

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
1309

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

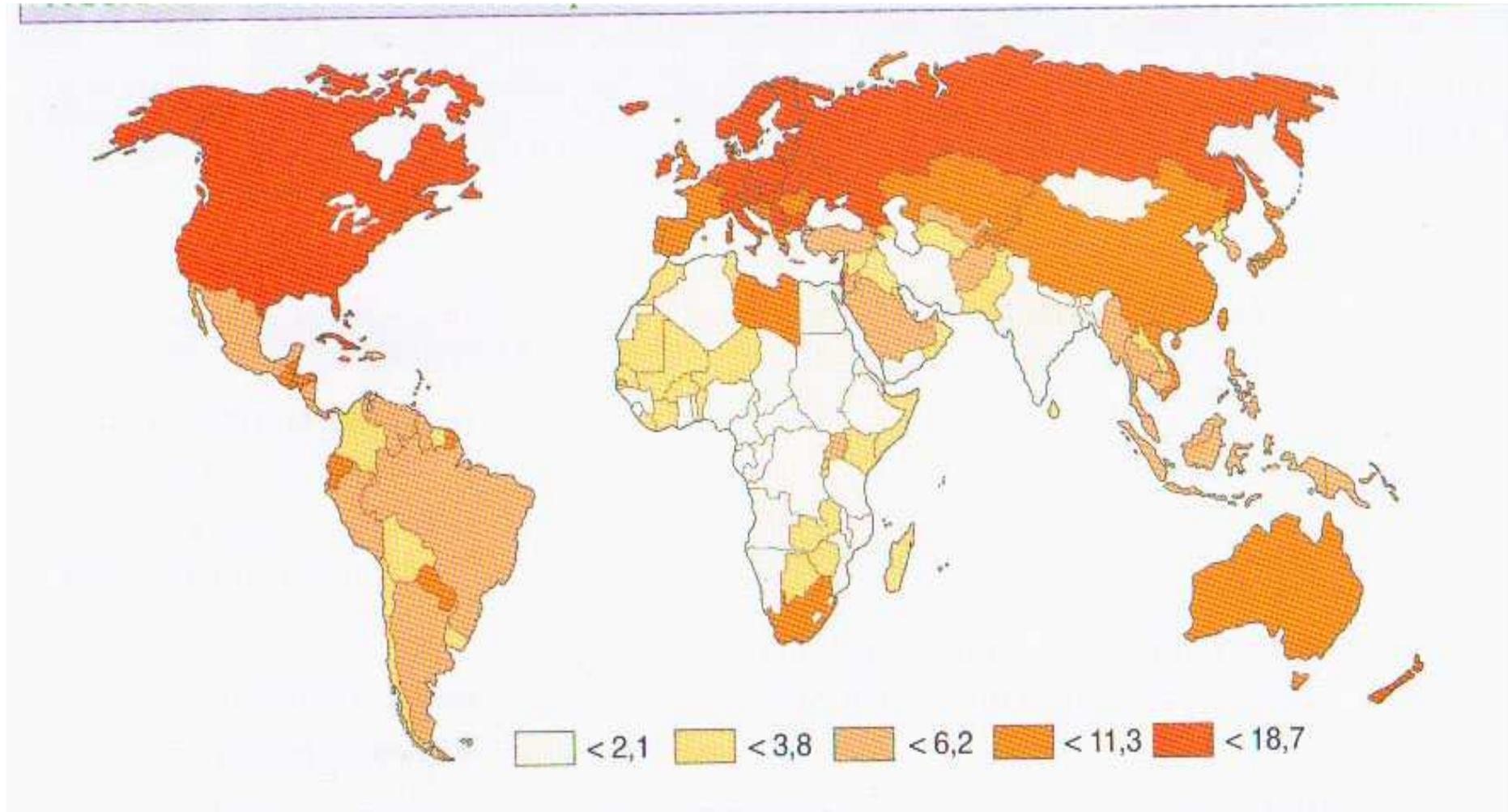
Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

