

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

"Ruolo del patologo nella diagnosi del carcinoma dell'endometrio"

Dr.ssa G Giordano

Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali

(Sezione di Anatomia Patologica)

Università degli Studi di Parma

Parma, 8-2-2013

Carcinoma dell'endometrio

Nel mondo, il carcinoma dell'endometrio è il Secondo tumore femminile dopo il carcinoma della Mammella.

In Italia, rappresenta il 5-6% dei tumori femminili

Il sintomo più comune di questo tumore è il sanguinamento vaginale anomalo

La precocità della sintomatologia fa sì che oltre il 70% dei casi siano riconosciuti quando il tumore è ancora confinato all'utero

Ruolo del patologo in caso di perdite ematiche anomale

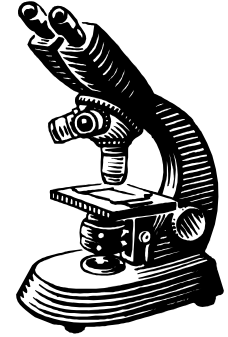


- ✧ Lesione primitiva endometriale
- ✧ Lesione primitiva cervicale
- ✧ Neoplasie di altri organi infiltranti l'utero





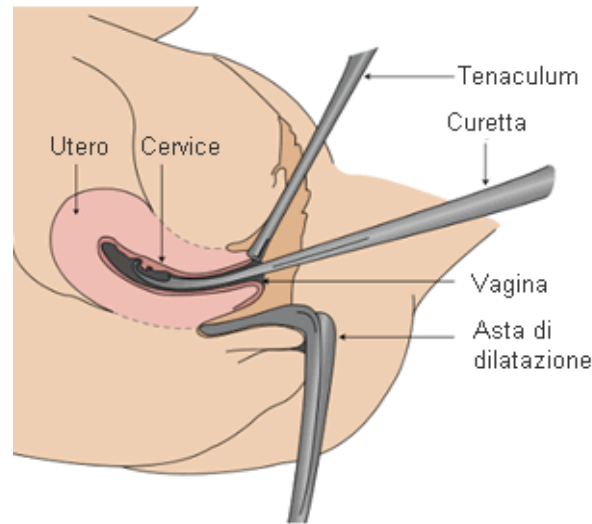
L' ITER DIAGNOSTICO



- * Esame istologico su piccola Biopsia con Tecniche Istologiche di routine e Tecniche speciali immunoistochimiche
- * Esame istologico su campione chirurgico:
 - Su sezioni definitive dopo fissazione del campione chirurgico
 - ✓ Su sezioni congelate al momento dell'intervento chirurgico
- * Esame citologico di liquido peritoneale libero e di lavaggio

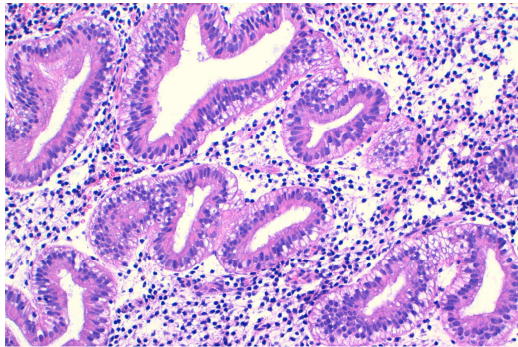


Esame istologico su piccola biopsia

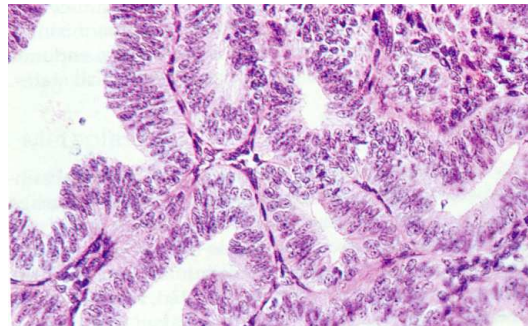


Curettage endometriale: E'una procedura chirurgica che si avvale dell'ausilio di una curetta (una sorta di cucchiaino tagliente) per rimuovere una **porzione** di endometrio o una **porzione** di una lesione contenuta nella cavità endometriale

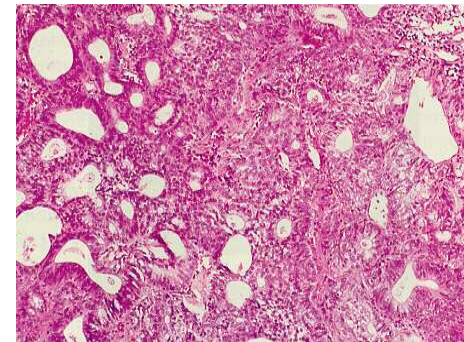
Esame istologico su Piccola Biopsia



Tessuto normale



Tessuto con atipie



Tessuto neoplastico

Limiti dell'Esame istologico su piccola biopsia

E' dimostrato che la piccola biopsia endometriale ha dei limiti poiché nel materiale esaminato c'è solo una parte dell'intera neoplasia

Causa erronee valutazioni riguardanti il grado di differenziazione

istologico ed il tipo istologico di una neoplasia, l'infiltrazione dei tessuti

Sottostanti (fattori prognostici)

I Ben-Shachar, J. Pavelka, D.E. Cohn *et al.* *Obstet Gynecol*, 105 (3) (2005), pp. 487–493

A.G. Daniel, W.A. Peters III. *Obstet Gynecol*, 71 (4) (1988), pp. 612–614

R.W. Petersen, J.A. Quinlivan, G.R. Casper *et al.* *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 40 (2) (2000), pp. 191–194



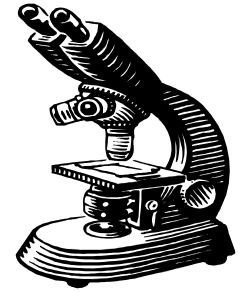
PROGNOSI

Fattori uterini

Fattori extrauterini



Fattori prognostici uterini



- . Tipo istologico
- . Grado istologico
- . Infiltrazione del miometrio
- . Invasione vascolare
- . Presenza di iperplasia atipica
- . Coinvolgimento della cervice
- . Stato dei recettori ormonali



Esame istologico su campione chirurgico:

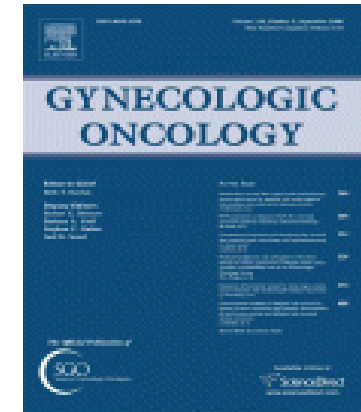
Su sezioni congelate al momento dell'intervento
chirurgico

Su sezioni definitive dopo Fissazione del
campione chirurgico





Vol 110, Issue 3 September 2008, Pages 286–292



Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma

Daniel Egle, Barbara Grisseemann, Alain G. Zeimet, Elisabeth Müller-Holzner, Christian Marth

410 casi

Confronto tra reperti all'esame intra-operatorio e quelli osservati su

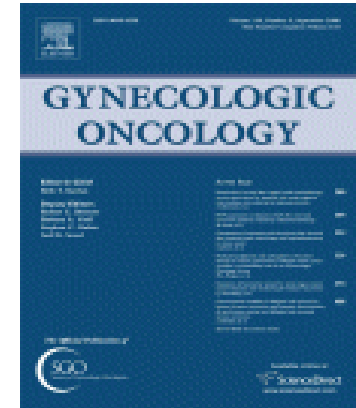
Sezioni all'esame definitivo

Maggiore discrepanza: invasione linfovaskolare (8/14 casi)

In una minoranza di casi: discrepanza con il grading (sottostimato o sovrastimato nelle nelle sezioni congelate)



Vol 127 Issue 3 , December 2012, Pages 525–531

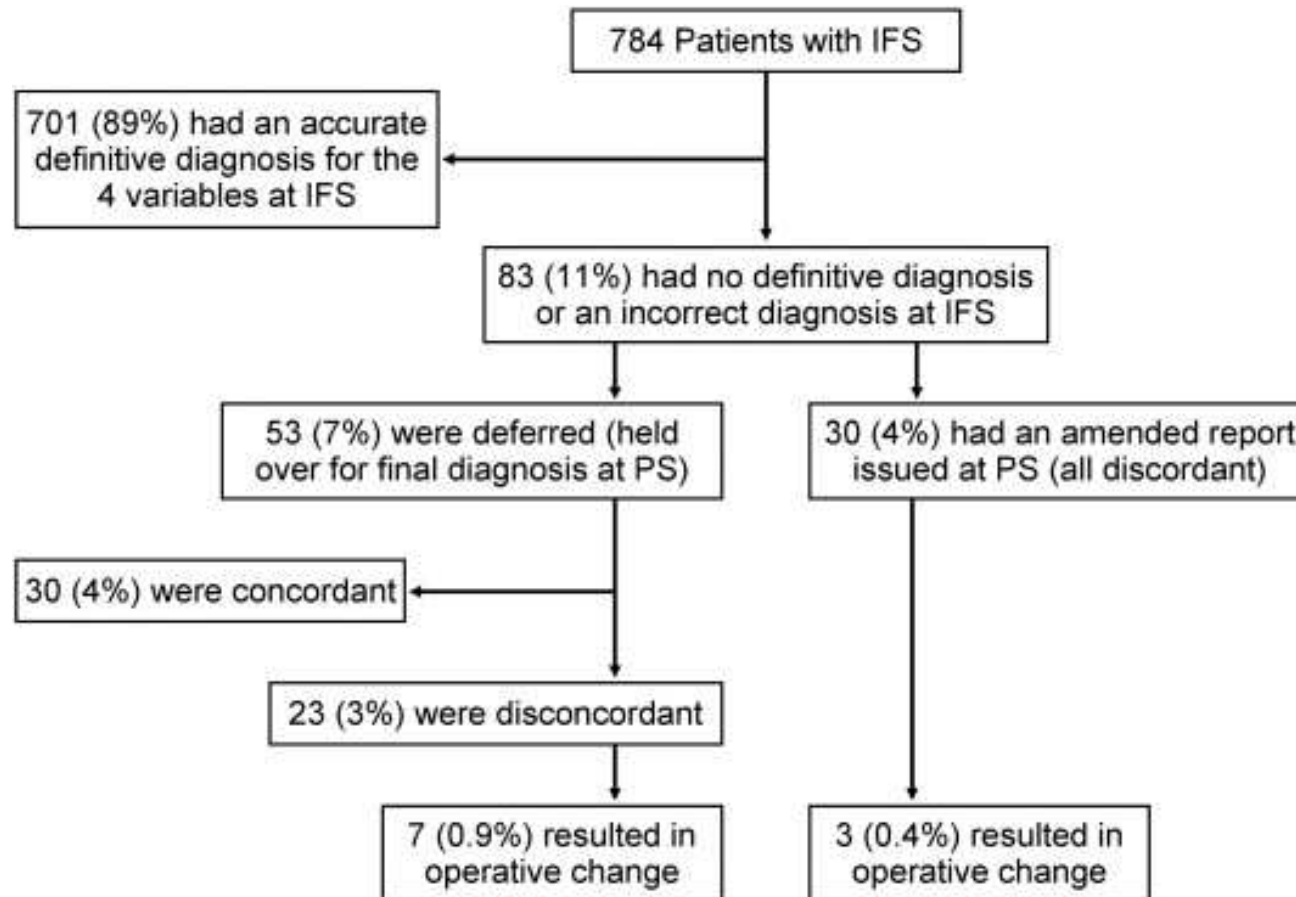


A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer

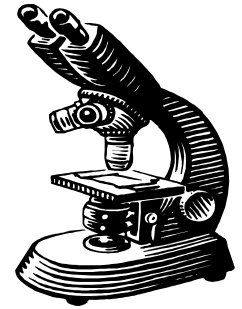
Sanjeev Kumar, Fabiola Medeiros, Sean C. Dowdy, Gary L. Keeney, Jamie N. Bakkum- Gamez, Karl C. Podratz, William A. Cliby, Andrea Mariani

Division of Gynecologic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

Conclusions: Clinically significant discordance between **IFS and PS occurred in only 1.3%** of cases. Despite skepticism expressed in the medical literature, IFS provides highly reliable data to guide intraoperative treatment decisions at institutions with sufficient pathologic expertise.



