

**GRUPPO DI STUDIO  
TUMORI GINECOLOGICI**

**CARCINOMA ENDOMETRIO:  
ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI**

**A CURA DI:**

***B.Ghiringhello, N.Ravarino – Coordinatore P.Zola***

L'adenocarcinoma dell'endometrio è la seconda neoplasia più comune del tratto genitale femminile, e comprende gruppi di neoplasie biologicamente ed istologicamente differenti.

Neoplasie estrogeno dipendenti (tipo I), di basso grado associate ad iperplasia spesso atipica in pazienti con fattori di rischio (obesità, diabete, terapia con tamoxifene).

Neoplasie non estrogeno dipendente (tipo 2), compaiono in età più avanzata, insorgono su endometrio atrofico, spesso di alto grado associate ad istotipi come carcinoma sieroso o carcinoma a cellule chiare. Sono caratterizzate da un comportamento più aggressivo.

Le modalità di presentazione della neoplasia endometriale possono essere rappresentate da un sanguinamento anomalo in menopausa AUB ( 5-15% carcinoma e polipi) , dall' aumento di spessore della rima endometriale riscontrata in corso di ecografia (cut off 4 mm) o dal riscontro di anomalie di cellule ghiandolari AGUS in citologia cervicovaginale.

La diagnosi iniziale viene fatta con il campionamento di tessuto endometriale prelevato mediante curettage o biopsie.

## **ITER DIAGNOSTICO**

### **Biopsia endometriale - modalità di prelievo**

La caratterizzazione istologica da biopsia endometriale (con o senza curettage e ndocervicale) dovrebbe essere sufficiente per pianificare il trattamento definitivo. Tasso di falso negativo 10%.

- Curettage* (anestesia generale con dilatazione del collo) Complicanze 1-2%, falsi negativi 10-20%)
- Minicurettage "VABRA" o biopsia endometriale con Pipelle* (problema superficie di campionamento 41% vabra, 4% per Pipelle). Diagnosi di carcinoma 80%, falsi negativi 15% dovuto alla focalità delle lesioni
- Isteroscopia* (senza anestesia e dilatazione del collo, < complicanze): visualizzazione cavità uterina e la descrizione delle lesioni-Prelievi mirati.

**Isteroscopia** consente la valutazione della cavità endometriale in tutte le parti, delle pareti e degli osti tubarici. La sede delle eventuali formazioni (anteriore, posteriore) la focalità ed estensione, la distanza dal canale cervicale (falsi negativi dell'interessamento cervicale 7,9%).

La metodica combinata: isteroscopia con biopsia endometriale permette una visualizzazione diretta della cavità endometriale e prelievi mirati.

Non è applicabile come esame di screening di massa, è operatore dipendente con costi elevati ed è applicabile a pazienti selezionate (sanguinamento uterino anomalo, alterazioni della rima endometriale, citologia endometriale positiva e sospetta).

Nel sospetto di neoplasia il campionamento deve essere effettuato su tutta la cavità con prelievi da collo e corpo separati, il prelievo deve comprendere le porzioni basali e i corni tubarici (sede prediletta di carcinomi e polipi).

La biopsia guidata successiva a isteroscopia diagnostica permette di ottenere una quantità di tessuto sufficiente per una diagnosi istologica.

Malgrado alcuni studi riportino una “detection rate” per il carcinoma endometriale variabile dal 86% per il Vabra ed il 97% del Pipelle la problematica di queste metodiche resta la superficie di campionamento. Accuratezza (curettaggio frazionato-biopsia mirata / reperto chirurgico) 74% curettaggio e 92% isteroscopia con biopsia.

Sensibilità e specificità (67% e 77% rispettivamente per curettaggio e 90 e 92% per l’isteroscopia (13,19).

**Biopsie endometriale con isteroscopia resectoscopica:** multiple resezioni sotto guida isteroscopia, spessore 5 mm, mirate, con alta rappresentatività del campione cavitario per migliorare l'accuratezza nella valutazione dell'istotipo e del grading preoperatorio (concordanza dei report finali del 95 %). Non consente una valutazione dell'invasione miometriale (4).

### **Materiale diagnostico**

La finalità della biopsia curettaggio endometriale è l'inquadramento diagnostico.