D.ssa Martinello

Carcinoma dell'endometrio nel mondo

Tasso di incidenza per 100.000 donne (GLOBOCAN, 2008)



Dati AIRTUM : Incidenza-Mortalità 2003-2005

5 nuovi casi di cancro ogni 1000 donne

0-44 aa	45-64 aa	65+
Mammella (32,7%)	Mammella (35,5%)	Mammella (18,8%)
Tiroide (12,6%)	Cute n.m. (12%)	Cute n.m. (16,6)
Cute (12%)	Colon - retto (9,6%)	Colon - retto (14,2%)
Melanoma (7,2%)	Corpo utero (5,9%)	Polmone (5,6%)
Cervice (4,3%)	Tiroide (4,6%)	Stomaco (5,3%)

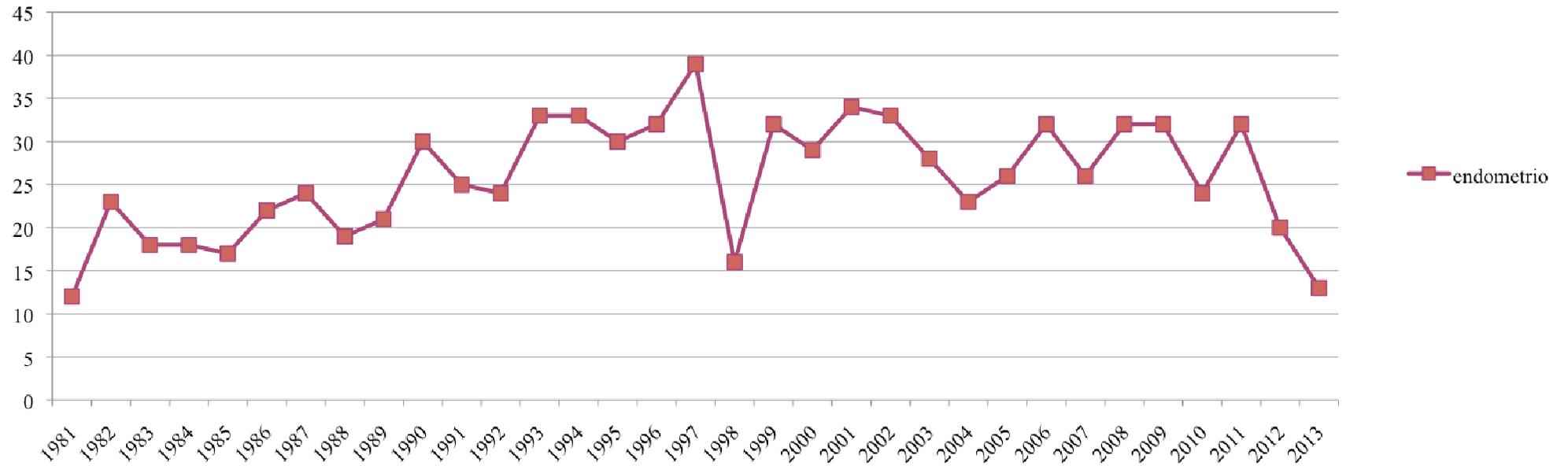
Dati ISTAT sulla frequenza delle neoplasie dell'apparato genitale femminile in Italia

carcinoma	nuovi casi/anno	decessi/anno
Endometrio	5400	1600
Ovaio	4150	2700
Cervice	3700	1700

USA 2008 40.000 nuovi casi – 7300 morti

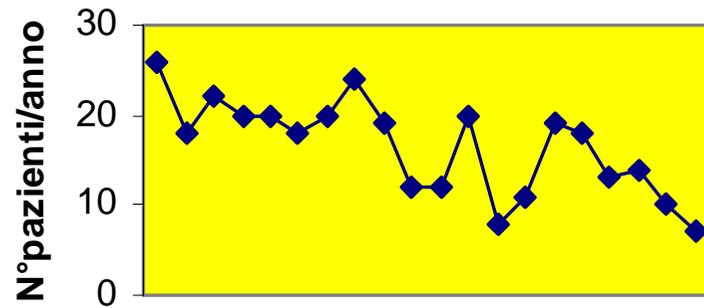
Kurman, Virchows Arch, 2010

Andamento del numero dei casi di carcinoma endometriale trattati negli anni 1981-2013