Fattori prognostici extra-uterini



- * Citologia peritoneale
- * Coinvolgimento degli annessi
- * Metastasi ai linfonodi pelvici,
- * Metastasi ai linfonodi para-aortici
- * Metastasi peritoneali

Tipo istologico

Tipo I: (80%) Endometrioide,

Pre-menopausa, associato a obesità, iperlipidemia, iper-estrenismo, preceduto da iperplasia complessa atipica (Buona Prognosi)

Tipo II: (20%) Non-Endometrioide

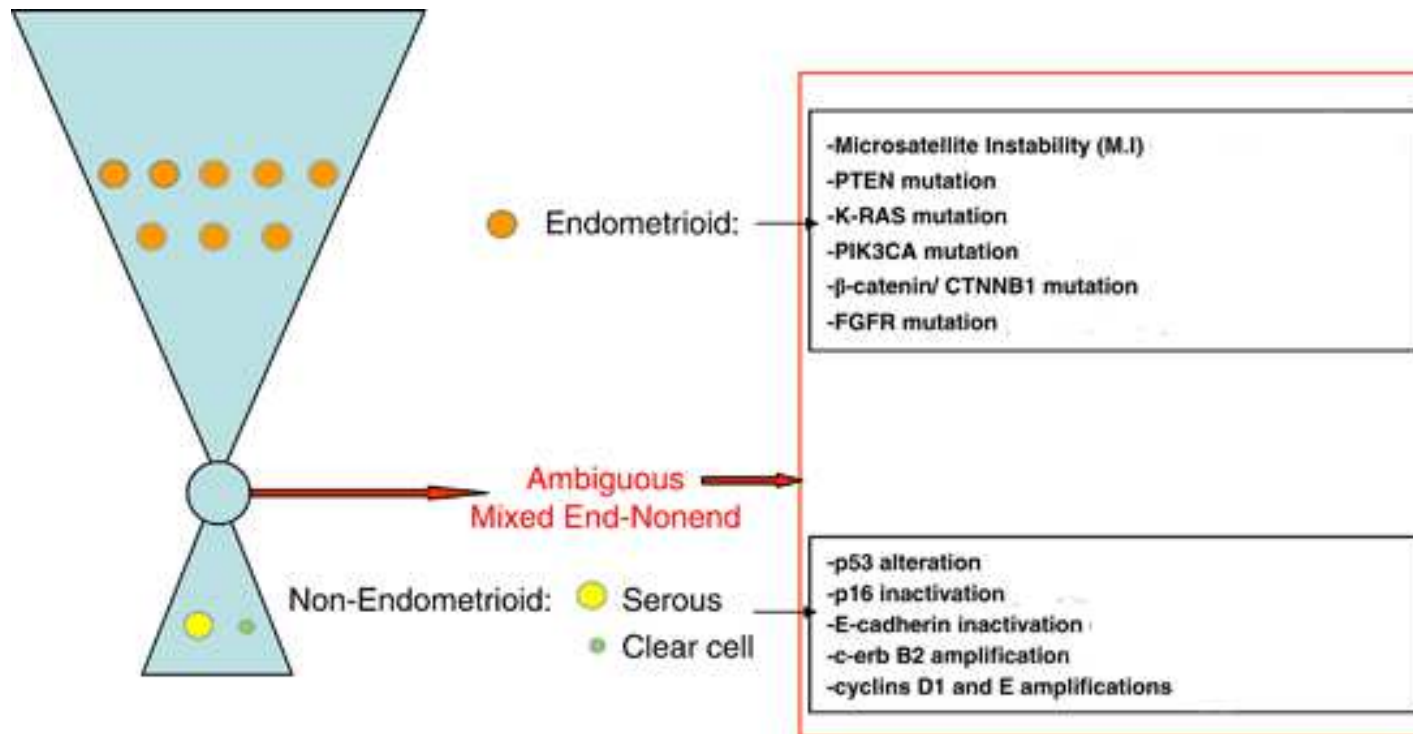
Menopausa, non correlato agli estrogeni e iperplasia, si sviluppa su endometrio atrofico e polipi endometriali

preceduto da carcinoma endometriale intraepiteliale (Cattiva prognosi)

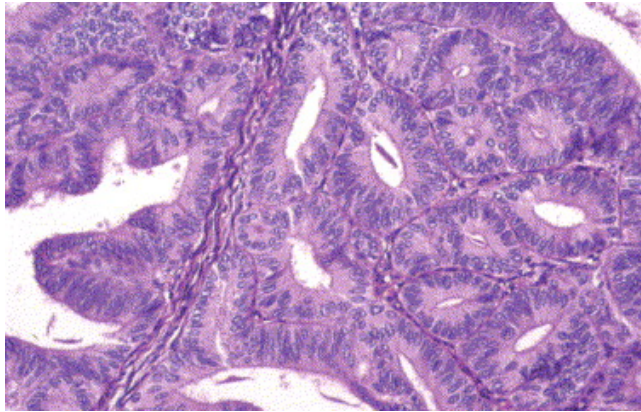
REVIEW

Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression

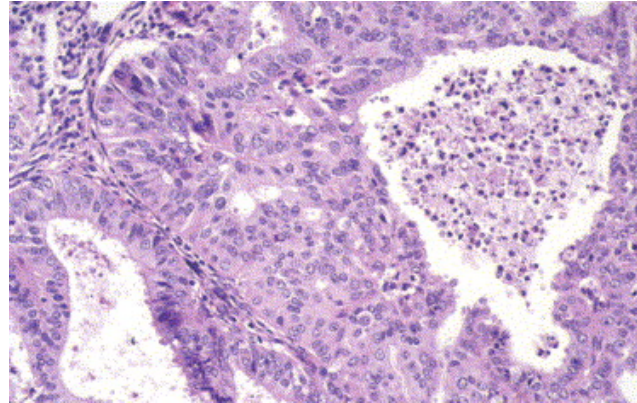
A Yeramian¹, G Moreno-Bueno², X Dolcet¹, L Catusus³, M Abal⁴, E Colas⁵, J Reventos⁵, J Palacios⁶, J Prat³ and X Matias-Guiu¹



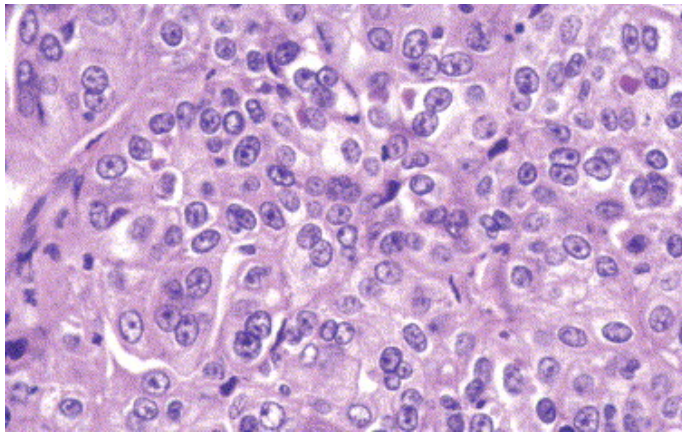
GRADING: Carcinoma Endometrioide



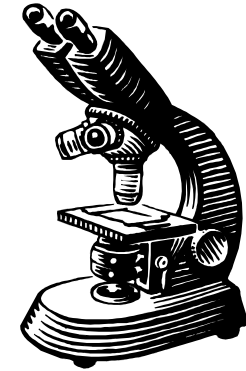
G1: <5 %



G2: 6-50 %



G3: >50%



International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) **Announcements. FIGO stages:**
1998 revision **Gynecol Oncol**, 35 (1999), pp. 125–127

La presenza di un grado nucleare 3

(Marcato pleomorfismo nucleare, cromatina dispersa e nucleoli evidenti)

in neoplasie con un'architettura di grado 1 o 2 aumenta il loro grado di uno.

R.J Zaino, R.J Kurman, K.L Diana *et al.*

The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histological grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study

Cancer, 75 (1995), pp. 81-86

Stage I	Tumor confined to the corpus uteri
IA	No or less than half myometrial invasion
IB	Invasion to or more than half of the myometrium
Stage II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor
IIIA	Tumor invades the serosa and/or adnexae
IIIB	Vaginal and/or parametrial involvement
IIIC	Metastases to the pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IIIC1	Positive pelvic nodes
IIIC2	Positive para-aortic lymph nodes with or without positive pelvic lymph nodes
Stage IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases
IVA	Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa
IVB	Distant metastases, including intra-abdominal metastases and/or inguinal lymph nodes

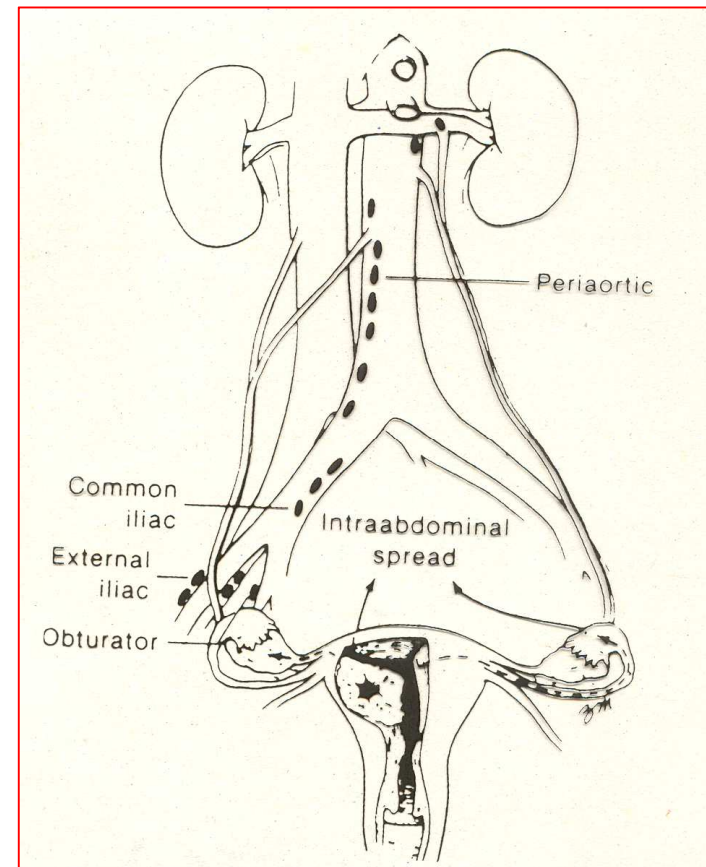
FIGO indicates Federation of Gynecologists and Obstetricians.

Revised FIGO Staging System for Endometrial Cancer.

LEWIN, SHARYN

Clinical Obstetrics & Gynecology. 54(2):215-218, June 2011.

DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182185baa



Utile in tal caso es. citologico:

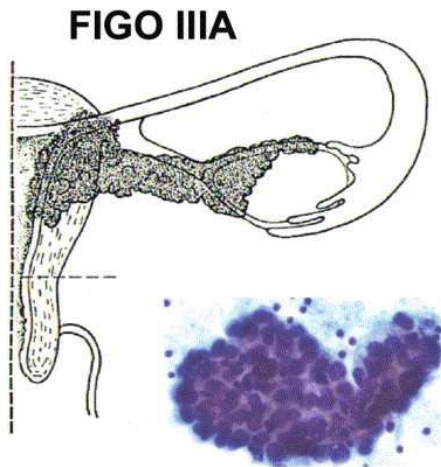
Liquido libero in addome

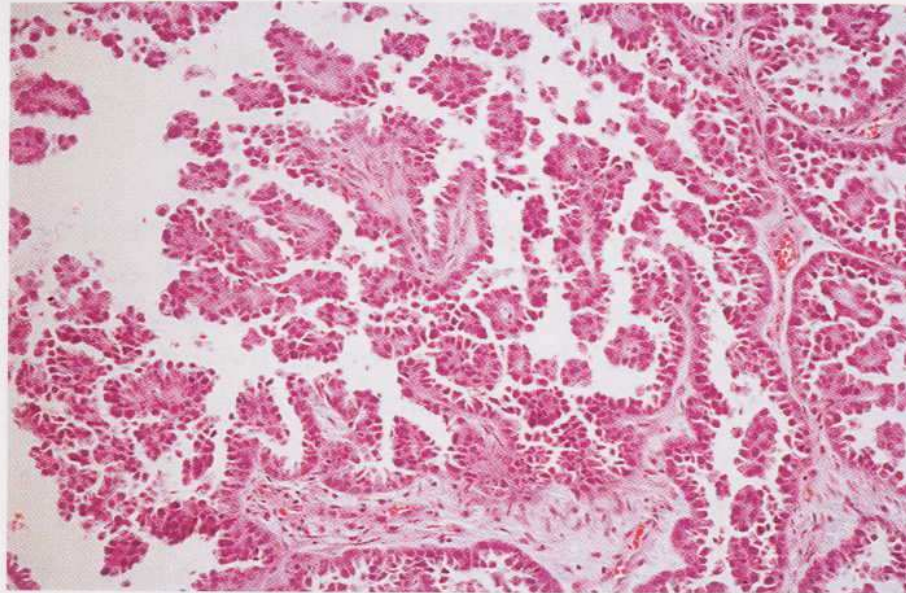
o

su liquido di lavaggio

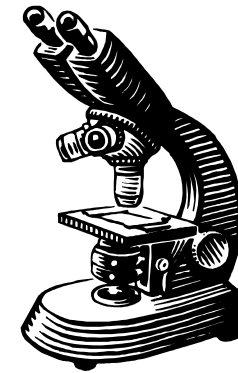
peritoneale al momento

dell'intervento chirurgico

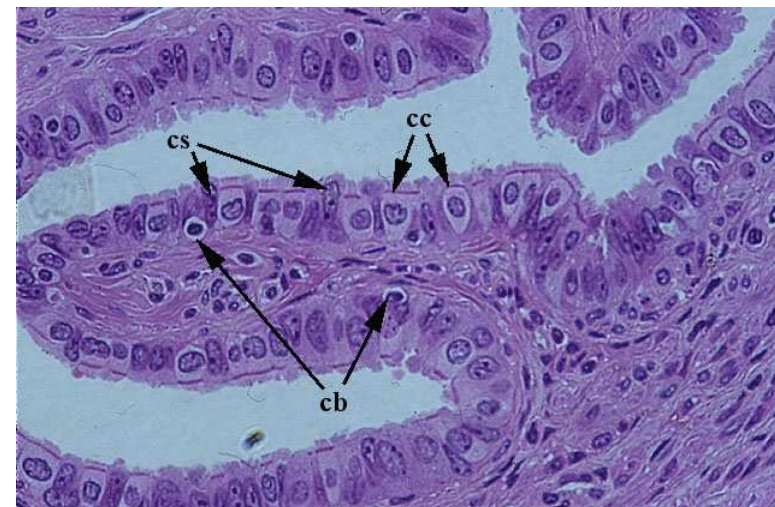


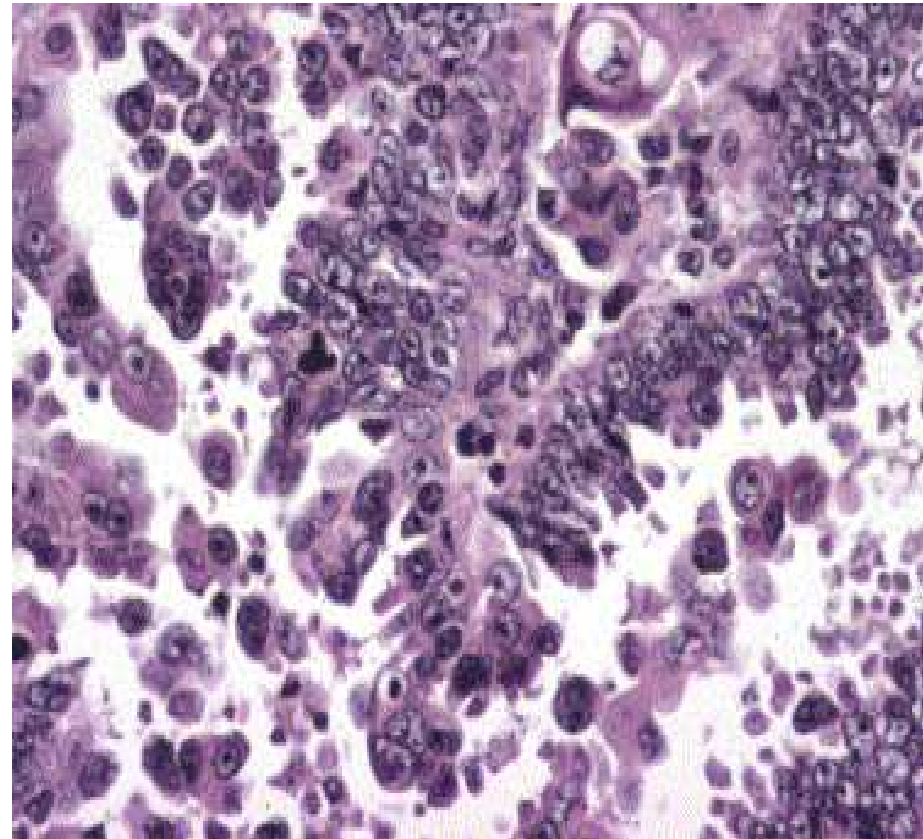


Carcinoma Sieroso Papillare

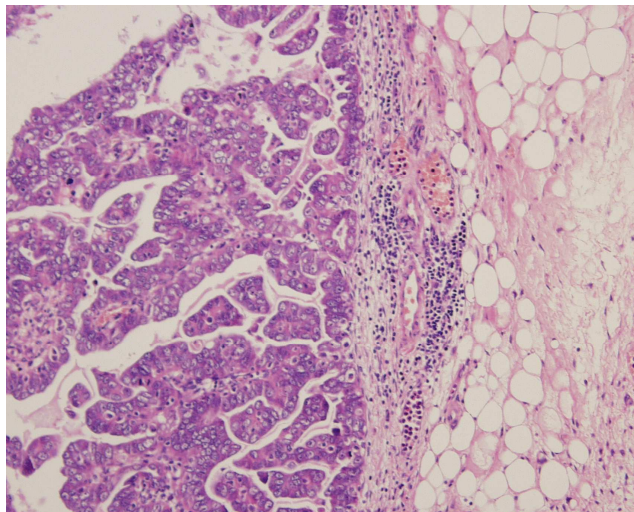
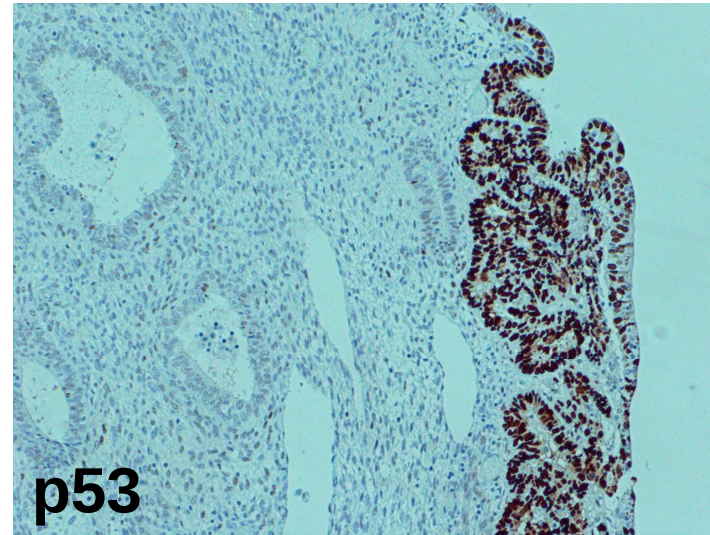
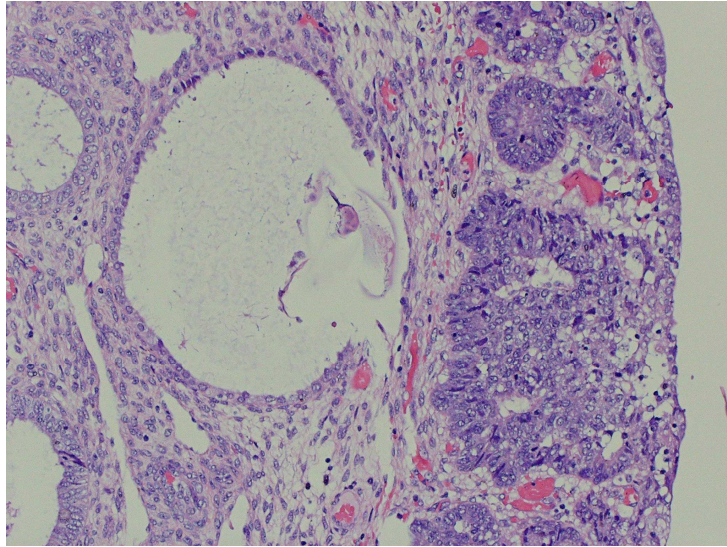


**Differenziazione
tubarica**





Carcinoma sieroso in polipo endometriale ghiandolare cistico



Omento: Carcinoma sieroso

Mod Pathol. 1990 Mar;3(2):120-8.

Serous carcinoma in endometrial polyps.

Silva EG, Jenkins R.

Department of Pathology,

University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston.

Sixteen patients who had serous carcinoma involving endometrial polyps and who demonstrated rare or absent myometrial or lymphovascular invasion are reported. Six of these patients had clinical manifestations of extrauterine disease at presentation. Of the ten patients who presented with clinical stage I disease, six eventually developed extrauterine recurrence, and four of these six were dead of disease within 19 mo of recurrence. Similarities between the patients who presented with extrauterine disease and the patients who presented with clinical stage I disease, including high percentages of patients with hyperplasia of ovarian epithelium surface and of fallopian tube epithelium, suggest that serous carcinoma involving endometrial polyps may represent one aspect of a multicentric disease. In such multicentricity, the entire female genital tract and the abdominal peritoneal surfaces would be at high risk for concurrent or subsequent involvement by serous carcinoma even in the absence of myometrial or lymphovascular invasion.

Original Article

Modern Pathology (2005) **18**, 75–82, advance online publication, 24 September 2004; doi:10.1038/modpathol.3800271

Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases

Pei Hui¹, Michael Kelly², David M O'Malley², Fattaneh Tavassoli¹ and Peter E Schwartz²

¹Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

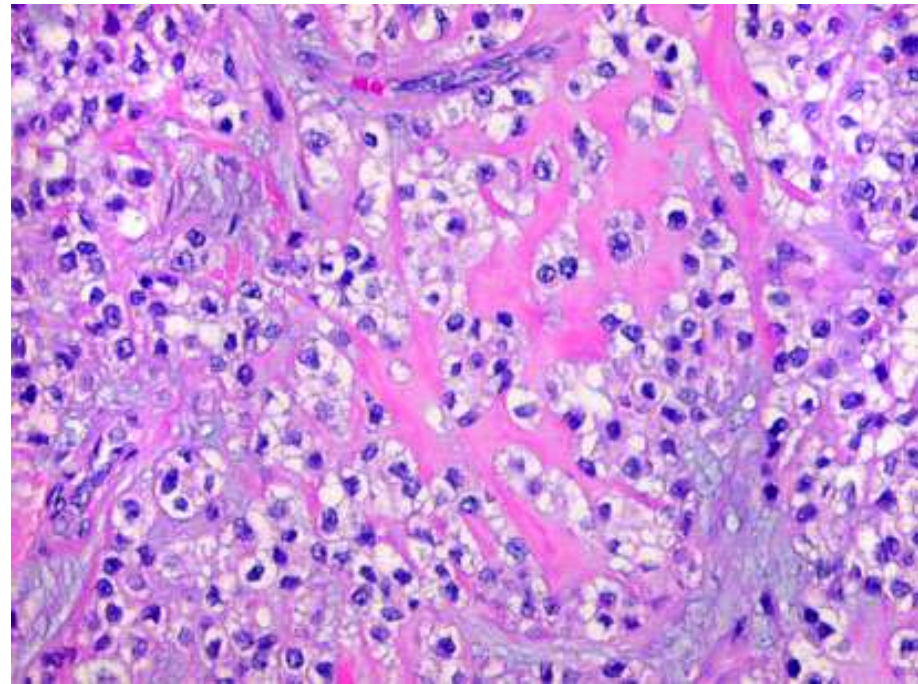
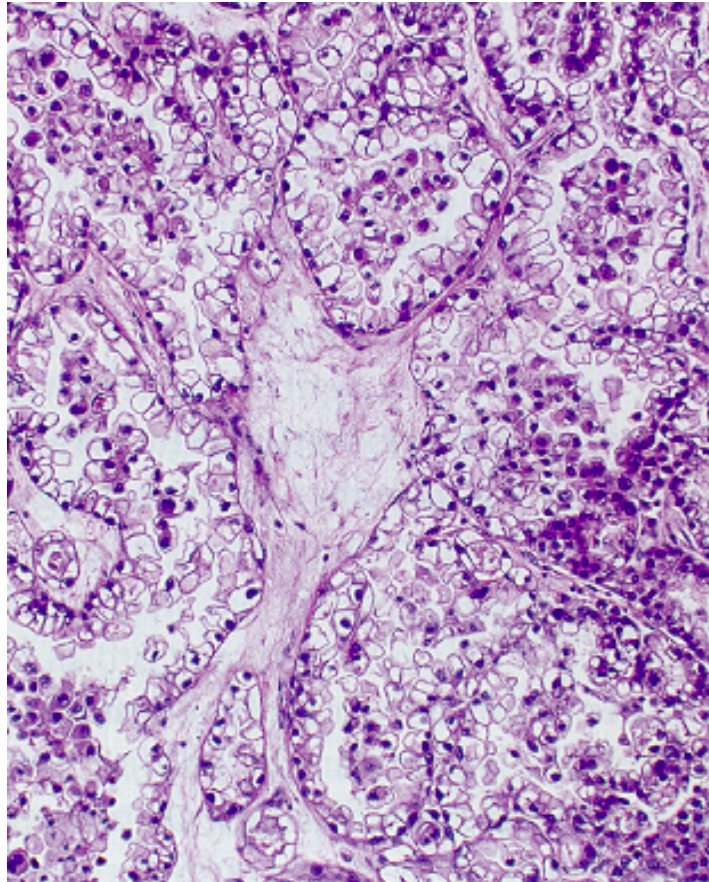
²Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Received 12 April 2004; Revised 15 July 2004; Accepted 26 July 2004; Published online 24 September 2004.

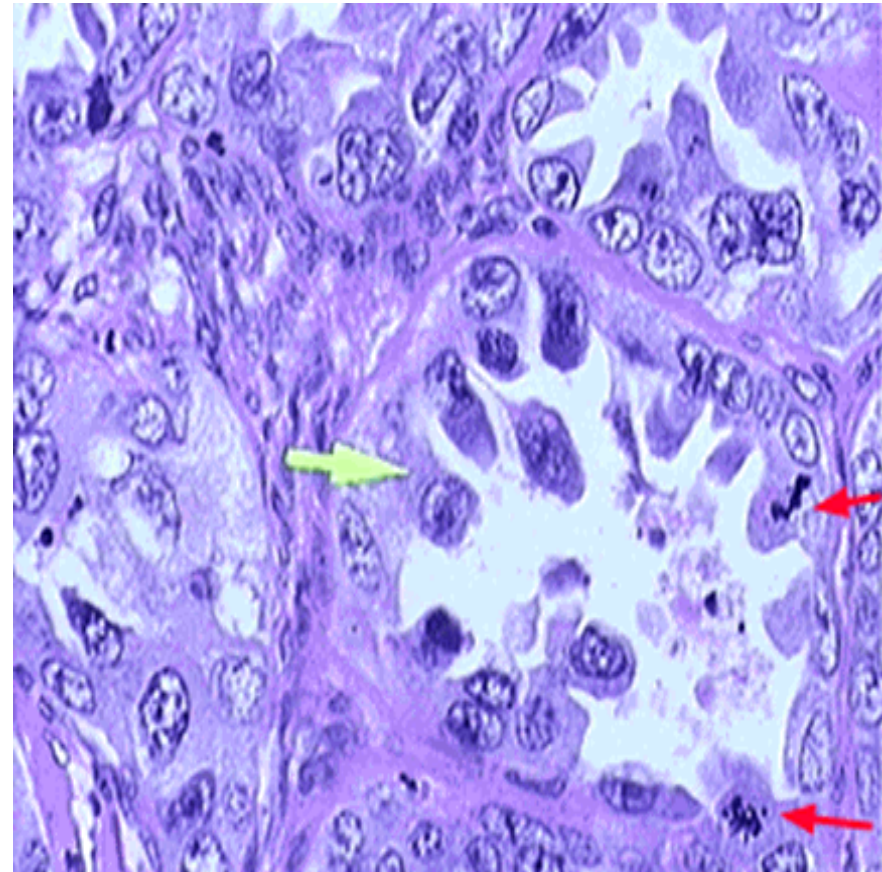
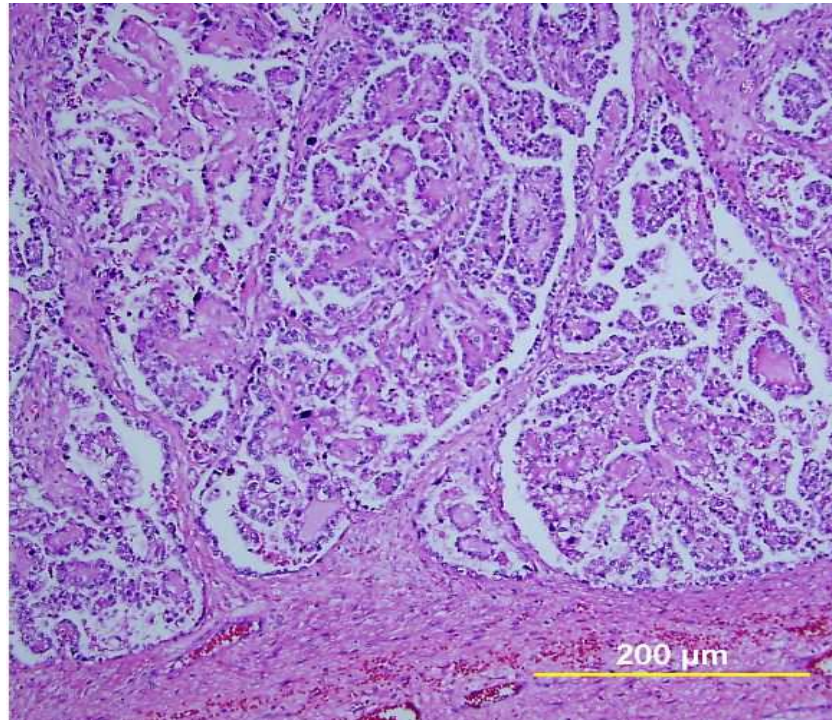
Abstract

