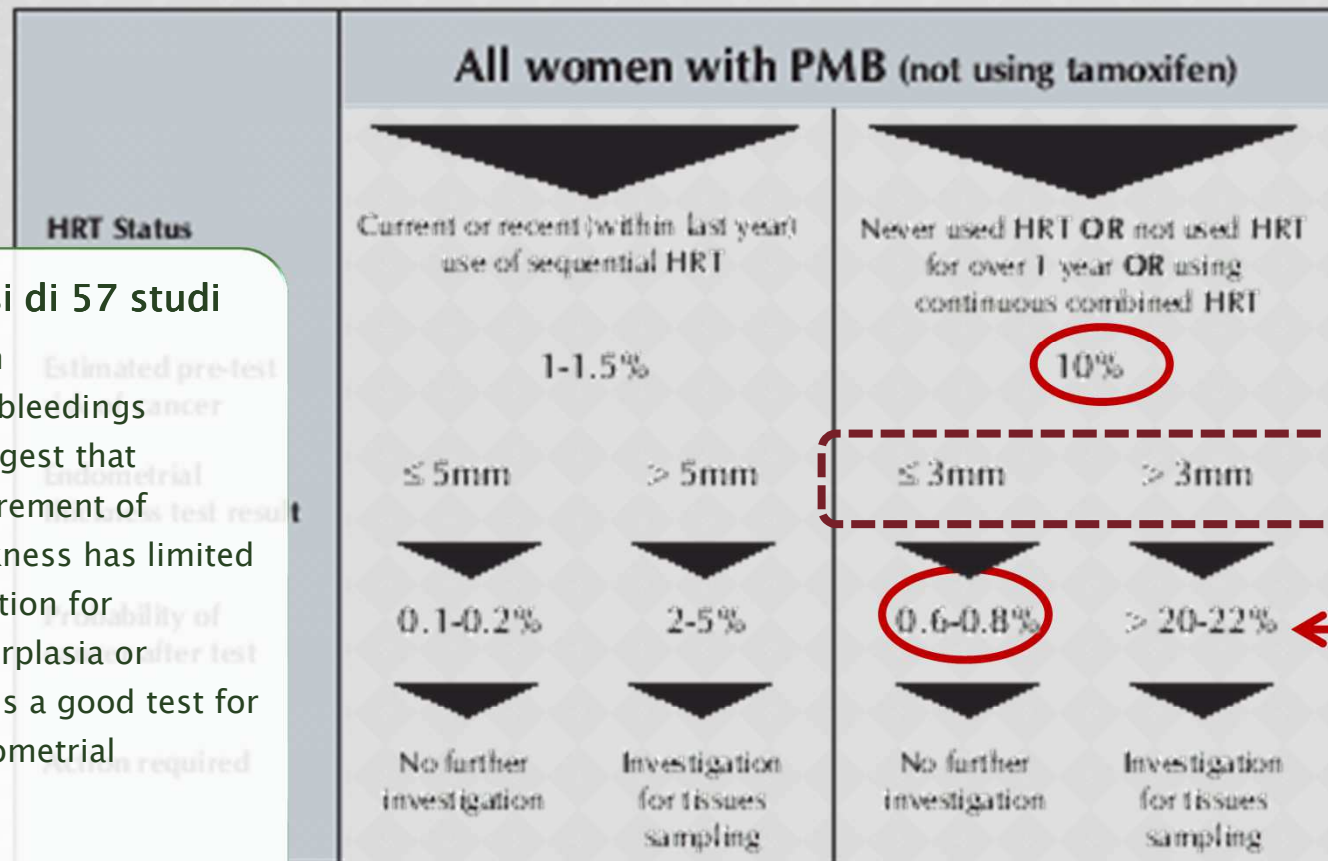
Cut-off threshold (mm) for TVUS (double layer technique)	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>Positive likelihood ratio</i>	<i>95% confidence intervals for positive likelihood ratios</i>	<i>Negative likelihood ratio</i>	<i>95% confidence intervals for negative likelihood ratio</i>
3	98	53	2.1	1.9 - 2.3	0.04	0.01 - 0.19
4	96	51	1.96	1.60 - 2.4	0.08	0.03 - 0.17
5	91	58	2.17	1.75 - 2.68	0.15	0.08 - 0.29

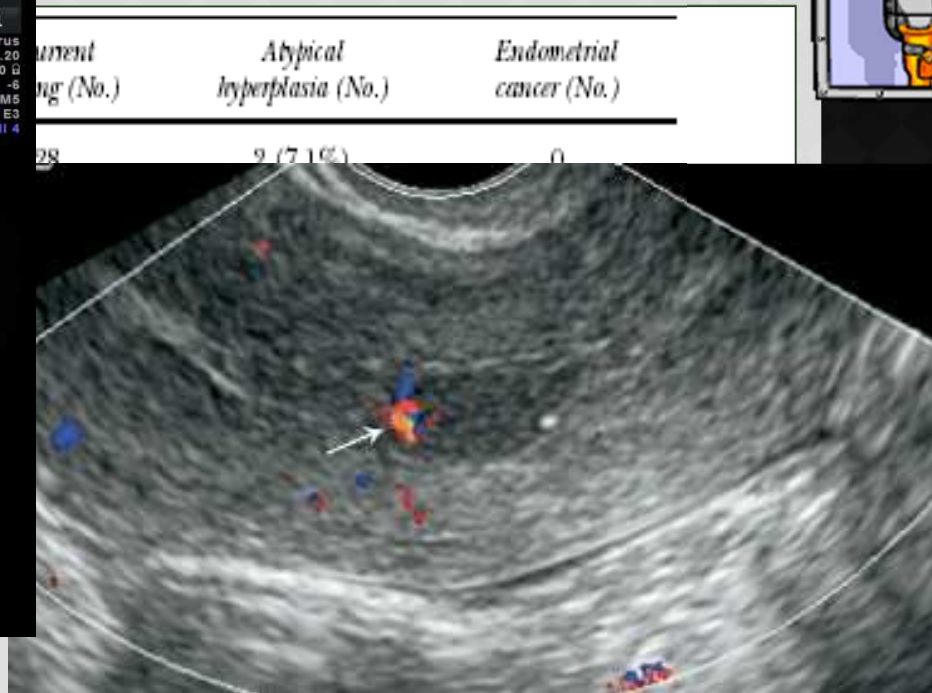
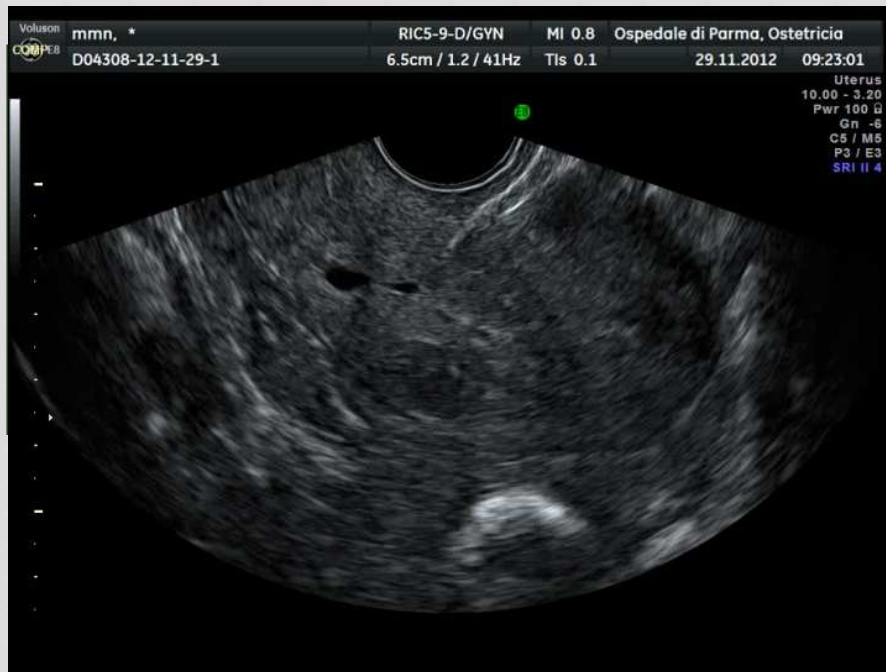
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
2002