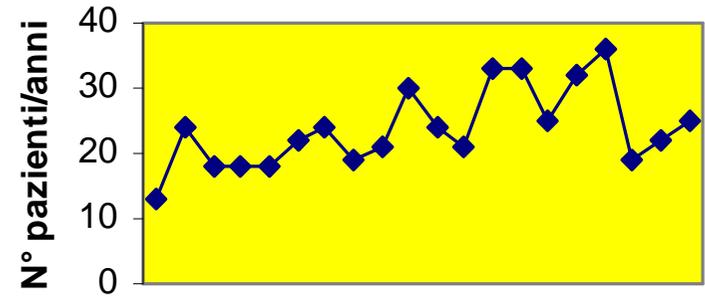
Clinica Ostetrico-Ginecologica - Ferrara

Carcinoma della cervice



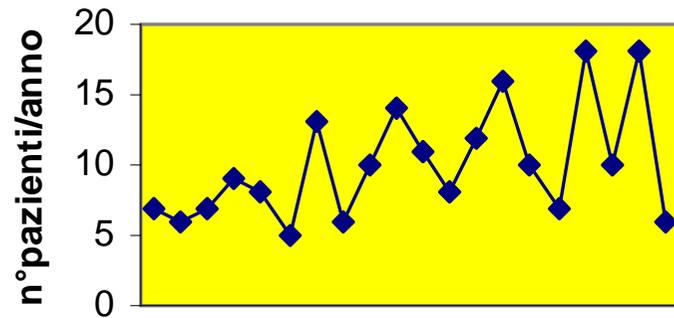
1981-2000

Carcinoma dell'endometrio



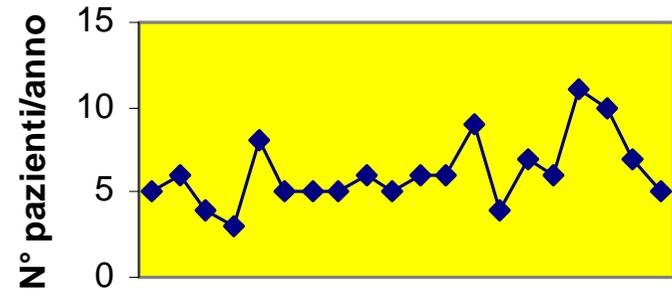
1981-2000

Carcinoma ovarico



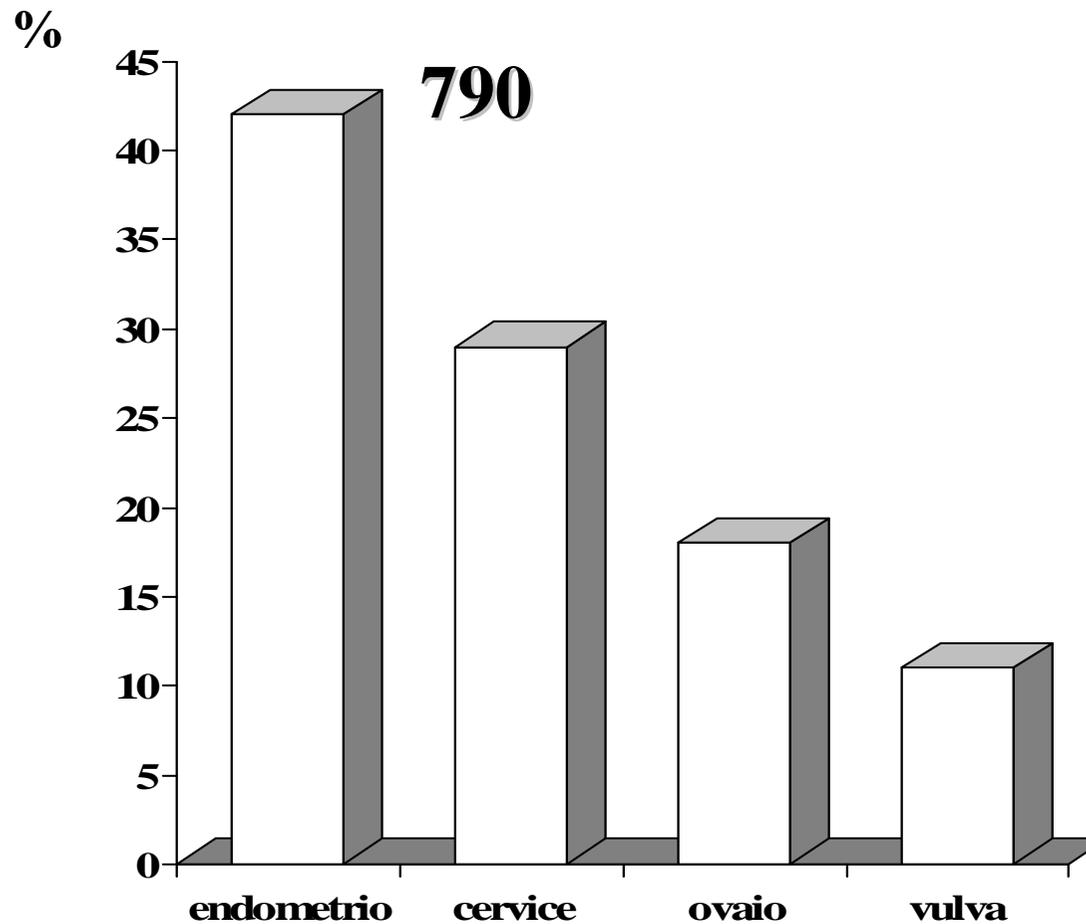
1981-2000

Carcinoma della vulva



1981-2000

Casi trattati dal 1980 al 2009 presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Ferrara



ETA'

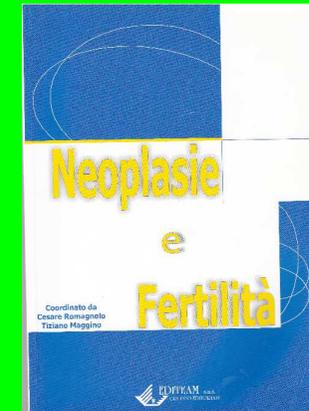
50 – 75 ANNI (MEDIA 60)

**AUMENTO IN ETA' FERTILE (implic. diagnostico-
-terapeutiche)**

20-25% prima della menopausa

3-5% donne < 40 aa

GIAPPONE 10-14% in età giovanile



G.Mollica, R.Martinello, 2005

FATTORI DI RISCHIO PER L'ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- **Metabolici (obesità, diabete, ipertensione)**
- **Anamnesi ostetrico-ginecologica (nulliparità, menarca precoce, menopausa tardiva, PCO, pregressa iperplasia endometriale)**
- **Estrogeno-terapia non bilanciata**
- **Assunzione di Tamoxifene**