The term 'minimal uterine serous carcinoma' has been proposed to include serous carcinomas with invasion limited to the endometrium (superficial serous carcinoma), and those without stromal invasion (intraepithelial serous carcinoma or endometrial intraepithelial carcinoma). Both lesions display similar cytological and immunohistochemical profiles of a typical invasive serous carcinoma with a high nuclear grade and an overexpression of mutant p53 protein. We studied the clinicopathologic features of 40 cases of minimal uterine serous carcinoma. All patients were postmenopausal and underwent hysterectomy and surgical staging procedures. There were nine cases of intraepithelial serous carcinoma and 31 cases of superficial serous carcinoma. Five intraepithelial serous carcinomas and 16 superficial serous carcinomas exclusively involved an endometrial polyp. A total of 18 minimal uterine serous carcinomas also involved, in addition to a polyp, the endometrium proper in the form of intraepithelial serous carcinoma (13 cases) and superficial serous carcinoma (five cases). Overall, minimal uterine serous carcinomas were found to involve an endometrial polyp in 88% of the cases (35/40) and were confined to the polyp in 53% (21/40). **Extrauterine tumors were present in 45% of the cases (18/40).** In all, 22 patients with tumor limited to their uteri demonstrated an overall survival of 94% (2–73 months of follow-up). **Eight of 18 patients with extrauterine tumors died of their malignancy (1.5–62 months of follow-up).** In conclusion, a significant majority of minimal uterine serous carcinomas involve an endometrial polyp. **Complete surgical staging is important to predict the prognosis.** When the lesion is confined to an endometrial polyp and/or the endometrium proper, the clinical outcome is excellent.

Adenocarcinoma dell'endometrio a cellule chiare o mesonefroide



Adenocarcinoma dell'endometrio a cellule chiare o mesonefroide



Istotipi rari

Alcuni: prognosi buona

Altri: prognosi infausta

Terapia diversa da istotipo ad istotipo

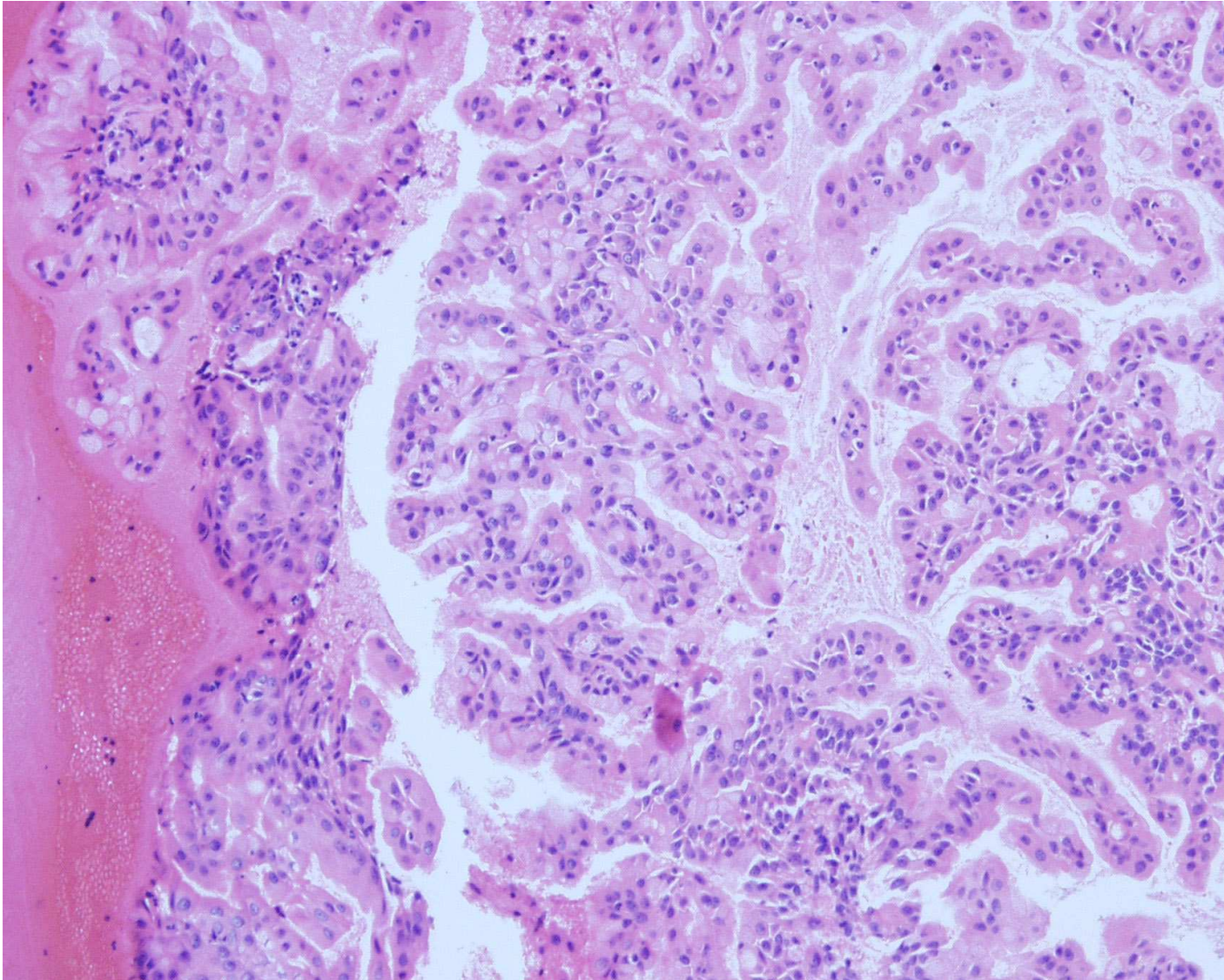
Problema diagnostico su biopsia per rarità e perchè possono mimare lesioni benigne o altre neoplasie