Il materiale deve essere prelevato in quantità adeguata ed è rappresentato da frustoli o frammenti di alcuni mm che vengono fissati in formalina al 4%. Deve essere inviato tutto al laboratorio che processerà **tutto** il materiale.

I prelievi se multipli, inviati in contenitori separati, sono descritti e processati singolarmente.

**Il referto istologico** in presenza di materiale rappresentativo deve riportare:

- Eventuale valutazione fasi maturative( non richiesta in caso di patologia neoplastica)
  - Metaplasia ciliata , ossifila ,a cellule chiare
  - Endometrio atrofico
  - Endometrio iperplastico / neoplastico
  - Mucosa del canale cervicale
  - Valutazione lesioni intramurali  
(sottomucose, miometriali, dello stroma endometriale)
- presenza di epitelio ghiandolare endocervicale
- Problematiche da contaminazione da sangue e muco (curettaggio)

In caso di **iperplasia** i criteri morfologici sono codificati sec.WHO 1994 (15)

Iperplasia (tipica)

- semplice senza atipia
- complessa senza atipia (adenomatosa)

Iperplasia atipica

- Iperplasia semplice atipica (infrequente)
- Iperplasia complessa atipica (adenomatosa con atipia)

La frammentazione e gli artefatti possono limitare il giudizio e vanno riportati nell'esame istologici. L'accuratezza della diagnosi dipende dall'adeguatezza del campione e dei passaggi tecnici.

Il patologo deve correlare la diagnosi con il quadro clinico endoscopico.

La diagnosi deve essere formulata seguendo i criteri WHO 2014 (18).

### **Immunoistochimica**

La diagnosi istologica rimane essenzialmente morfologica ma l'utilizzo di metodiche immunoistochimiche con marcatori come P-53 e WT1 possono rivelarsi utili nel discriminare il carcinoma sieroso di tipo 2 rispetto alla variante papillare del carcinoma endometrioido o lesioni benigne come metaplasia superficiale quando mimano una citologia di tipo sieroso.(1)

### **Conclusioni**

**In condizioni ottimali il carcinoma può essere diagnosticato con ogni metodica e per lo più in modo agevole. Il tasso di falsi negativi è intorno al 10%.**

In caso di biopsia negativa e persistenza della sintomatologia è consigliabile la ripetizione del prelievo con dilatazione e curettage in anestesia.

L'isteroscopia può essere utile nel valutare l'endometrio, come nel caso di polipo, specie nelle pazienti con sanguinamenti recorrenti.

La diagnosi di **iperplasia** comporta un fattore di rischio di sviluppare neoplasia che varia dall'1-2% nell'iperplasia semplice o complessa senza atipie all'11-23% dell'iperplasia atipica (followup)(18).

Identificare neoplasie di alto grado permette di pianificare in corso di isteroannessiectomia una successiva linfadenectomia.

Per quanto riguarda la concordanza grado tra biopsia endometriale ed isterectomia la concordanza è bassa per G1 del 45%, 63,3% per grado 2 e significativamente migliore per i G3 (75,6% circa).

L'accuratezza è indipendente dal dispositivo usato per il campionamento, età della paziente ed intervallo tra biopsia ed intervento chirurgico (12), Grading preoperatorio (da biopsia o curettage è sottostimato nel 15-20% dei casi (14).

WANG concordanza bassa, sottostima da G1-G2 40%, specificità e valore predittivo per G3 90,7% e 89,9%.(17)

Rischio di disseminazione endoperitoneale transtubarica durante l'isteroscopia è assente quando l'isteroscopia viene effettuata mantenendo una pressione intrauterina < 40 mm di Hg.(5).

### **Valutazione intraoperatoria del pezzo chirurgico**

L'accurata distinzione preoperatoria tra gli stadi Ia e Ib permette di selezionare pazienti a rischio che necessitano di trattamento linfadenectomia e trattamento radicale.

L'esame intraoperatorio consente :

- Valutazione invasione miometrio macro-microscopica–misurazione con indicazione alla linfadenectomia lomboaortica se invasione interessa la metà esterna del miometrio
- Valutazione macroscopica cavità con diametro-estensione della neoplasia
- Valutazione dell'interessamento cervicale
- Controllo del grading (specie se di alto grado)

Definizione del rischio di coinvolgimento linfonodale sulla base dell'infiltrazione miometrio (invasione Miometrio <50% N +: 2-9%,basso rischio; invasione M >50% N +:17-40% alto rischio.)