- metanalisi di 57 studi
- 9031 donne con postmenopausal bleedings
- Our results suggest that ultrasonic measurement of endometrial thickness has limited diagnostic prediction for endometrial hyperplasia or carcinoma, but it is a good test for exclusion of endometrial pathology.

Gupta Jk

Acta Obstet Gynecol
Scand, 2002





- ◉ I *sanguinamenti persistenti* senza biopsia o con biopsia benigna: rischio di K end o iperplasia atipica complessa nel 20%
- ◉ *Endometrio mal valutabile e non diagnostico* : malposizione utero, calcificazioni, fibromatosi e fibromi, pregressa chirurgia, obesità (nel 5–10%)
- ◉ Ogni *lesione endometriale focale* all'ecografia richiede biopsia

..... NON SOLO
SPESSORE
ENDOMETRIALE



- ◉ Sonde TV ad alta frequenza (MHz)
- ◉ Esame dinamico: tenderness, dolorabilità, scorrimento piani



- ◉ Color doppler – power doppler – doppler pulsato
- ◉ 3D : studio differito e multioperatore, VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), 3D-PDA (Power Doppler Angiography)
- ◉ Sonoisterografia
- ◉ Contrast-enhanced sonografia

Non ci sono prove di efficacia su uso di routine

Non ci sono prove di efficacia su uso di routine

MORFOLOGIA



- ◉ G1 - endometrio ipoecogeno , omogeneamente iperecogeno
- ◉ G2/G3 - endometrio disomogeneo, iperecogeno

• IETA (International Endometrial Tumor Analysis) is a consensus statement on terms, definitions, measurements.... used to describe the sonographic features of the endometrium and uterine cavity on gray-scale sonography, color flow imaging and sonohysterography

Leone FPG

Ultrasound Obstet
Gynecol , 2010

**Irregolarità focali
iperecogenicità**

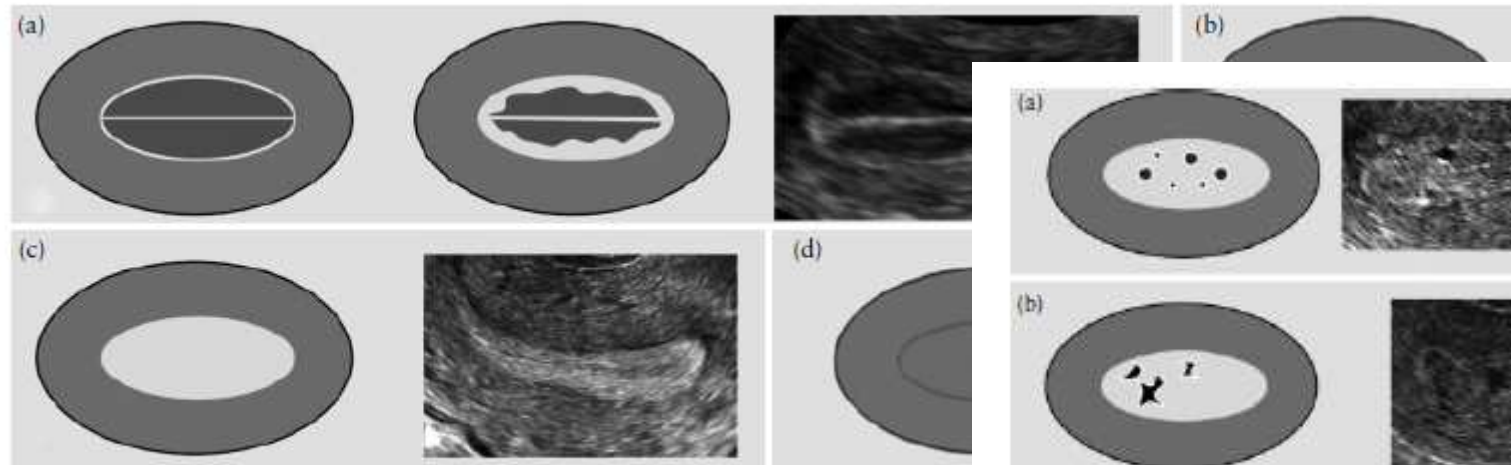


Figure 3 'Uniform' endometrial echogenicity: three-layer pattern (a), hypoechoic (b),

ecogenicità

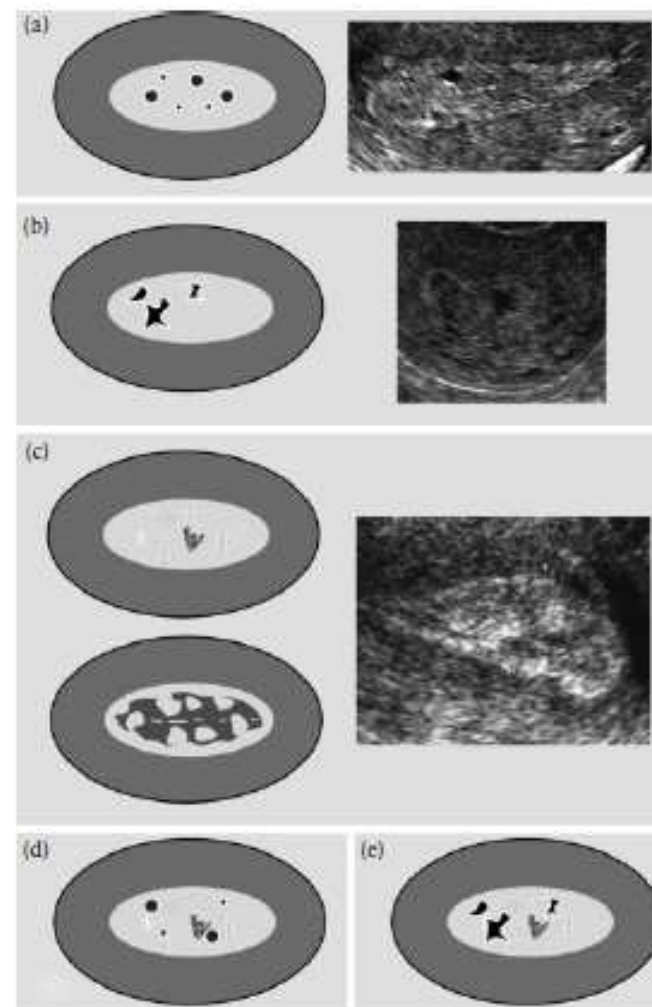


Figure 4 'Non-uniform' endometrial echogenicity: homogeneous background with regular cystic areas (a), homogeneous background with irregular cystic areas (b), heterogeneous background without cystic areas (c), heterogeneous background with regular cystic areas (d) and heterogeneous background with irregular cystic areas (e); black color denotes cystic spaces.