**UTILI PER LA DIAGNOSI TECNICHE DI
IMMUNOISTOCHEMICA E BIOLOGIA
MOLECOLARE**

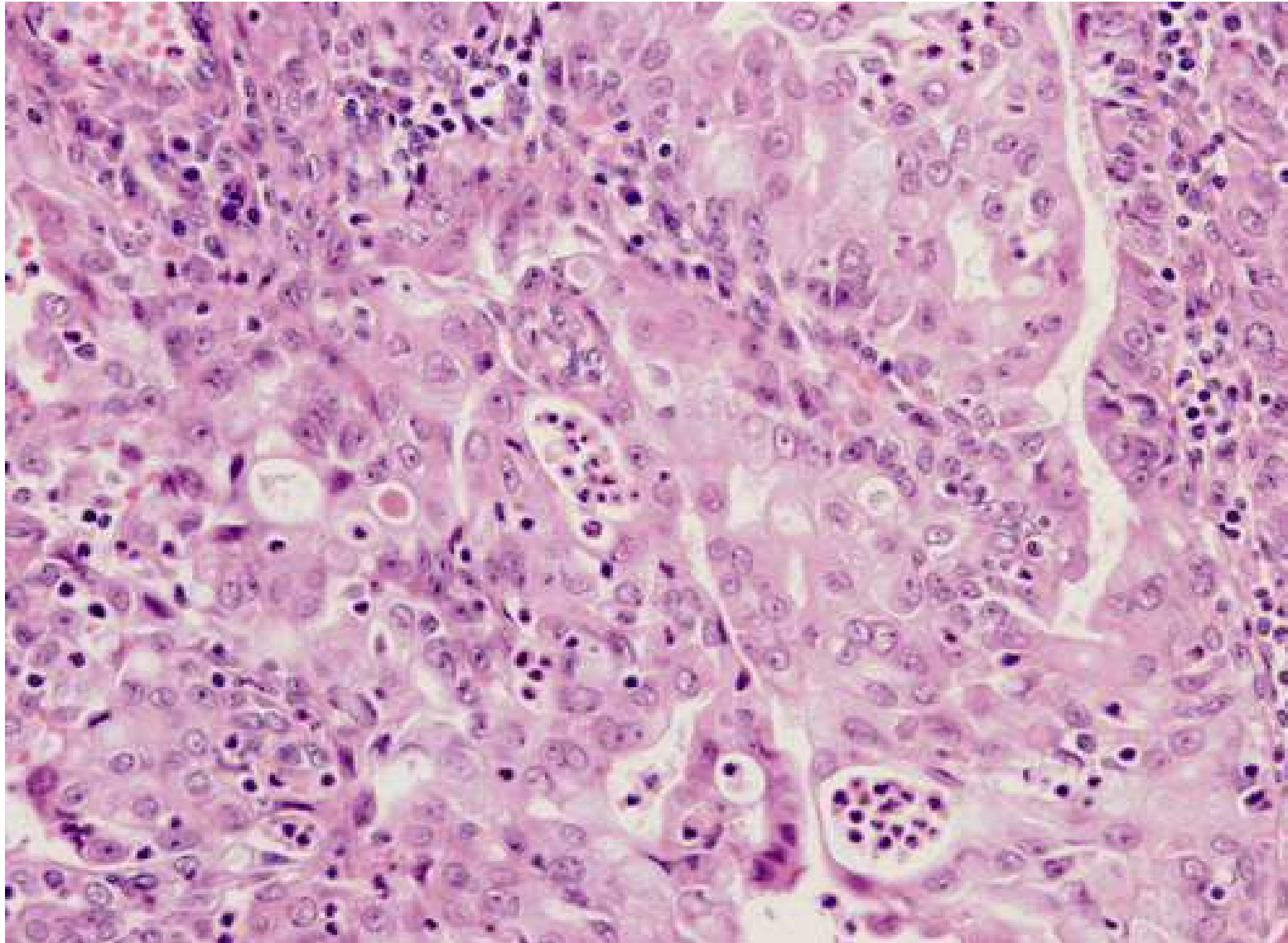
Istotipi rari

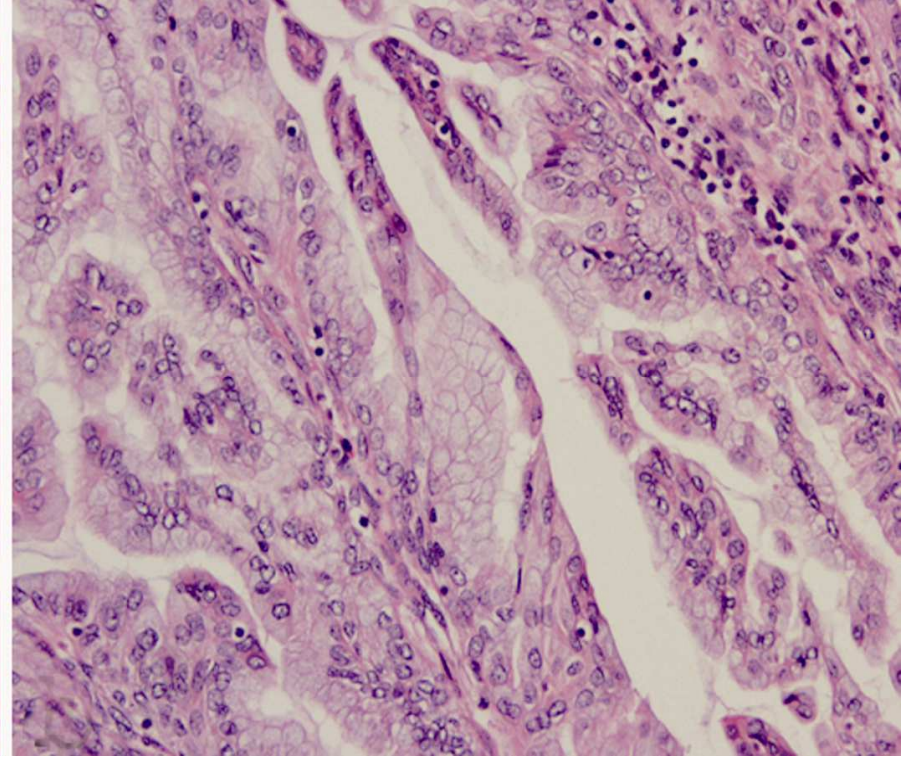
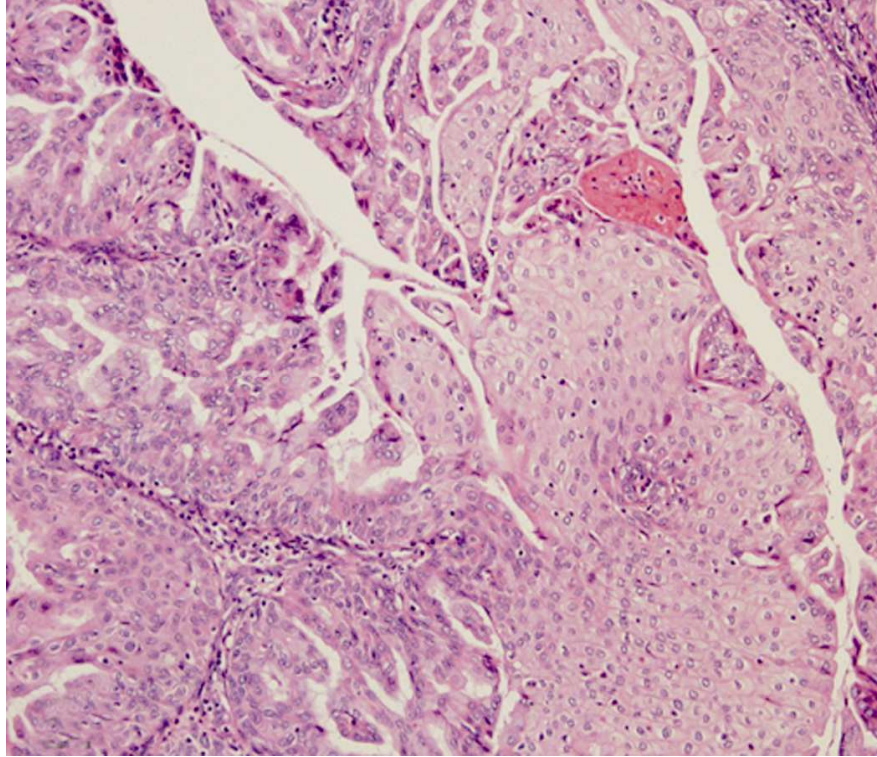
- ★ Mucinoso microghiandolare
- ★ Carcinoma Villo-ghiandolare
- ★ Carcinoma Transizionale
- ★ Carcinoma Squamoso Primitivo
- ★ Glassy cell carcinoma

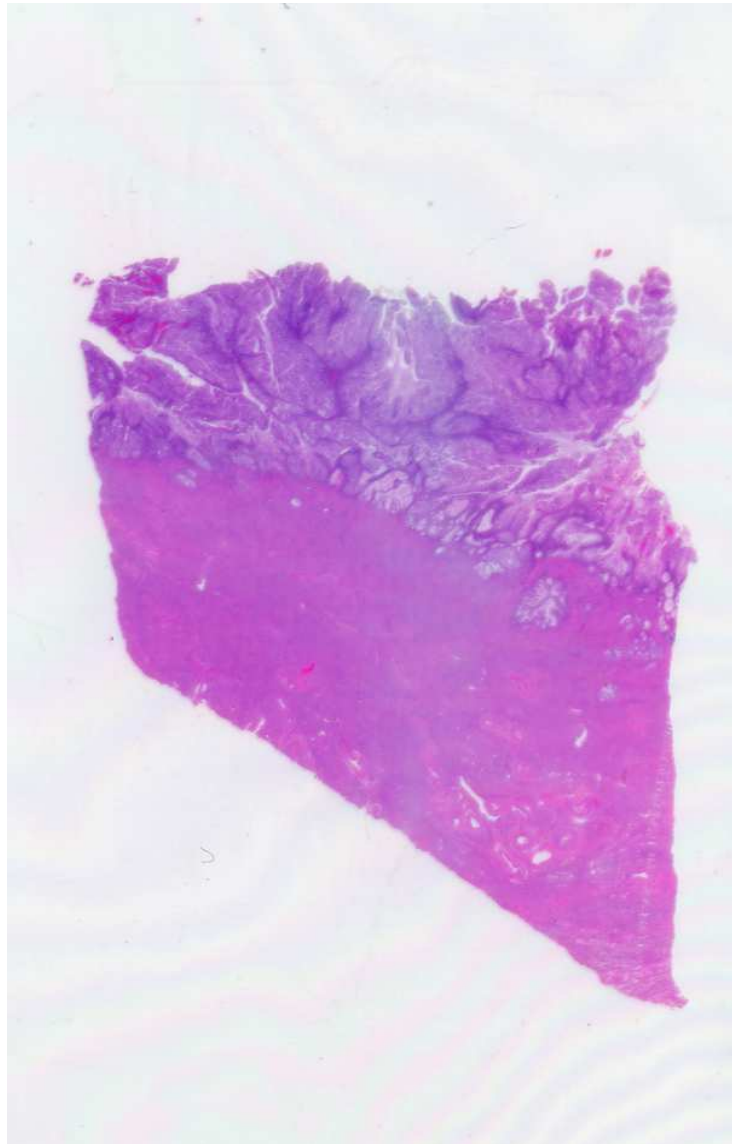
Curettage



Curettage







Giordano G, D'adda T, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M Int J Gynecol Pathol 2006;
25:77-82

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE

VARIANTE MUCINOSA MICROGHIANDOLARE

Carcinoma di basso grado corrisponderebbe ad un adk
endometrioide G1

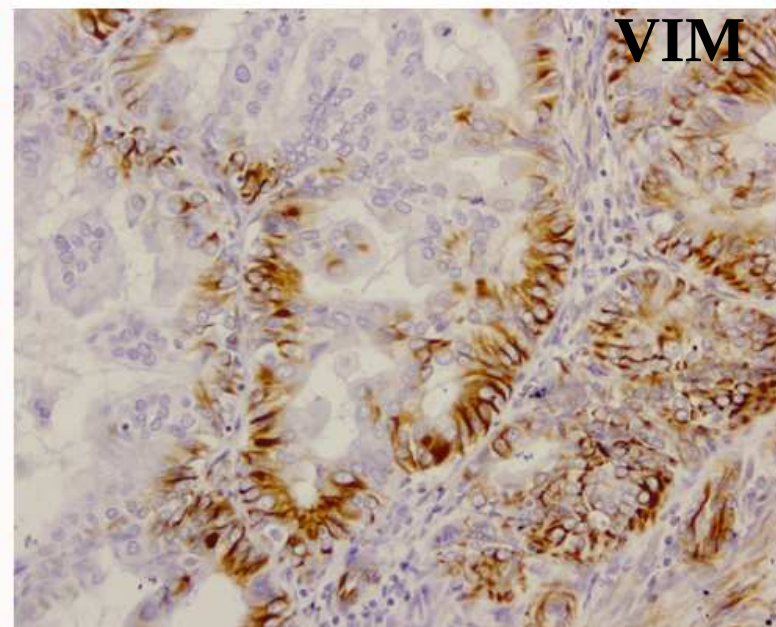
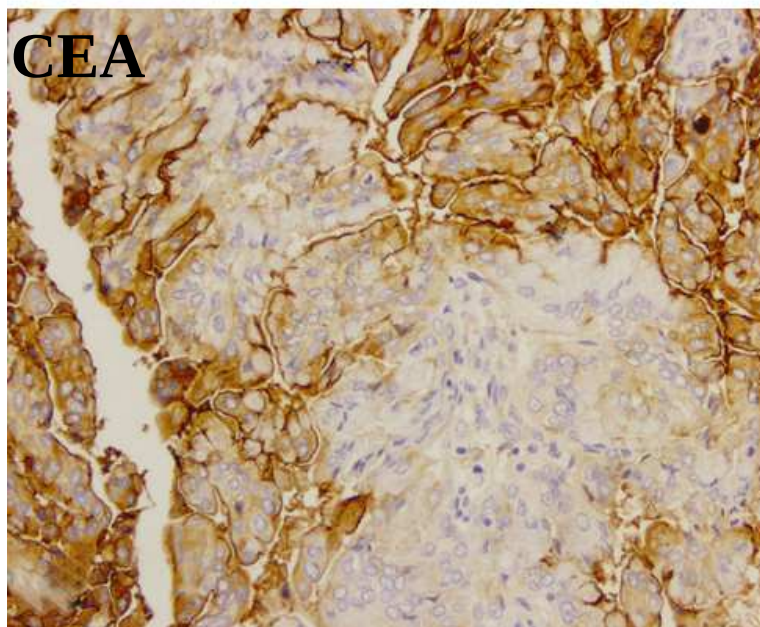
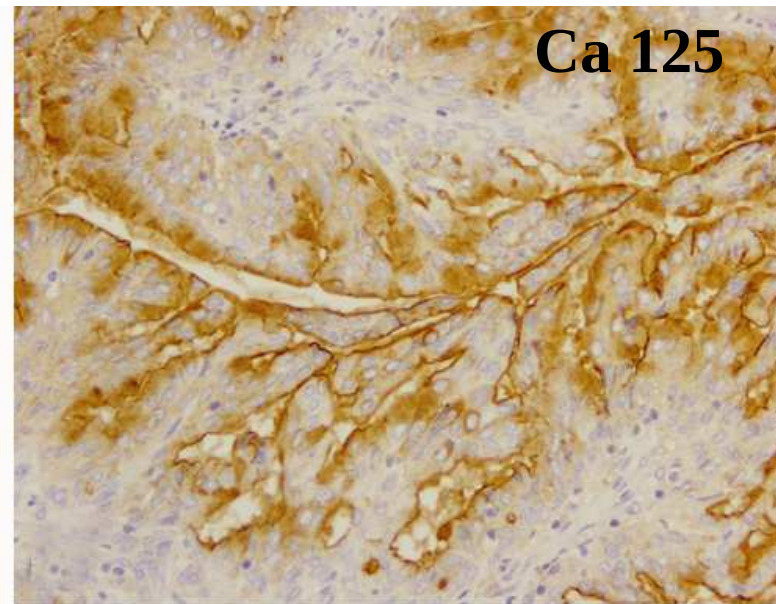
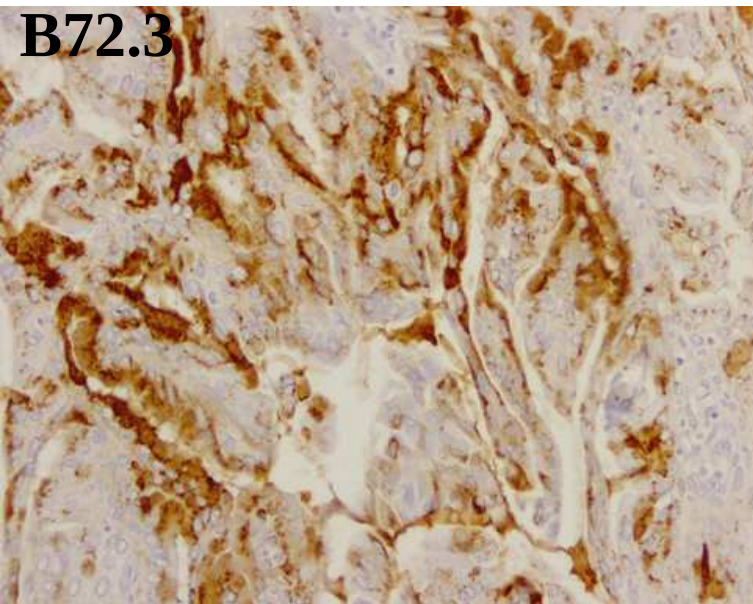
Histopathology 2000, 37: 285