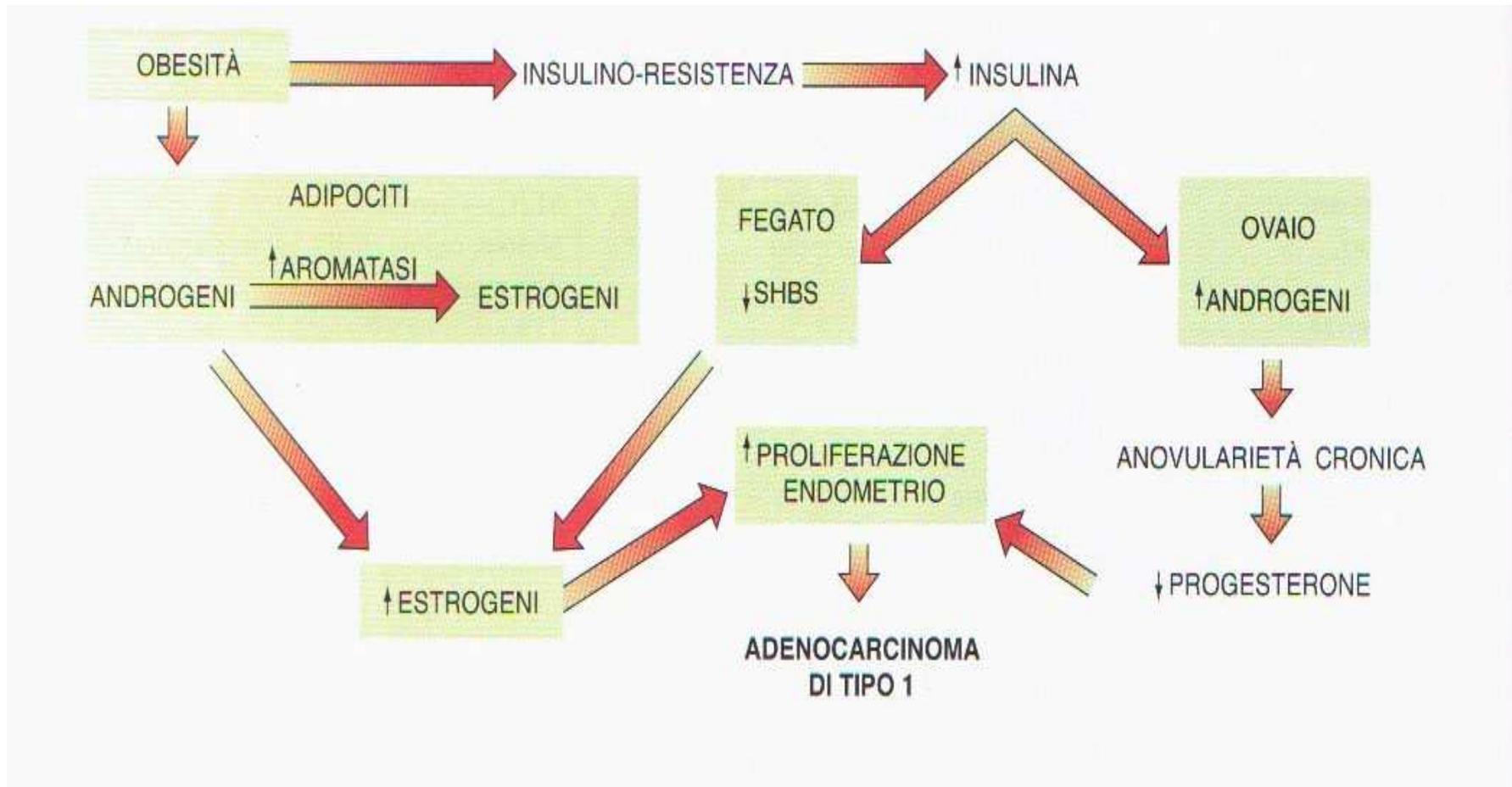
BMI>, diabete, ipertensione, post-menopausa, pregresso ca mammario, storie di sanguinamento (3047 casi)

Burbos, Br J Cancer, 2010

Aspetto classico della paziente e rischio

- Obesa
- Diabetica
- Ipertesa
- Cardiopatica
- Epatopatica
- Menarca precoce, nullipara, menopausa tardiva

FATTORI DI RISCHIO OBESITA'



FATTORI DI RISCHIO

PROLIFERAZIONI ENDOMETRIALI NON INVASIVE

- **Iperplasia**

- Iperplasia semplice
- Iperplasia complessa

- **Iperplasia ATIPICA**

- Iperplasia atipica semplice
- Iperplasia atipica complessa

..... *iperplasia endometriale*

Tipo di iperplasia	n.casi	Persistenza	Progressione
Semplice	93	19%	1%
Complessa	29	17%	3%
Atipica semplice	13	23%	8%
Atipica complessa	35	14%	29%