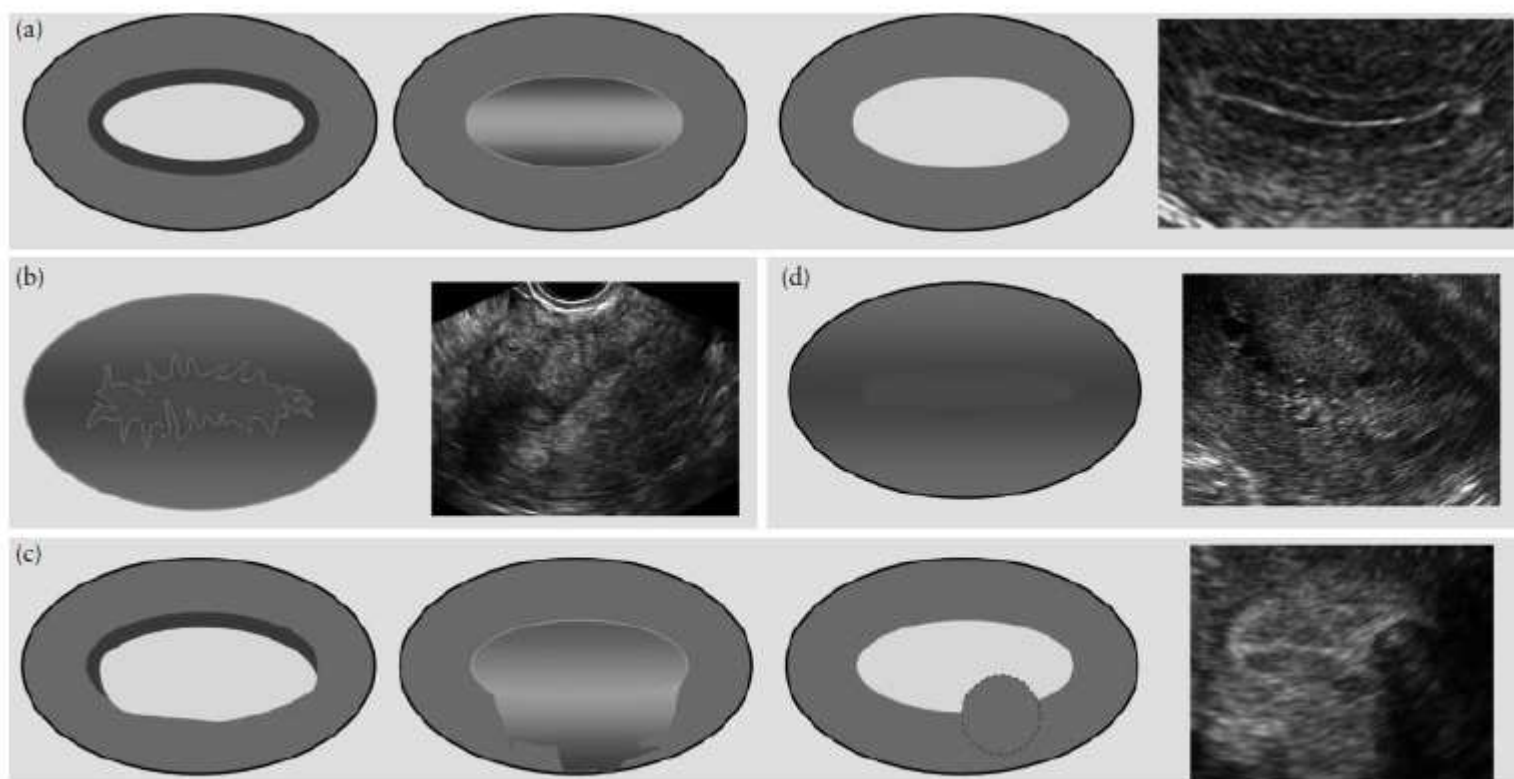
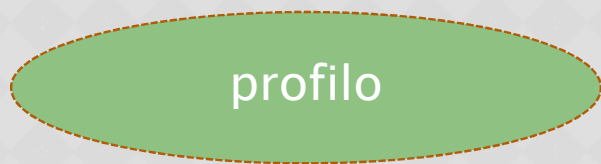
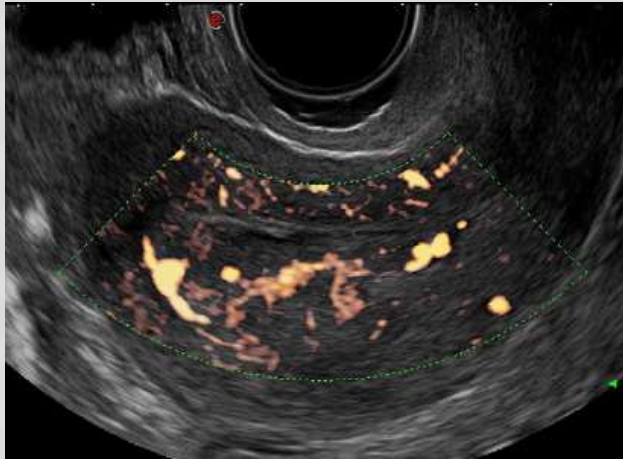


Figure 7 Endometrial–myometrial junction: ‘regular’ (a), ‘irregular’ (b), ‘interrupted’ (c) (dark gray area denotes the endometrial–myometrial halo; in this case the halo is interrupted) and ‘not defined’ (d).