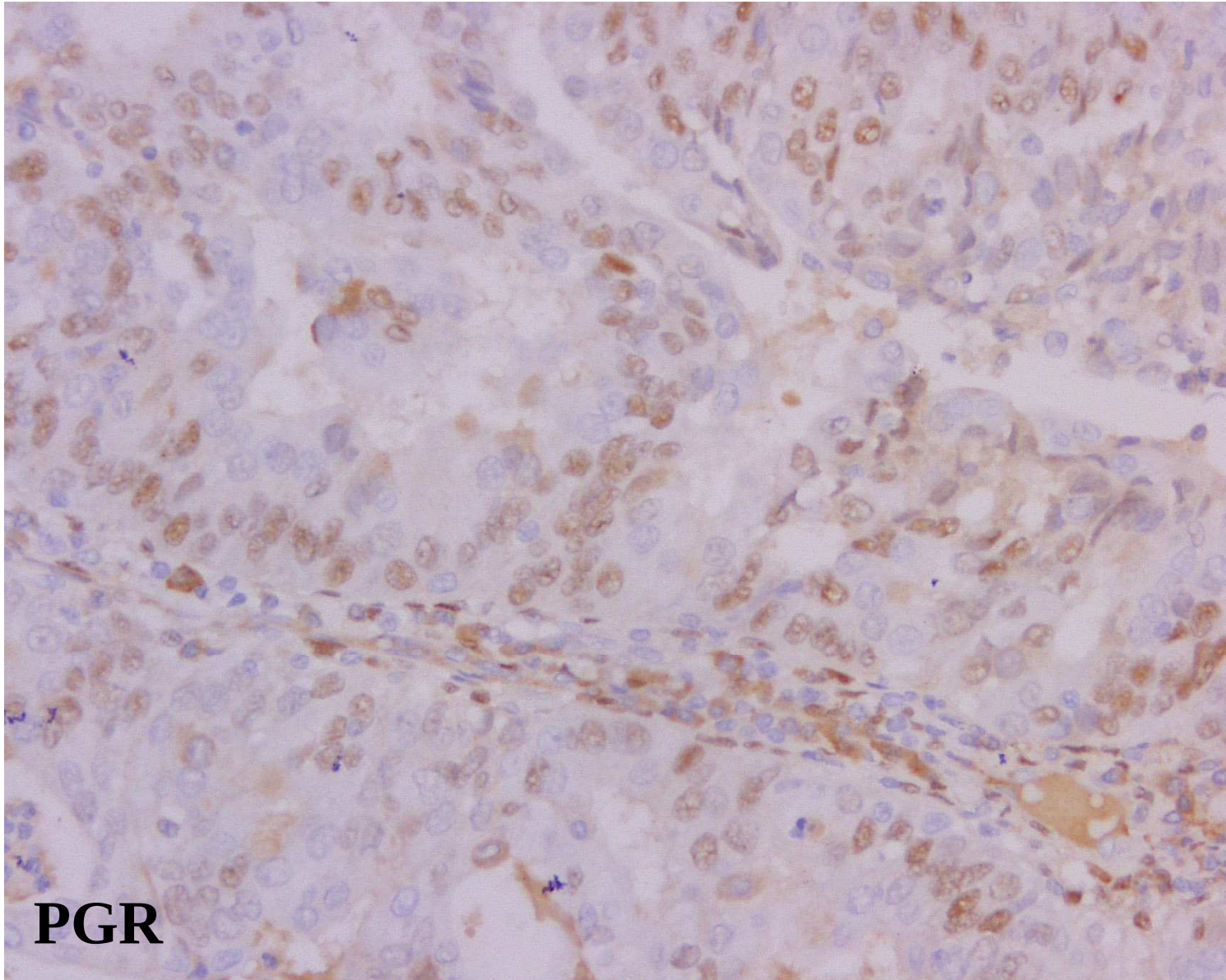
PROBLEMI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- CARCINOMA CERVICALE/
CARCINOMA ENDOMETRIALE
- LESIONE BENIGNA (IPERPLASIA
CERVICALE MICROGHANDOLARE)

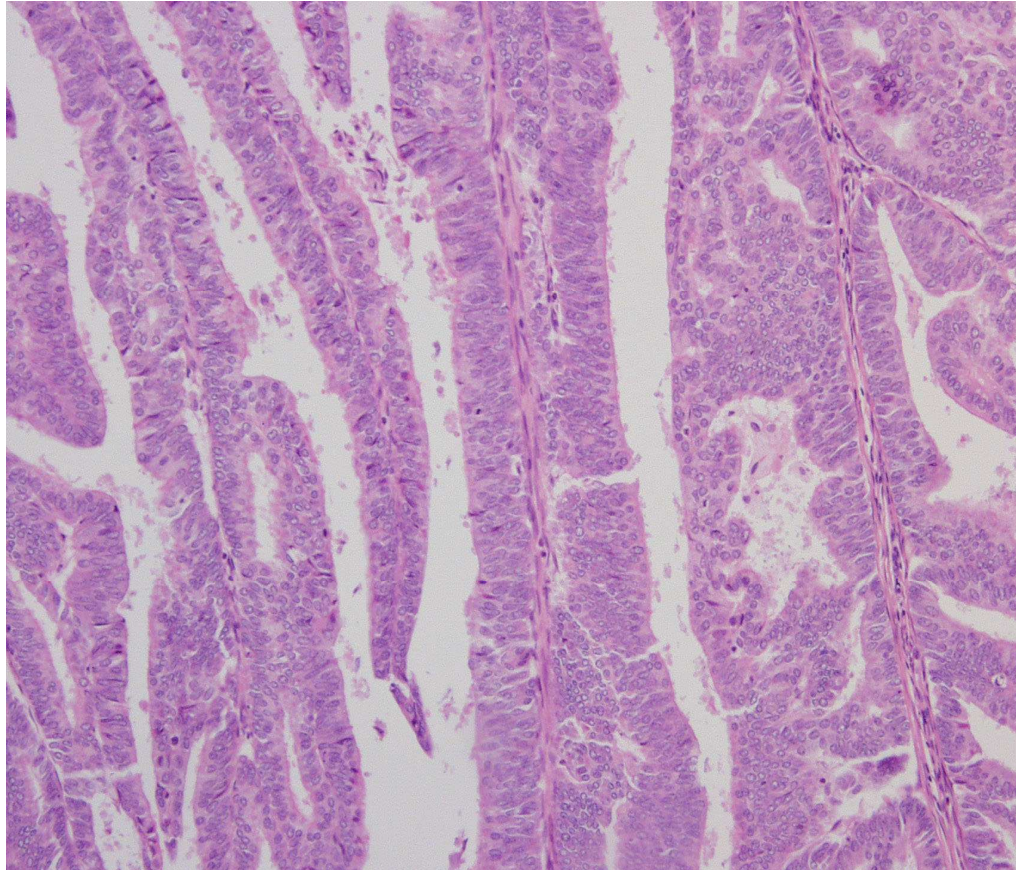
Iperplasia microghiandolare della cervice

- Pattern microghiandolare
- Presenza di neutrofili
- Presenza di lievi atipie
- Vacuoli subnucleari (40% dei casi)
- Colpisce donne giovani (gravide, donne che fanno uso di contraccettivi orali)
- Negativita' Vimentina
- PGR assente

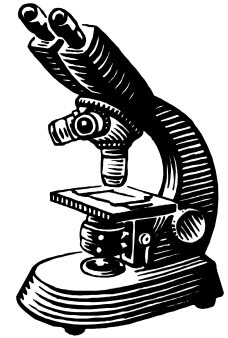




Carcinoma villo-ghiandolare



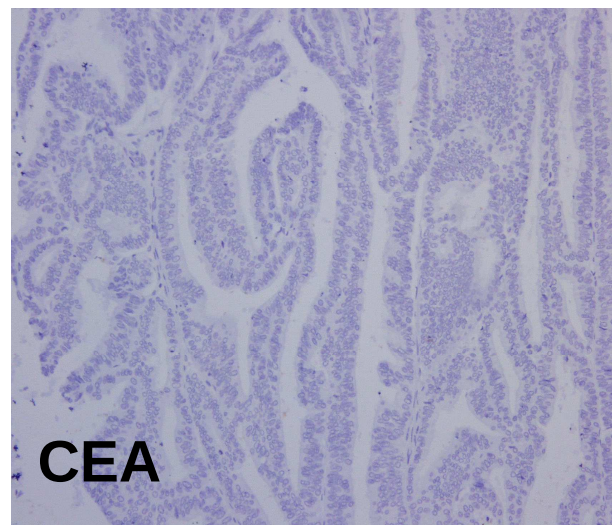
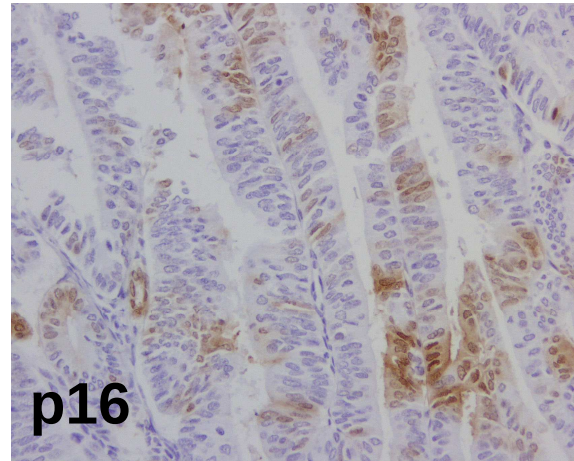
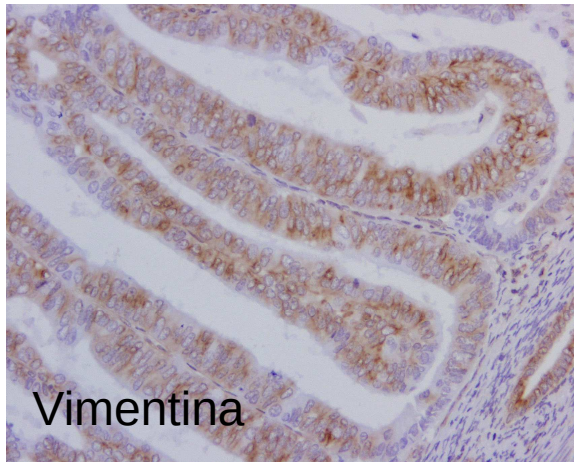
PROBLEMA DIAGNOSTICO SU PICCOLA BIOPSIA



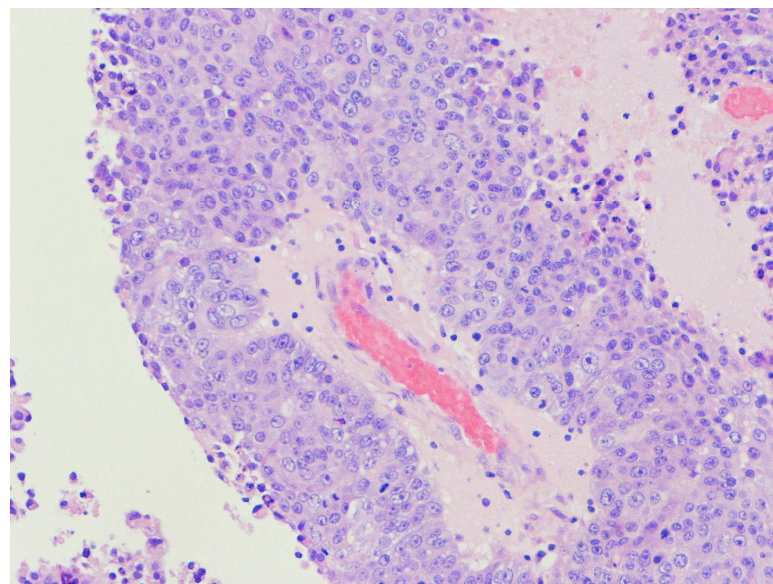
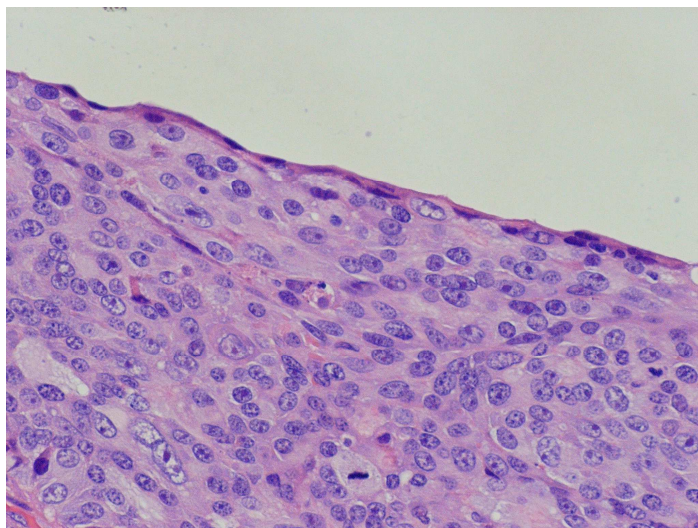
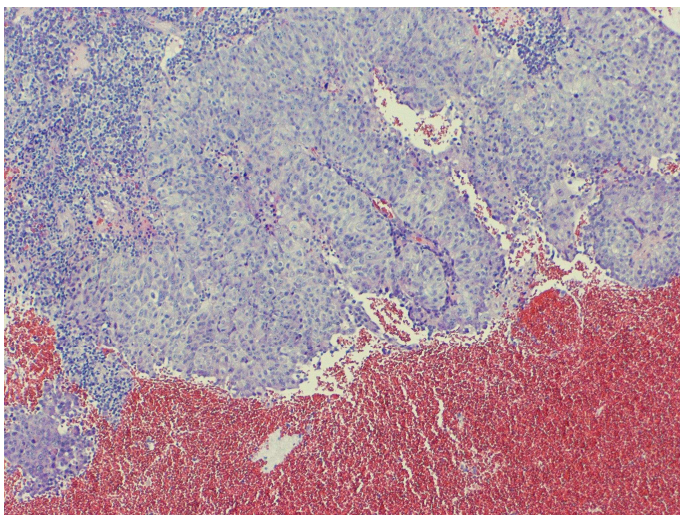
- * IN ASSENZA DI DATI CLINICI:
ASPETTO ECOGRAFICO, ISTEROSCOPIA
CON SEGNALAZIONE DI UNA LESIONE
DEL CORPO UTERINO
- * INDISTINGUIBILE
MICROSCOPICAMENTE DA CARCINOMA
VILLO-GHIANDOLARE DELLA CERVICE
- * DA PATOLOGI INESPERTI PUO' ESSERE
CONFUSO CON CARCINOMA SIEROSO