Accuratezza infiltrazione miometrio su sezioni criostatiche:85-88%(7 , 9 ).

La valutazione della estensione miometriale è più accurata nelle lesioni piccole < 2cm e nelle neoplasia G1(93%) per scendere al 80,4 % per i G2 e 58,6% nei casi G3. L'accuratezza aumenta con l'uso combinato di una valutazione macroscopica e di sezioni criostatiche.(6,8,15 )

E' condizionata dall'esperienza del patologo.

## **TECNICHE DI CAMPIONAMENTO**

### **Valutazione intraoperatoria del pezzo chirurgico**

Dopo l'apertura della cavità uterina si individua la neoplasia, se ne descrivono l'aspetto, dimensioni e la sede. Si eseguono tagli trasversali della stessa valutando il livello di maggior infiltrazione (superiore o inferiore al 50%)si procede a misurazione dello spessore della neoplasia e dello spessore del miometrio non infiltrato.

Alla valutazione macroscopica segue la valutazione microscopica su sezioni criostatiche.

## **DEFINIZIONE ANATOMOPATOLOGICHE-TECNICHE DI CAMPIONAMENTO**

### **Pezzo operatorio (a fresco)-isteroannessiectomia( 1)**

Metodiche di sezione e inclusione.

Sezione del pezzo chirurgico a fresco/fissato

- Orientamento utilizzando come riferimenti:il rivestimento peritoneale ( si estende inferiormente più sulla faccia posteriore che su quella anteriore), legamenti rotondi (anteriori) e ovaie, se presenti

(posteriori).

- Misurazione dell'utero in toto e la cervice,(lunghezza, larghezza e spessore).
- Marcatura con nero di china i tessuti molli paracervicali e parametriali.
- Inserimento di specillo nel canale cervicale e sondaggio della cavità endometriale
- Sezione con coltello a lama lunga sul piano frontale ottenendo due metà anteriore e posteriore.
- Sezione longitudinalmente la cervice sino all'orifizio uterino interno (al segmento uterino inferiore).Sezionare trasversalmente il corpo uterino con sezioni trasversali di 0,5 cm di spessore
- Descrizione dell'aspetto, le dimensioni e la sede del tumore.

#### Campionamento

- Sezioni di tumore che dimostrino il massimo spessore
- Sezioni anteriori e posteriore dell'istmo
- L'endometrio non coinvolto
- Cervice anteriore e posteriore
- Se gli annessi sono presenti eseguire sezioni trasversali dell'ovaio (almeno due) e della salpinge (almeno tre sezioni comprendenti istmo,ampolla e infundibulo) con i tessuti molli adiacenti.
- Linfonodi, suddivisi per sedi e lato; descrizione numero, diametro ed aspetto macroscopico.

#### Valutazione istologica

Il grado di differenziazione della neoplasia,l'invasione miometriale e l'istotipo sono i più importanti fattori prognostici e predittivi di interessamento linfonodale.

Il tasso di interessamento linfonodale pelvico va da 0-5% (in donne con tumore ben differenziato,istotipo endometriode,invasione miometriale < 50%) al 35-40 % (tumore scarsamente differenziato, istotipo aggressivo ed invasione miometriale > 50%.(10,11)

Al fine di consentire il successivo iter terapeutico in base alla categorie di rischio il referto definitivo deve contenere i seguenti dati:

- Tipo istologico**
- Grado di differenziazione WHO 2014/FIGO**
- Profondità di invasione miometriale**
- Estensione cervicale**
- Coinvolgimento spazi linfovaskolari**

- Dimensione del tumore**
- Estensione ai parametri ed annessi**
- Stato linfonodale**
- Stadio/ pTNM/FIGO**
- Codifica SNOMED**

Citologia peritoneale (TMN 2009 la citologia positiva non modifica lo stadio).

- Tipo istologico:** istotipo più frequente è l'adenocarcinoma endometriode che costituisce l'80% dei casi. Prognosi migliore rispetto alle neoplasia ad istotipo raro
- Istotipi speciali** 3-6% adenocarcinoma a cellule chiare e 5% adenocarcinoma sieroso tipo 2 (comparsa più tardiva rispetto al carcinoma endometriode, piccole dimensioni su polipo con crescita extrauterina , comportamento aggressivo e frequente interessamento linfonodale con tassi di recidiva).