VASCOLARIZZAZIONE



- ◉ Presenza neovascolarizzazione
 - ◉ Architettura vasi
 - ◉ Densità dei vasi neoformati (score 1-4)

> aggressività, metastasi
linfonodali, stadio FIGO

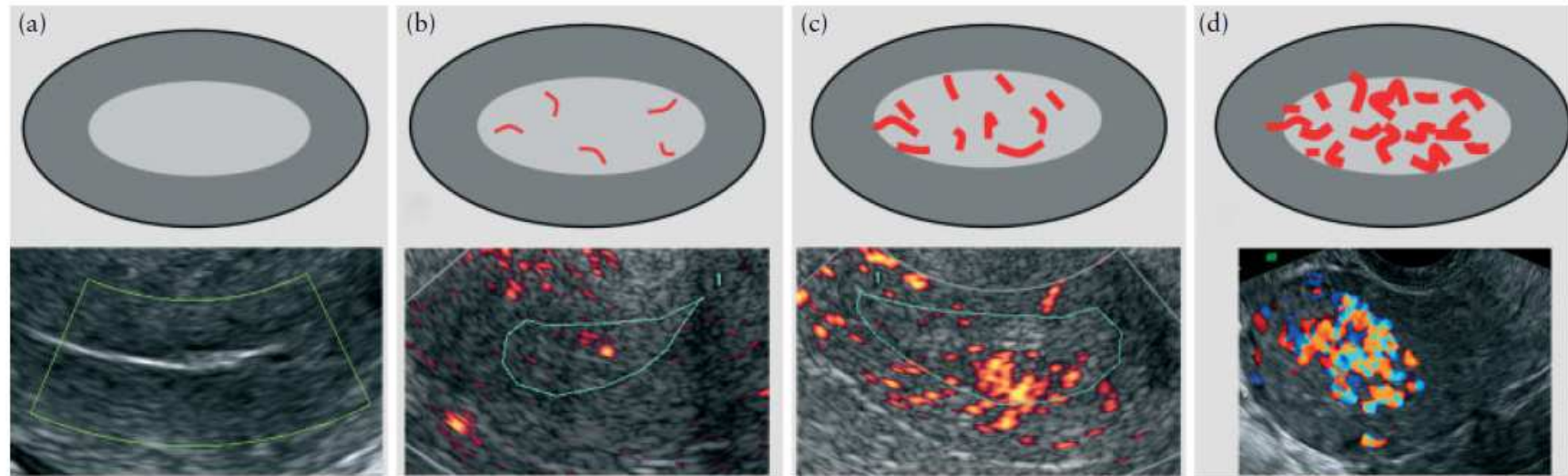


Figure 10 Color Doppler assessment of the endometrium: a color score of 1 is given to indicate no color, i.e. no flow (a); a score of 2 indicates minimal color, i.e. minimal flow (b); a score of 3 indicates moderate color, i.e. moderate flow (c); and a score of 4 indicates abundant color, i.e. abundant flow (d).

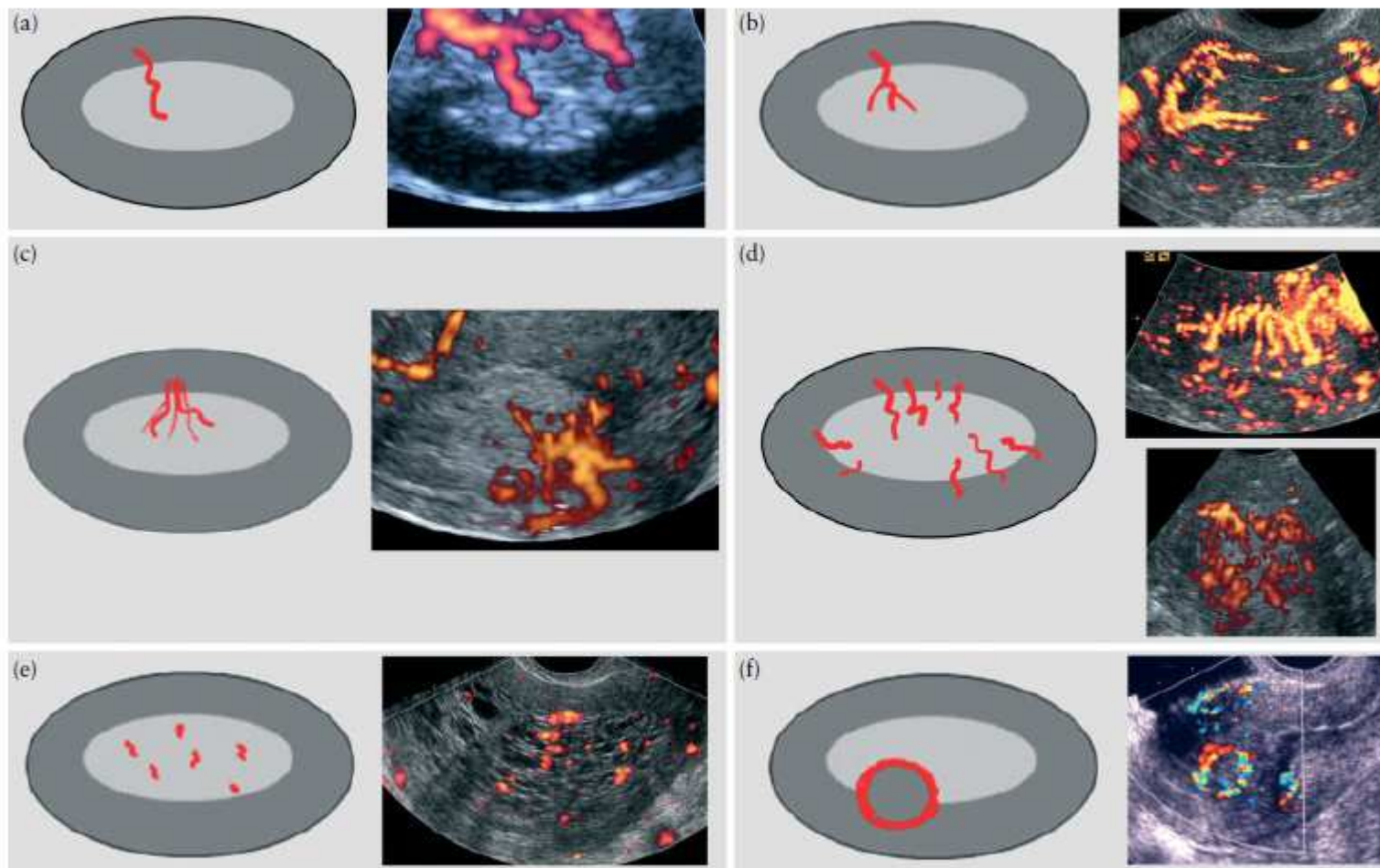
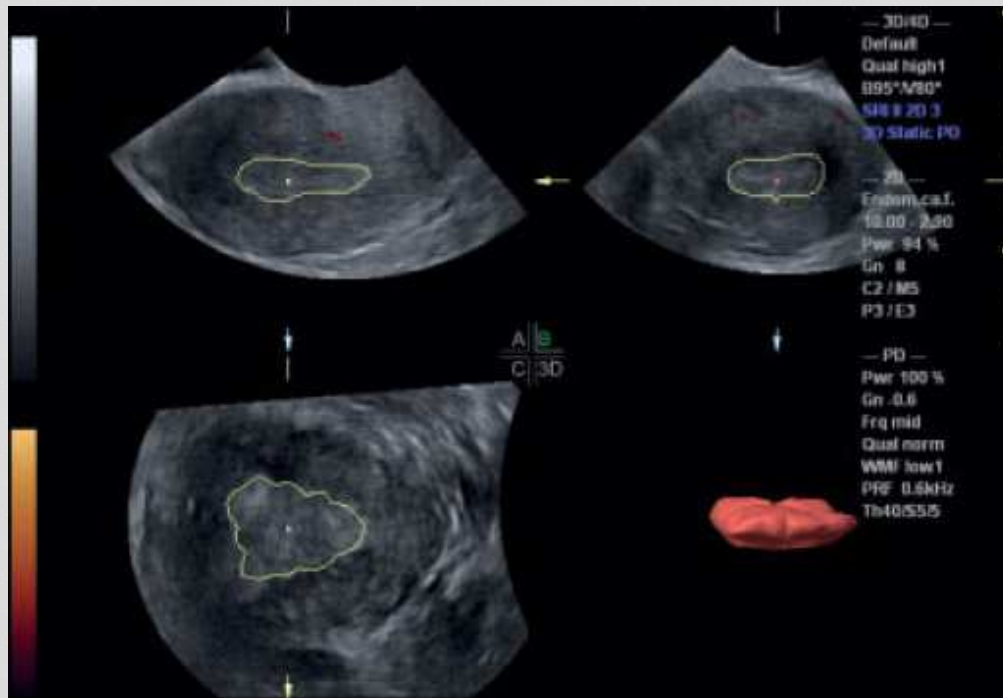