Profilo immunistochimico del carcinoma villo-ghiadolare dell'endometrio



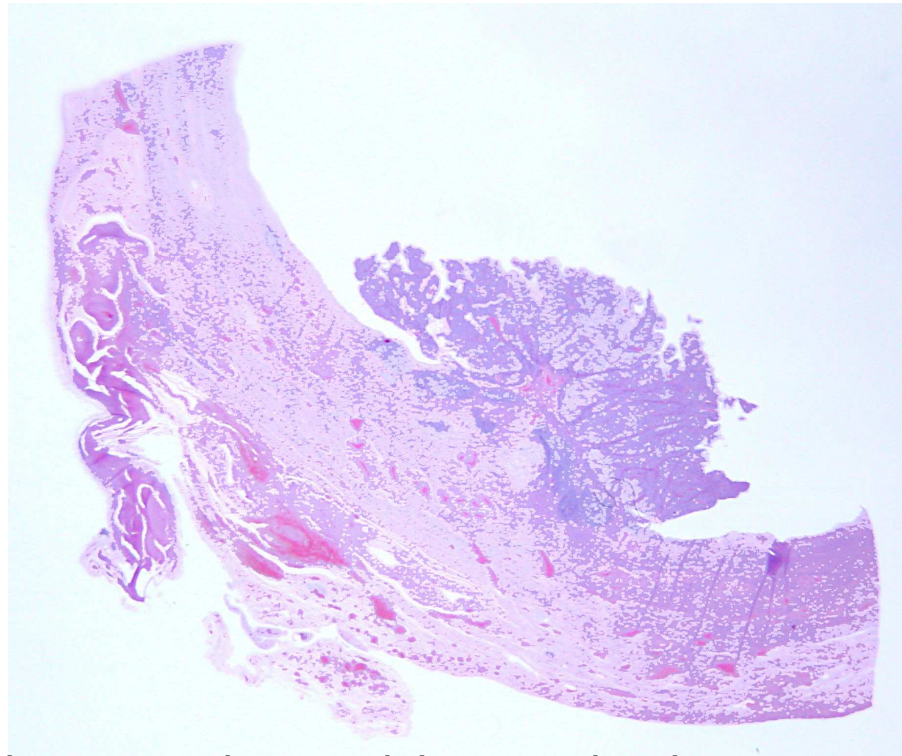
Carcinoma Transizionale dell'endometrio



Caratterisitiche clinico-patologiche

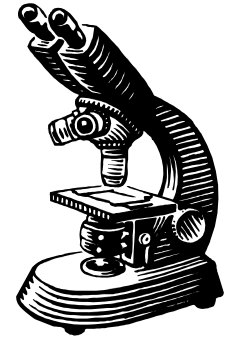
- Variante rara di carcinoma dell'endometrio che somiglia ad un carcinoma transizionale del tratto urinario (solo 13 descritti)
- Colpisce donne in perimenopausa o post-menopausa
- Perdite ematiche anomale, dolore addominale, anemia
- Può associarsi ad altri tipi di carcinomi dell'endometrio
- (endometrioides, villogliandolare, squamoso, carcinoma a cellule chiare e componente sarcomatosa) (Forma mista)
- Può essere costituito solo da componente transizionale (Forma pura)

Carcinoma Transizionale dell'endometrio



Giordano G, D'Adda T, Gnetti L, Merisio C, Raboni S. Int J Gyneco Pathol 2007;
26: 298-304

PROBLEMA DIAGNOSTICO SU PICCOLA BIOPSIA



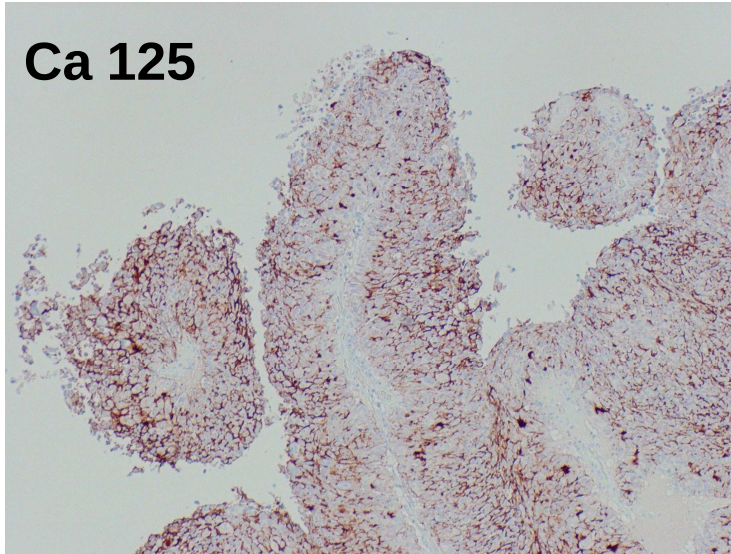
Indistinguibile microscopicamente da
carcinoma transizionale della cervice
uterina

- Indistinguibile da una metastasi di
carcinoma transizionale del tratto
urinario

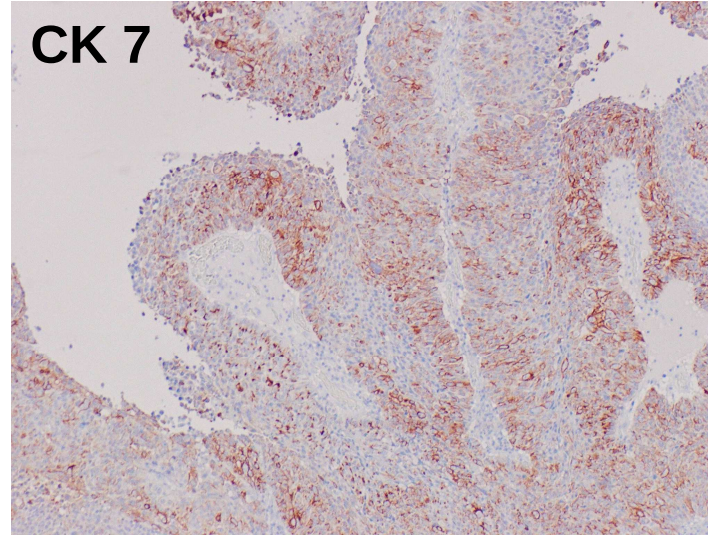


Profilo immunoistochimico del carcinoma transizionale dell'endometrio

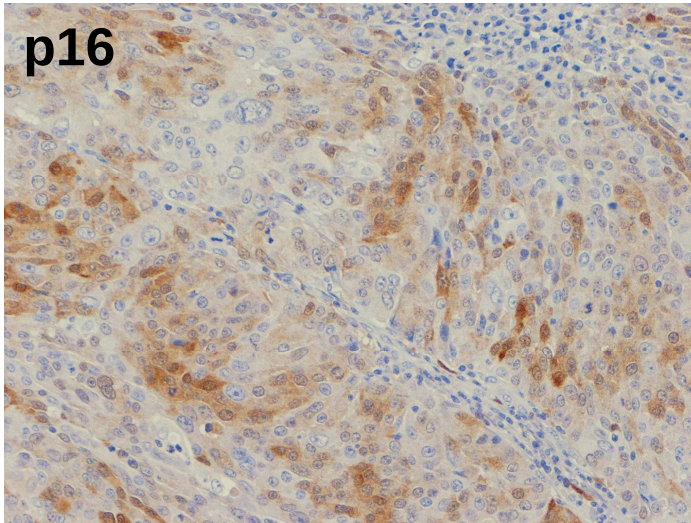
Ca 125



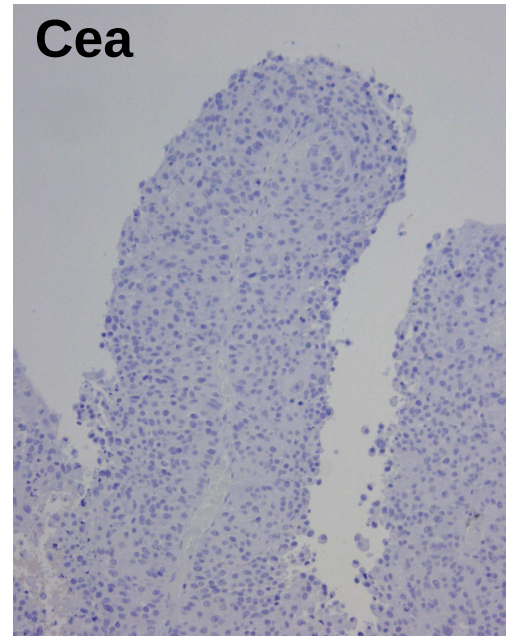
CK 7



p16



Cea



Carcinoma transizionale dell'endometrio

**Alcuni casi sembrano sia correlati
ad un'infezione da HPV**

Liniger Ra, et al Cancer 1998; 83. 521-7

**In altri casi si è dimostrata l'assenza
dell' HPV**

Labonte et al Human Pathol 2001; 32: 230-2

Giordano G et al Int J Gynecol Pathol 2007; 26: 298-304

Carcinoma squamoso dell'endometrio

- E' una neoplasia che non ha componente ghiandolare
- Non ha alcuna connessione con l'epitelio squamoso della cervice
- Non è associato a carcinoma squamoso della cervice

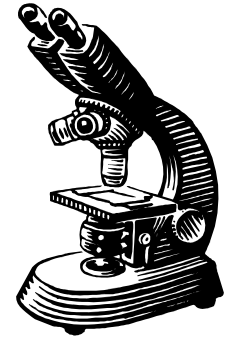
(Fluhmann DF. Surg Gynecol Obstet 1928; 46: 309-316)

- Mostra segni di differenziazione squamosa
(sec WHO: Paulsen H, Taylor C. 1975)

Carcinoma squamoso primitivo dell'endometrio

- ★ E'una neoplasia molto rara:in letteratura infatti sono stati descritti poco meno di 100 casi
- ★ L'istogenesi e l'eziopatogenesi sono ancora controverse
- ★ Colpisce donne in post-menopausa
- ★ Si manifesta con perdita peso, perdite ematiche
- ★ Storia di piometra o irradiazione pelvica

PROBLEMA DIAGNOSTICO SU PICCOLA BIOPSIA

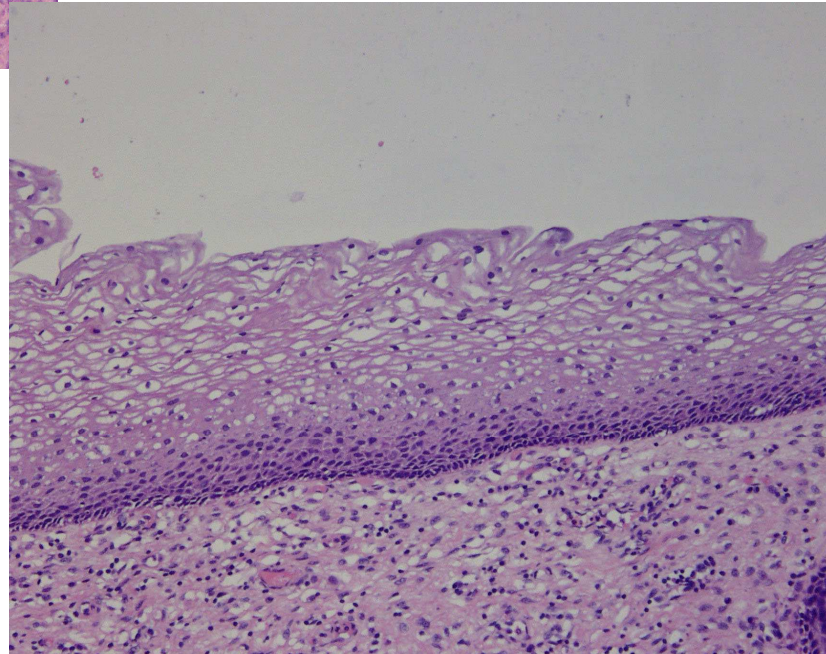
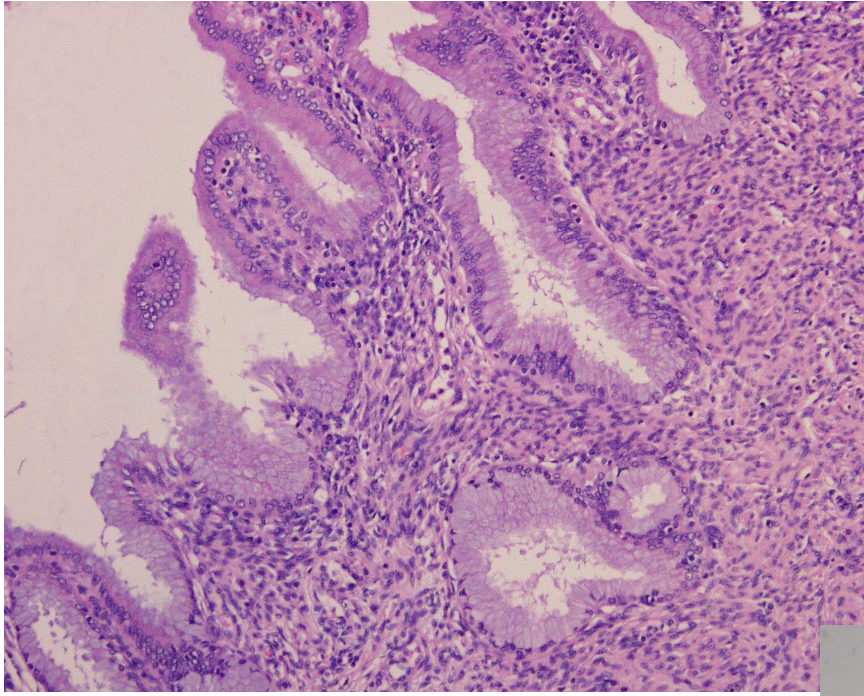