Grado di differenziazione

La classificazione istologica del carcinoma endometriale segue la classificazione WHO del 2014/FIGO (15,18 ).

Il grado di differenziazione del carcinoma endometriode si basa sul pattern architetturale:

- G1 meno del 5% del tumore è costituito da componente solida (non squamosa, non morulare)
- G2 dal 5 al 50% del tumore è costituito da componente solida(non squamosa , non morulare)
- G3 più del 50% è costituito da componente solida(non squamosa , non morulare)

Sono escluse dalla valutazione del grading le componenti squamose-morulari.

Il polimorfismo cellulare fa aumentare di un grado.

Istotipi di alto grado: carcinoma sieroso a cellule chiare, a piccole cellule ed indifferenziato (3,17).

## **Stadiazione**

**Stadiazione TMN e FIGO sec. UICC TNM Classification of malignant Tumors. 7° edizione**  
Endometrio applicabile ad adenocarcinoma dell'endometrio e carcinosarcomi per le sedi istmo, fondo dell'utero ed endometrio.

## REFERTO

L'utilizzo di check lists diagnostiche consente una adeguata standardizzazione del referto.(1 )

ADENOCARCINOMA DELL'UTERO. pT pN stadio FIGO

Sede:

Tipo istologico:

Grado istologico (sec FIGO):

Grado nucleare ( solo per tipo endometrioide):

Massimo spessore di infiltrazione miometriale: mm

Spessore del miometrio nell' area di massima invasione tumorale: mm

Invasione endocervicale:

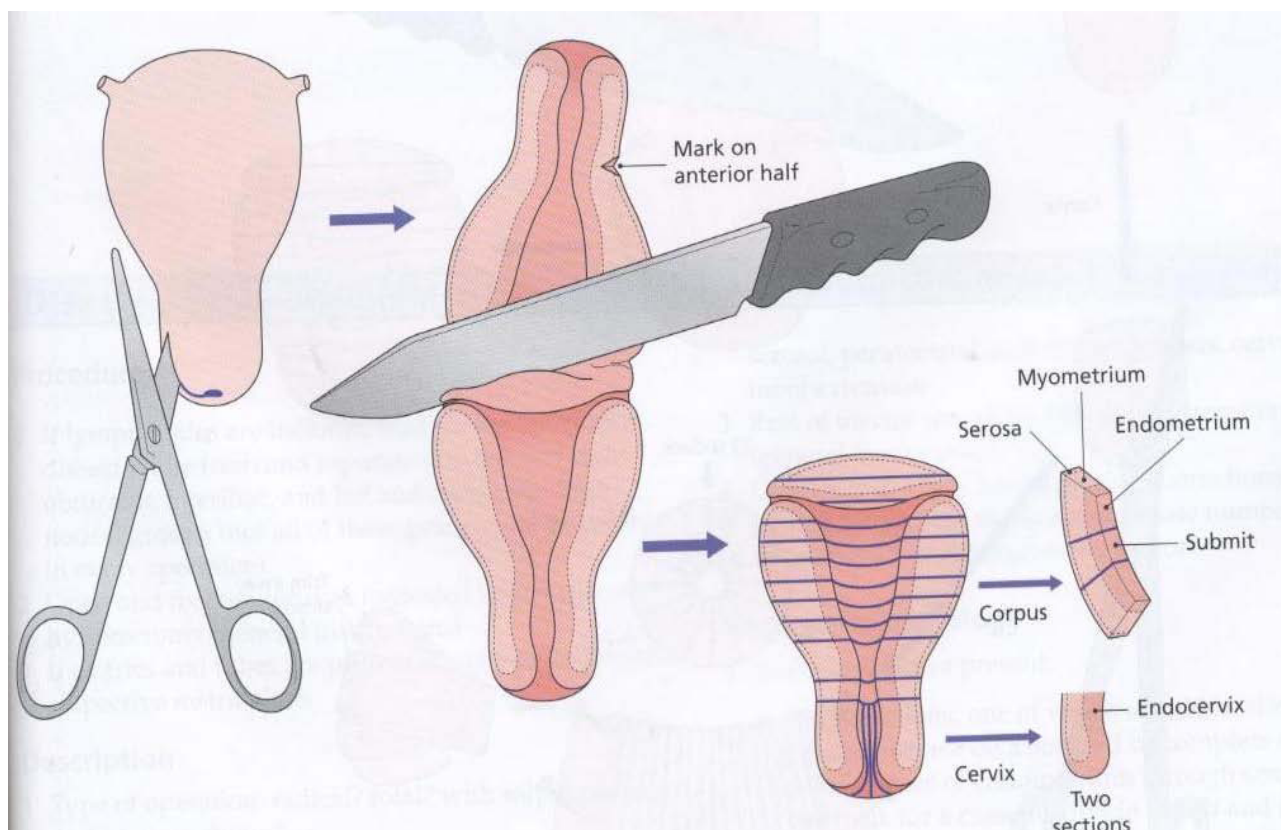
Invasione vascolare:

Endometrio non neoplastico:

Miometrio non neoplastico:

Annessi:

## TECNICHE DI CAMPIONAMENTO





## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ackerman Rosai Surgical Pathology 10° edizione 2011
2. Bakkum-Gamez J.N., Gonzalez-Bosquet J, Laack N.M, Mariani A., Dowdy S.C Current Issue in the management of endometrial cancer Mayo Clinic Proc. Jan 2008;83(1):97-112
3. Clement PB, Young R.H. Adv. Anat. Pathol. Non endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review for their pathology with emphasis on recent avances and problematic aspects. 2004 ;11(3),117-142.
4. Cutillo G., Cignini P., Visca P., Vizza E., Sbiroli C. Endometrial biopsy by means of the hysteroscopic resectoscope for evaluation of tumor differentiation in endometrial cancer: a pilot study. EJSO 33(2007) 907-910.
5. Eltabbakh.G.H., Shamonki J., Mount S.I. Surgical stage, final grade and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. Gynecol. Oncol. 99(2005)309-312
6. Fotiou S., Vlahos N., Kondi. afiti A., Zarganis P., Papakonstantinou K., Creatsas G.: Intraoperative gross assessment of miometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: role of tumor grade and size. Gynecol. Oncol. 112 (2009 )5171-520.
7. Franchi M., Ghezzi F., Melpignano M., Cherchi P.L, Scarabelli C., Apolloni C., Zanabuoni F. Clinical Value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 76,357-361 (2000)
8. Frumovitz M., Singh D.K, Meyer L., Smith D.H., Wertheim I., Resnik E., Bodurka D.C. Predictors of final Histology in patients with endometrial cancer.
9. Kucera E., Kainz C., Reinthaller A et al. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Obstet nvest 2000;49:62-6.
10. Mariani A, Keeney G.L.A., Aletti G., Webb MJ, Haddock M.G, Podratz KC: Endometrial carcinoma: paraortic dissemination. Gynecol. Oncol 2004,92:833-8
11. Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A., Gostout S., Jones M.B., Wilson T.O., Podratz K.C. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol. Oncol 109(2008)11-18
12. Mitchard J., Hirschowitz. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. Histopathology 2003 42, 372-378.
13. Narducci.F, Lambaudie E., Sonoda Y., Papageorgiou T., Taieb S., Cabaret V., Castelain B., Leblanc E., Querlen D.: Controverses et nouveautés dans l'adenocarcinome de l'endomètre. Endometrial cancer: what's new? Gynécol. Obstet. Fert. 31(2003) 581-596.
14. NCCN Guidelines Version 2.2011 Uterine Neoplasms
15. Quinlinvan J.A., Petresen R.W., Nicklin J.L. Accuracy of frozen sections for operative management

of endometrial cancer. BJOG 2001;108:798-803

16. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., Silverberg S.G., Wilkinson E.J. 1994. Uterine corpus in: World Health Organization: Histological Typing of female tract tumors. Springer-Verlag New York 13-31.
17. Wang X., Pan Z., Chen X., Lu W., Xie X. Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associate clinicopathology factors in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. Chinese Medical. J. 2009, 122(16) 1843-1846.
18. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. IARC Press Lyon 2014
19. Protocollo "Valutazione preoperatoria dell'infiltrazione miometriale e del grading istologico nell'adenocarcinoma endometriale. R. Maggi, M.P. Odorizzi, R. Tagliabue, E. Filippi, C. Bertalero, G. Quadri, A. Tisei. Febbraio 2008