Figure 11 Vascular patterns: single 'dominant' vessel without branching (a) and with branching (b), multiple vessels with 'focal origin' (two or more vessels appear to share a common stem) (c) and with 'multifocal origin' at the myometrial–endometrial junction (d), 'scattered' vessels (dispersed color signals within the endometrium but without visible origin at the myometrial–endometrial junction) (e) and circular flow (f).

VOLUME NEOPLASIA



Col 3D si valutano anche le zone asimmetriche endometriali

Cut off 2.7 ml

Sensibilità 100%

Specificità 69%

VPP 44%

VPN 100%

Yaman, 2008

STADIAZIONE PRECHIRURGICA



La stadiazione del K endometrio è chirurgica
La stadiazione prechirurgica sottostima la diffusione
del tumore del 13-22%

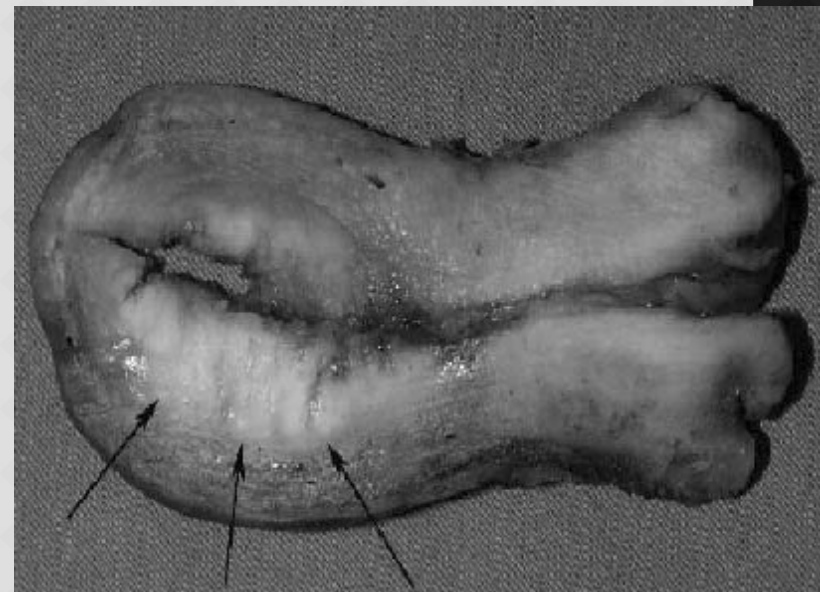
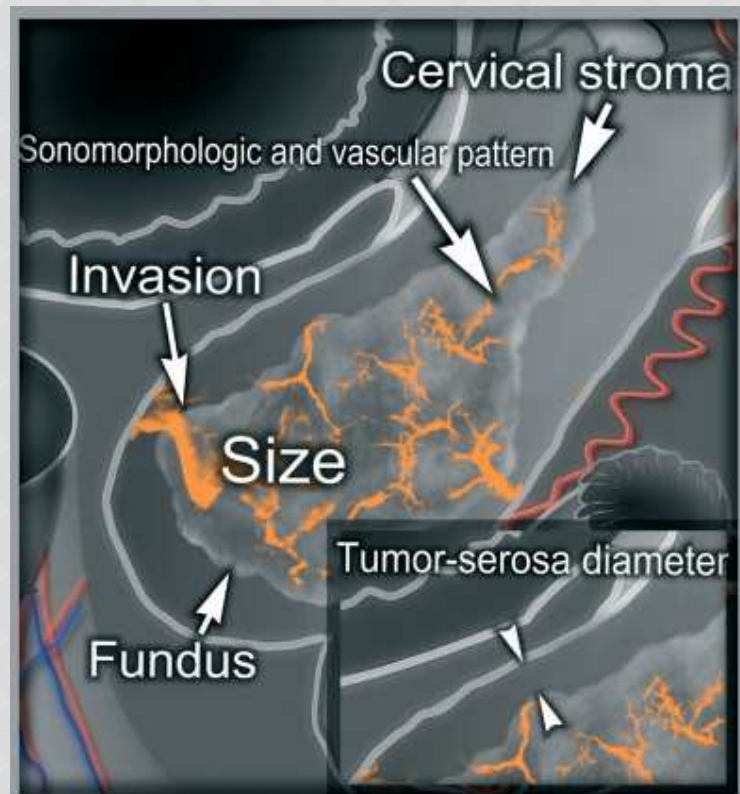


La stadiazione prechirurgica viene eseguita per :

- ✓ pianificare il trattamento
- ✓ eseguire counselling più accurato
- ✓ triage a centri di riferimento
- ✓ ridurre interventi non necessari (obese – giovani)

ECOGRAFIA – RMN – TAC – RX TORACE – PET/TC





Invasione
miometriale

Fattore singolo di maggior rilevanza per la prognosi

- Stadio Ia --- metastasi linfonodali < 3%
- Stadio Ib --- metastasi linfonodali 25-45%

Ecografia e RMI

- Costi
- Disponibilità strumentali
- TVS and MRI performed equally well in the preoperative staging...
- Morbilità pazienti a mezzo
 - Diagnostic accuracy were 84% for TVS e 82% for MRI (by expert practitioners)
 - Because of its high cost, MRI should be offered only to those in whom TVS produces images of poor quality

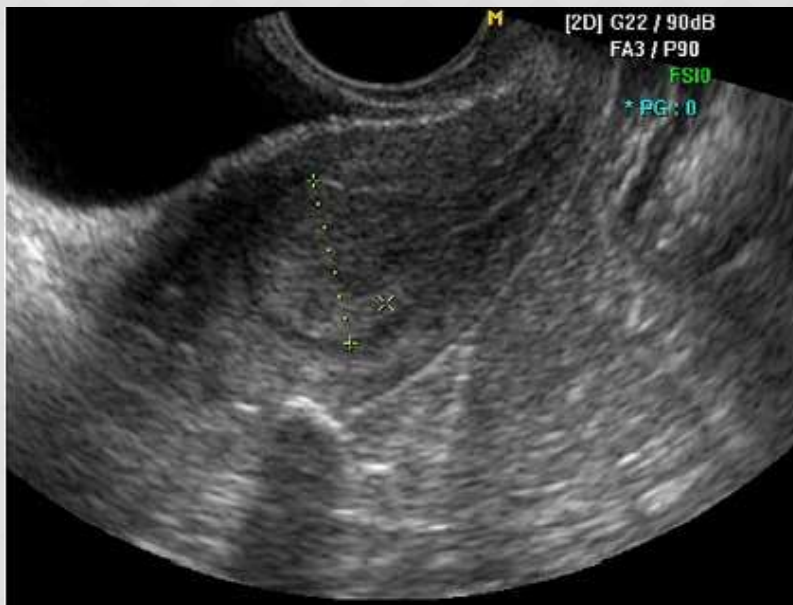
Savelli L.