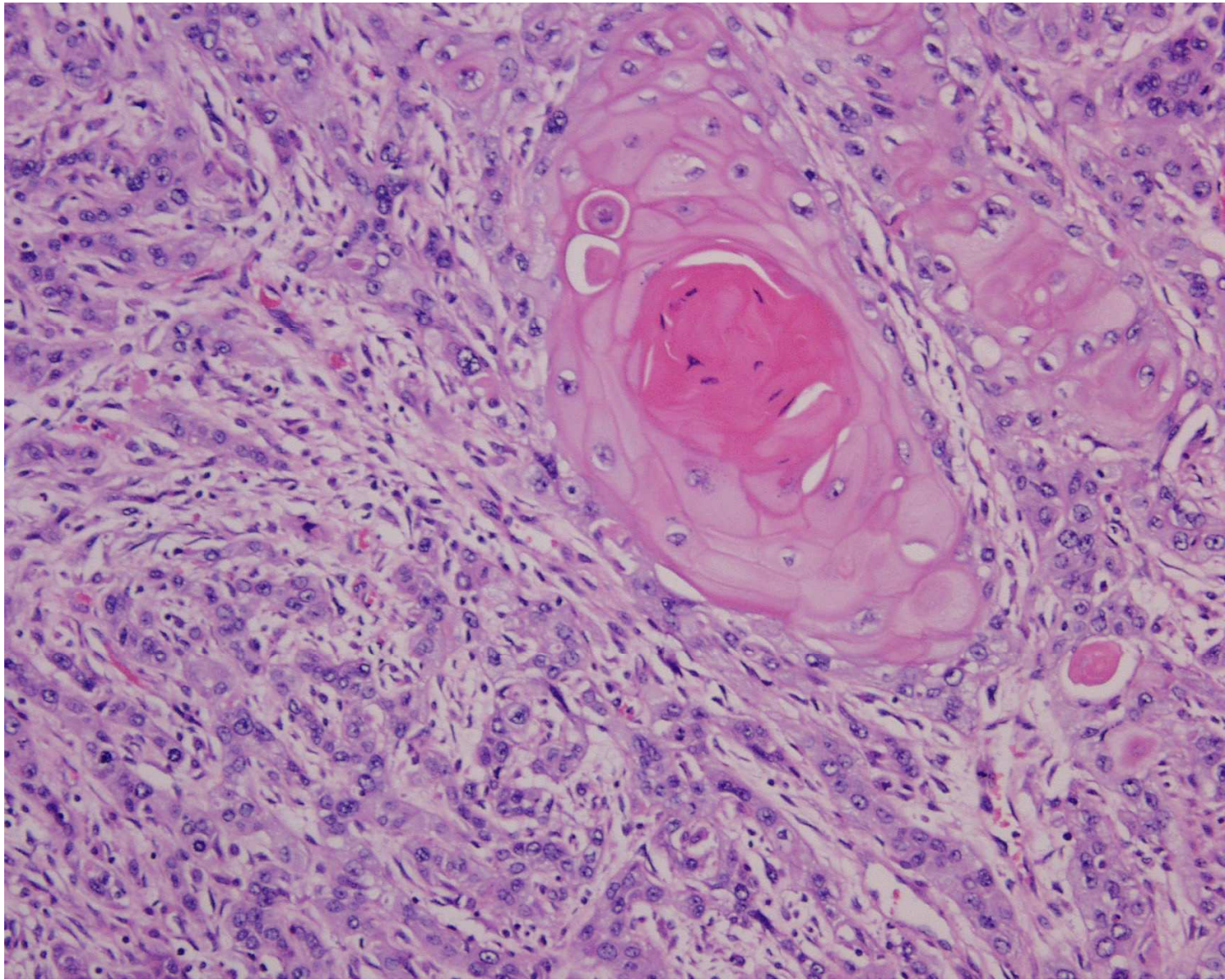
- INDISTINGUIBILE
MICROSCOPICAMENTE DA
CARCINOMA SQUAMOSO DELLA
CERVICE UTERINA





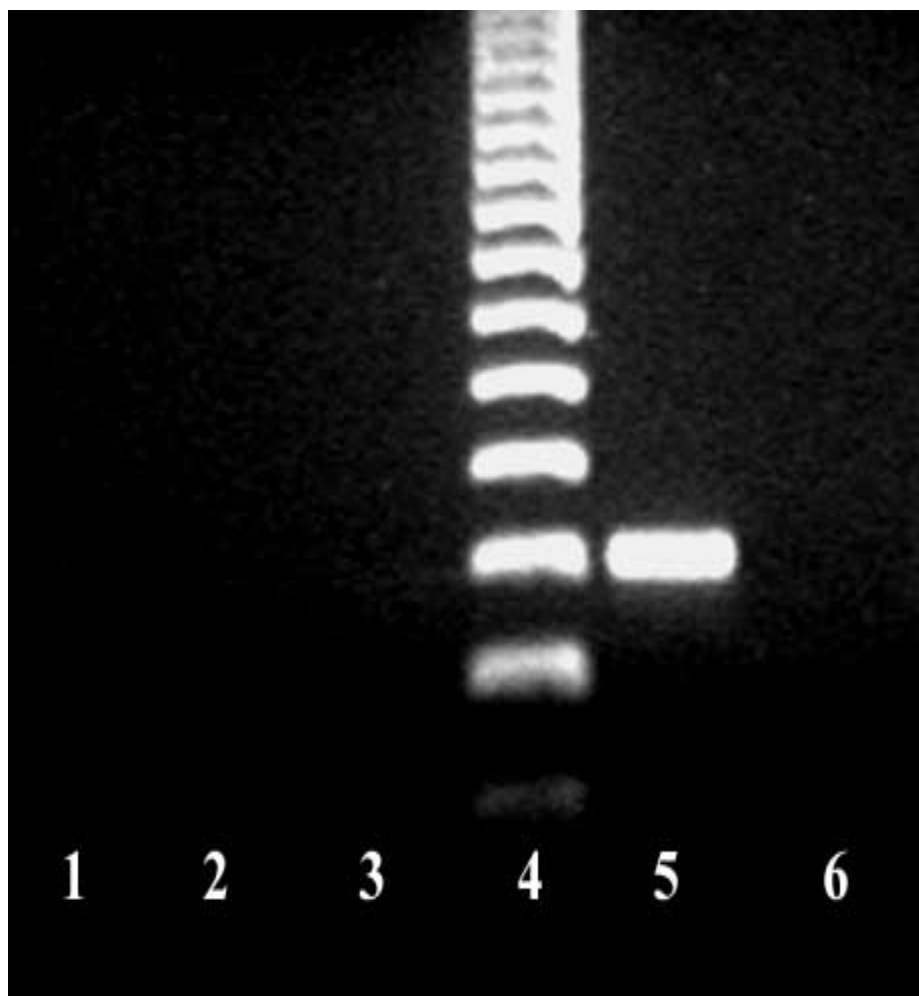
G Giordano, D'Adda T, Merisio C, Gnetti L Gynecol Oncol 2005; 96: 876-79





Im DD, Shah KV, Rosenshein NB. Report of three new cases of squamous carcinoma of the endometrium with emphasis in the HPV status.
Gynecol Oncol. 1995 Mar;56(3):464-9

Kataoka A, Nishida T, Sugiyama T, Hori K, Honda S, Yakushiji M. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation.
Gynecol Oncol. 1997;65(1):180-4



G Giordano, et al

Gynecol Oncol 2005; 96: 876-79

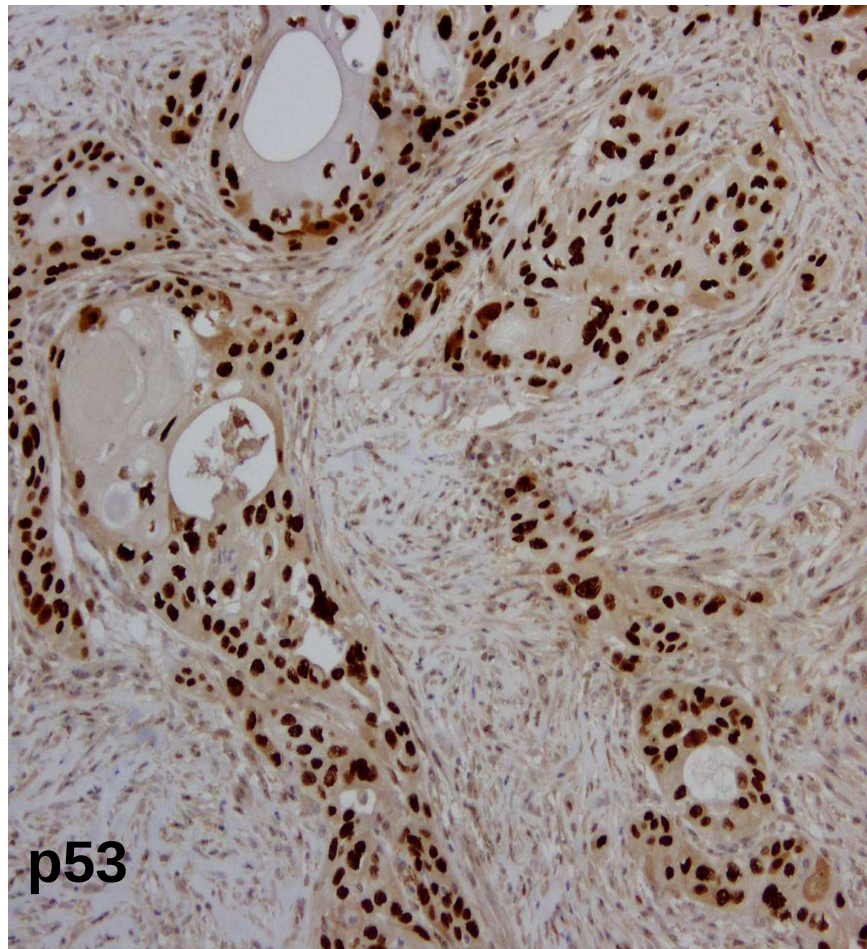
Genotipi: 6, 11, 13, 16, 18, 30-35, 39, 40, 42, 45, 51-53, 56, 58, 61, 66.

Lanes 1 – 3 DNA tumorale a tre differenti diluizioni

Lane 4 marker di peso molecolare

Lane 5 controllo HPV-positivo

Lane 6 controllo negativo



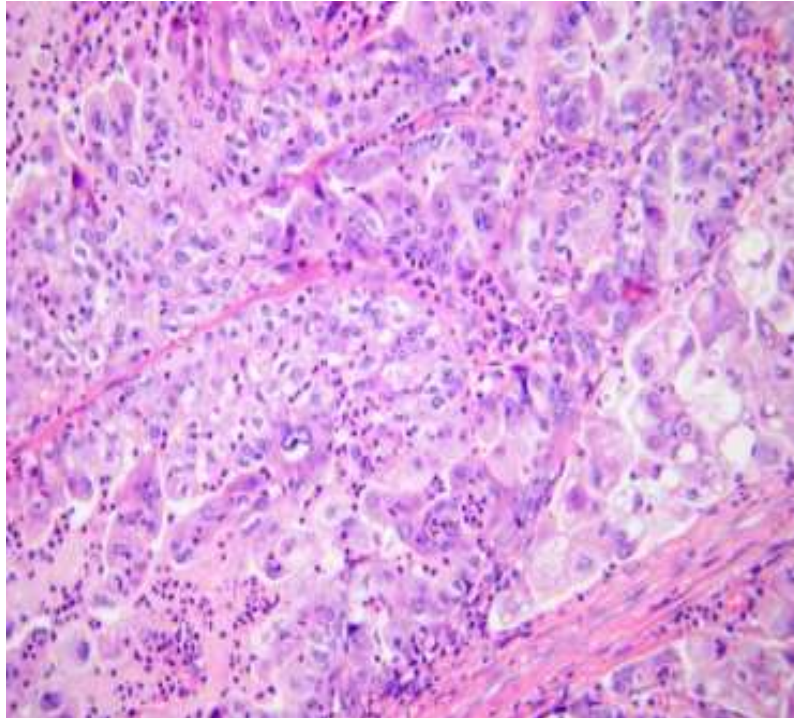
Il Carcinoma squamoso dell'endometrio potrebbe essere causato da un'infezione da HPV, che non si accompagna a mutazioni della p53

Oppure

potrebbe essere dovuto ad altri meccanismi patogenetici, che si accompagnano a mutazione/iperespressione della proteina p53.

G Giordano, et al Gynecol Oncol 2005; 96: 876-79

Glassy cell carcinoma dell'endometrio



Deve il suo nome all'aspetto peculiare delle cellule neoplastiche

(glassy) aspetto vitreo del citoplasma (ampio, eosinofilo, finemente granulare)
I margini delle cellule sono ben delimitati

I nuclei sono ampi vescicolosi con evidenti nucleoli

Componente infiammatoria composta da linfociti

Può associarsi ad altri sottotipi di carcinoma endometriale (tumore Misto)

Molto controversa è la percentuale della componente glassy per poter definire la neoplasia glassy cell carcinoma

Neoplasia rara (pochi casi isolati descritti in letteratura)

Caratteristiche clinico-patologiche 12 casi (Zannoni et al 2007)

Author	Age (years)	Stage	Location in the uterus	Treatment	Clinical outcome
Christopherson (1982)	56	I	-	RT, H	DOD 5m
	70	I	-	RT, H	DOD 32m
	71	I	-	RT, H	Death pneumonia 6y
	78	I	-	RT	Death suicide 5m
	78	III	-	RT	DOD 5m
Arends (1984)	59	IIIA	Isthmus	TAH, BSO, RT	NED after 24m
De Rosa (1987)	58	IB	Fundus	TAH, BSO	DOD after 12m
	52	IB	Fundus	TAH, BSO, linf	DOD after 16m
	58	IB	Fundus	TAH, BSO, linf	ED at 36m
Dawson (1989)	96	IVB	Fundus	Megestrol	Persisting complete response 16m
Hachisuga (1990)	62	IIIC	Fundus	TAH, BSO, linf	NED after 66m
Mhawech (2001)	60	IB	Fundus	TAH, BSO, linf	NED after 69m
Zannoni (2007)	63	IB	Fundus	TAH, BSO, linf	NED after 69m

RT=radiotherapy, H=hysterectomy, DOD=death of disease; ED=alive with evidence of disease;
NED=no evidence of diseases.

Zannoni et al. Pathol - Res Pract 2007; 203: 2007 21-220

Conclusioni

- Il carcinoma dell'endometrio è una neoplasia complessa, che comprende entità diverse.
- Il patologo ed il clinico devono conoscere queste diverse entità
- Perchè ognuna può avere significato prognostico
- Per ognuna il trattamento può essere differente
- Per una diagnosi accurata di ogni entità è necessario l'ausilio di più metodiche di studio.



**Grazie per
l'attenzione!**