Ultrasound Obstet
Gynecol, 2008

Radiologic Procedure	Rating	Comments	RRL*
MRI pelvis without and with contrast	9	See statement regarding contrast in text under "Anticipated Exceptions."	0
US hysterosonogram	4	Very low risk of malignant cell dissemination into peritoneal cavity, which does not alter stage.	0
MRI pelvis without contrast	3	Useful if gadolinium is contraindicated.	0
CT pelvis with contrast	3		++++
US pelvis transvaginal	3		0
CT pelvis without contrast	1		++++
CT pelvis without and with contrast	1		+++++
Rating Scale: 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate.			*Relative Radiation Level

American College of Radiology

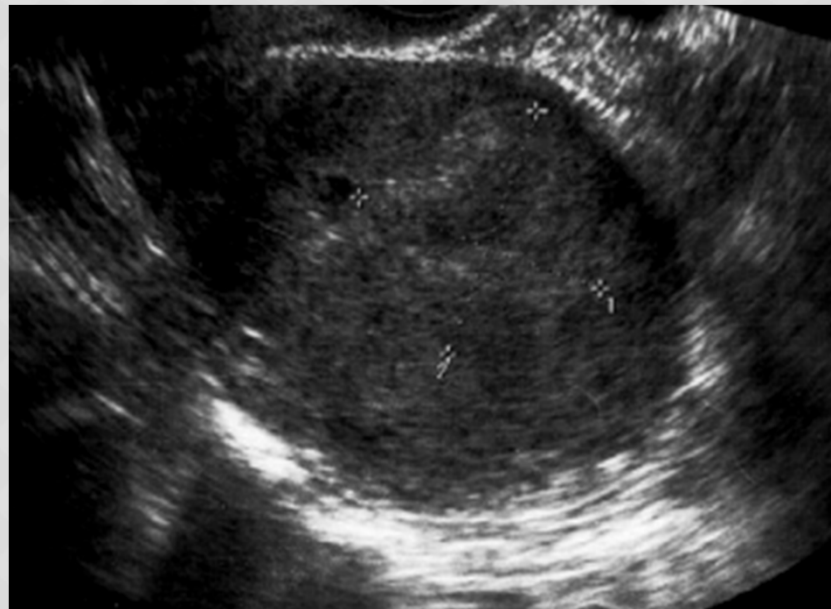
ACR Appropriateness criteria , 2010



Interfaccia endometrio-miometrio

Non sempre visibile in post-menopausa o in presenza di patologie benigne

Solo se integra esclude infiltrazione

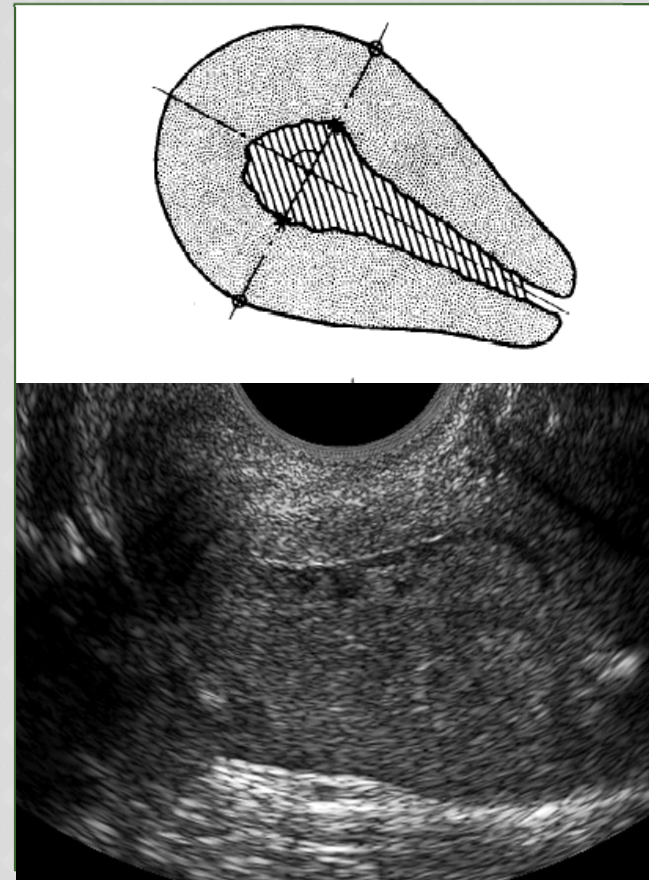
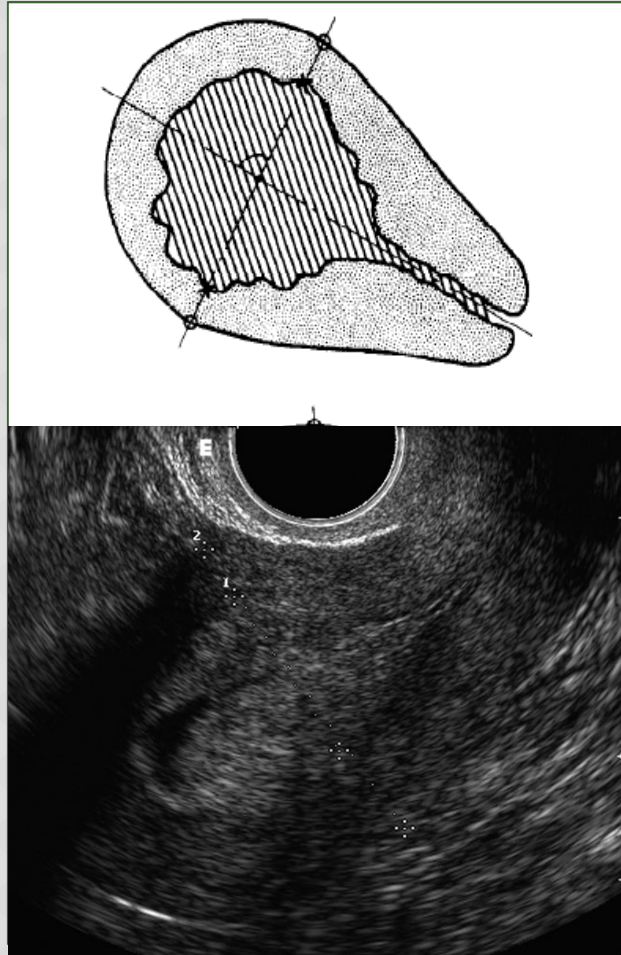


Misura infiltrazione miometriale

Sottostima : piccole infiltrazioni isolate
isoecogenicità del tumore

Sovrastima : grossi polipi (che assottigliano per compressione il miometrio)

Accuratezza diagnostica del 87%
sottostima nel 13%

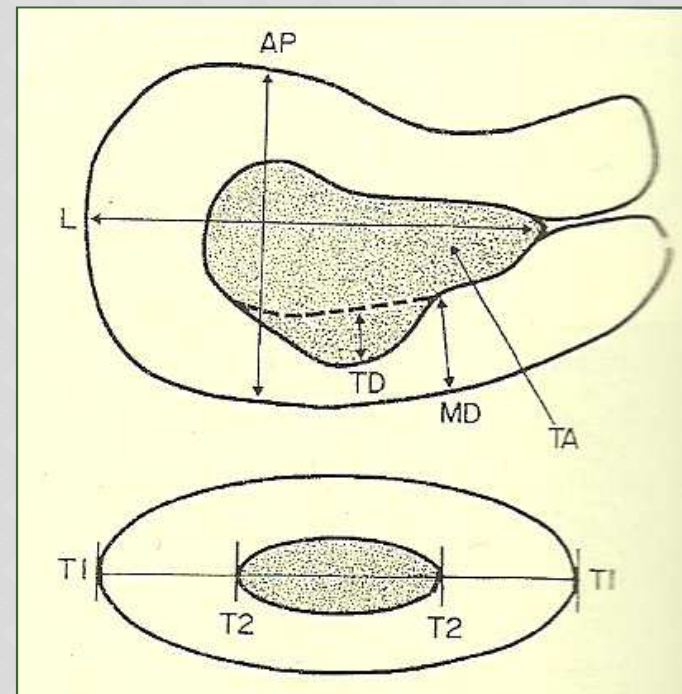


Grado di infiltrazione (I) =
 $d2/d1 \times 100$

Spessore totale del tumore/totale
spessore tumore e miometrio

Karlsson , 1992

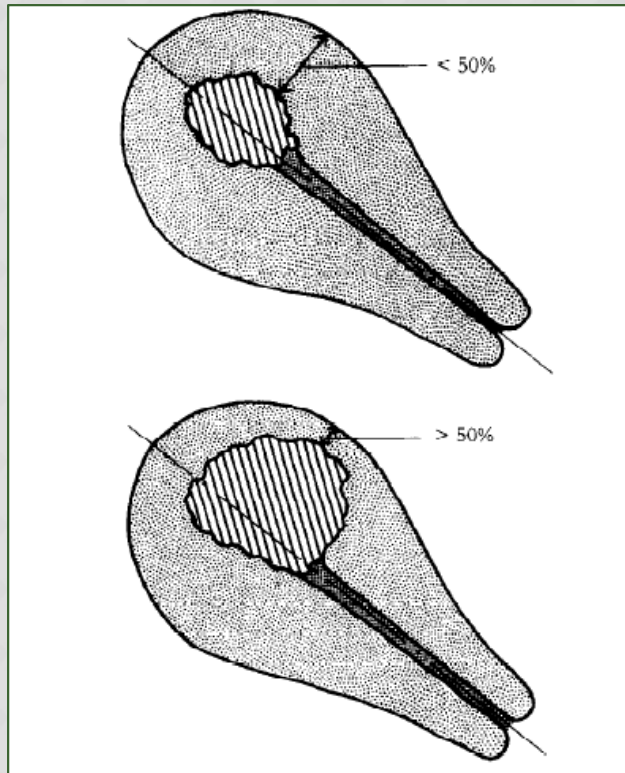
Accuratezza diagnostica del
70 -80%
più accurato se infiltrazione > 50%



Grado di infiltrazione = $\frac{TD}{MD} \times 100$

Percentuale di spessore tumorale
invadente /spessore totale miometrio

Shipley, 1992



Grado di infiltrazione = TFD
Tumor-free distance
Distanza tra la giunzione tumore-
miometrio e la sierosa

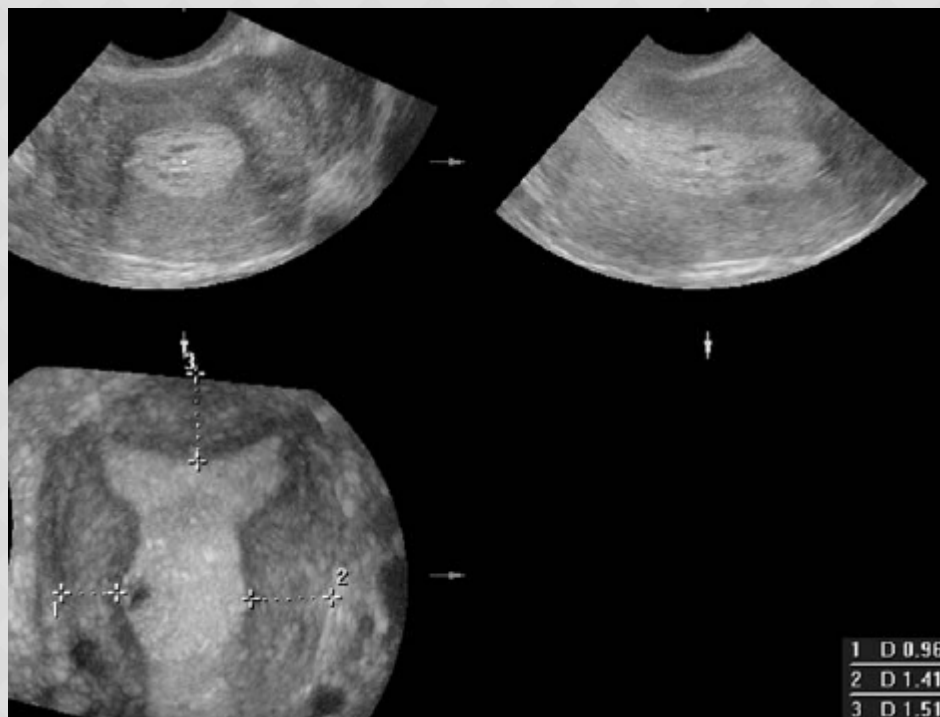
cut off 10 mm
sensibilità 70%
specificità 68%
VPN 95%

TFD correlabile a:

- ◉ ricorrenza della malattia
 - ◉ sopravvivenza
- ◉ positività linfonodale

Lindauer, 2003

Cut off 9 mm
Sensibilità 100%
Specificità 61%
Impressione soggettiva
Sensibilità 92%
Specificità 82%



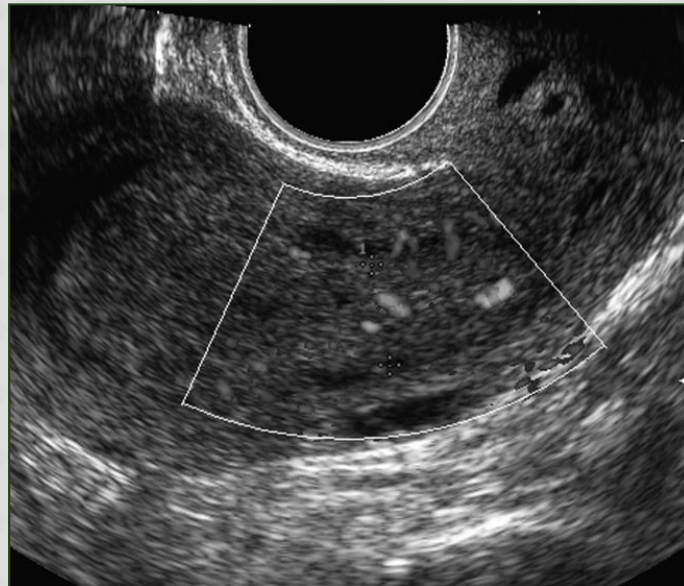
Grado di infiltrazione = TFD
in 3D

Alcazar, 2009

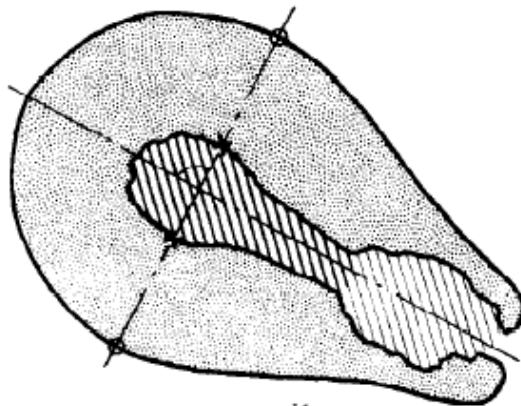
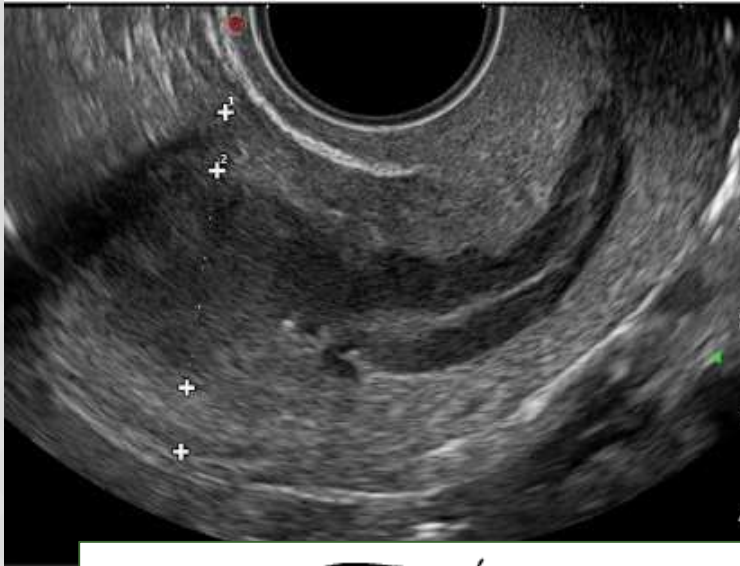
Invasione cervicale

- ◉ Tipo di intervento
- ◉ Aumento rischio di metastasi dal 10 al 35%
- ◉ Aumento rischio di recidive dal 14 al 32%

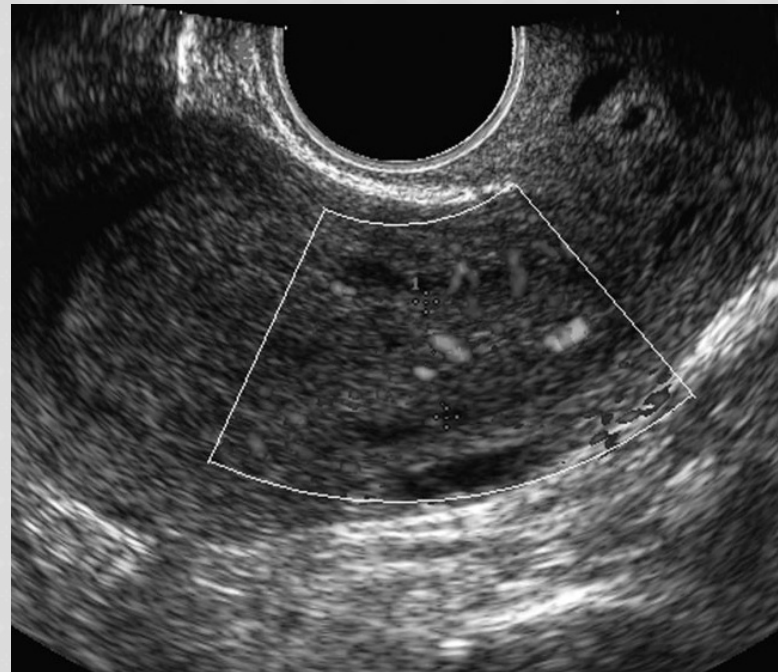
o Difficile identificare istmo in post-menopausa
o Nei grossi tumori e in presenza di grossi polipi rischio di sovrastimare il coinvolgimento della cervice
o Difficoltà a differenziare tra vera infiltrazione stroma cervicale da protusione nel canale cervicale



Accuratezza diagnostica del
50 - 92%

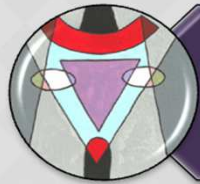


$x-x = d1$
 $o-o = d2$

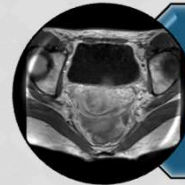


Karlsson, 1992

Savelli, 2008



ECO TV



RMN

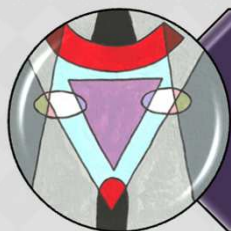
	Radiologic Procedure	Rating	Comments	<u>RRL*</u>
TVS	MRI pelvis without and with contrast	9	See statement regarding contrast in text under "Anticipated Exceptions."	0
	MRI pelvis without contrast	6		0
	US pelvis transvaginal	4	Useful if MRI cannot be performed.	0
	CT pelvis with contrast	3		☹☹☹
Yes	CT pelvis without contrast	1		☹☹☹
No	CT pelvis without and with contrast	1		☹☹☹☹
Total	<u>Rating Scale:</u> 1,2,3 Usually not appropriate; 4,5,6 May be appropriate; 7,8,9 Usually appropriate			*Relative Radiation Level

* $P < 0.001$
standard

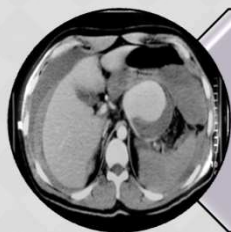
American College of Radiology
ACR Appropriateness criteria , 2010

Savelli, 2008

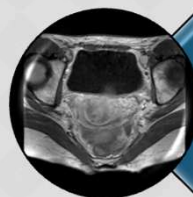
STADIAZIONE PRECHIRURGICA



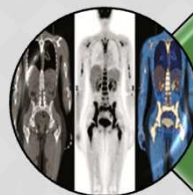
ECO TV



TAC TORACE
ADDOME
PELVI



RMN



TAC PET



..... grazie per l'attenzione

..... grazie per l'attenzione