***mean follow-up: 11-15 yrs**

Kurman, Cancer 1985

Rischio di progressione a carcinoma delle Iperplasie

Iperplasia semplice → 1 – 3 % (basso rischio)
Iperplasia complessa

Iperplasia semplice atipica → 30 – 80 % (alto rischio)
Iperplasia complessa atipica

Tempi di progressione

Iperplasia → 9,5 aa → Carcinoma
Iperplasia atipica → 4,1 aa → Carcinoma

Classificazione istogenetica

- **Neoplasie epiteliali**
 - **Endometrioide (adenoacantoma, adenosquamoso)**
 - **Sieroso**
 - **Mucinoso**
 - **Cellule chiare**
 - **Squamoso**
 - **Indifferenziato**
 - **Misto**
- **Neoplasie connettivali**
 - **Leiomioma**
 - **Sarcoma stromale endometriale**
 - **Sarcoma misto mulleriano omologo/eterologo**

TIPO 1
estrogeno-correlato
60-70%

TIPO 2
non estrogeno-correlato
30-40%

Estrogeni esogeni non bilanciati	SI	NO
<i>Parità</i>	Nulliparità	Multiparità
<i>Obesità/Dislip/Carb</i>	SI	NO
<i>Stato menopausale</i>	Pre-Peri	Post-
Lesione pre-neopl	IPERPLASIA (EIN)	EIC su base atrofica
Tipo istologico	Endometrioide	Sieroso papillare
Grading	G1-G2-G3	G3-G2-G1
Invasione Miom.	M0-M1-M2	M2-M1
Prognosi	Favorevole	Sfavorevole
Sopravviv 5aa	85%	<<
Alteraz geni	PTEN, MSI, K-ras	p53

Kurman RJ, Virchows Arch 2010

1981-2009

790 casi

Istotipo	N[^]	%
Endometrioidi	588	74%
Sieroso	202	26%

Clin Ost Gin - Ferrara

SINTOMI

presenti precocemente nel 90% dei casi

**METRORRAGIE
MENOMETRORRAGIE**



Incidenza di K endometrio in AUB in post-menopausa: 4% - 24%

AUB

ETA'

CARCINOMA

< 50 aa	0%
50-60 aa	9%
60-70 aa	16%
70-80 aa	28%
> 80 aa	60%

Hawwa ZM, Lahey Clin Found Bull 1970

..... polipi cervicali

4063 polipi cervicali

0,4% displasie

2,1% metaplasie

1% infiammatori

6,6% polipi endometriali

1,3% iperplasie senza atipie

0,3% ca endometriali

0,1% metastasi da ca endometriali



Polipi neoplastici o patologie endometriali

10,9% post-menopausa vs 7,8% pre-menopausa (p=0,001)

**E' POSSIBILE UNO
SCREENING?**

Caratteristiche di due metodiche “ambulatoriali” nella diagnosi delle *lesioni iperplastiche*

	ENDOCYTE	ENDOCURETTE
Sensibilità	56%	54%
Specificità	98%	97%
Accuratezza	89%	91%
V.P. Pos	87%	74%
V.P. Neg	89%	93%

ACCURATEZZA DELLA CITOLOGIA VAGINALE NELLA DIAGNOSI DI ADENOCA ENDOMETRIALE

AUTORE	ANNO	%
HECHT	1952	57,6
JORDAN	1956	74
BOSCHMANN	1958	61
KOSS	1962	63
RASCOE	1963	74,2
McGOWAN	1964	40,6
DE BRUX	1967	45
JOHNSSON	1968	20
GRAVLEE	1969	26
TORRES	1969	47,2
LUKEMAN	1974	67

Accuratezza delle metodiche nella diagnosi di Adenocarcinoma dell'endometrio

Citologia vaginale	20 – 60 %
Cit. per aspirazione endocervicale	75,5 %
Citologia endometriale (per lavaggio/aspirazione/jet-washer)	60 – 80 %

Endocurette/Vabra 80 - 90 %

Curettaggio frazionato 80 - 90%

Isteroscopia e prelievo bioptico 95%



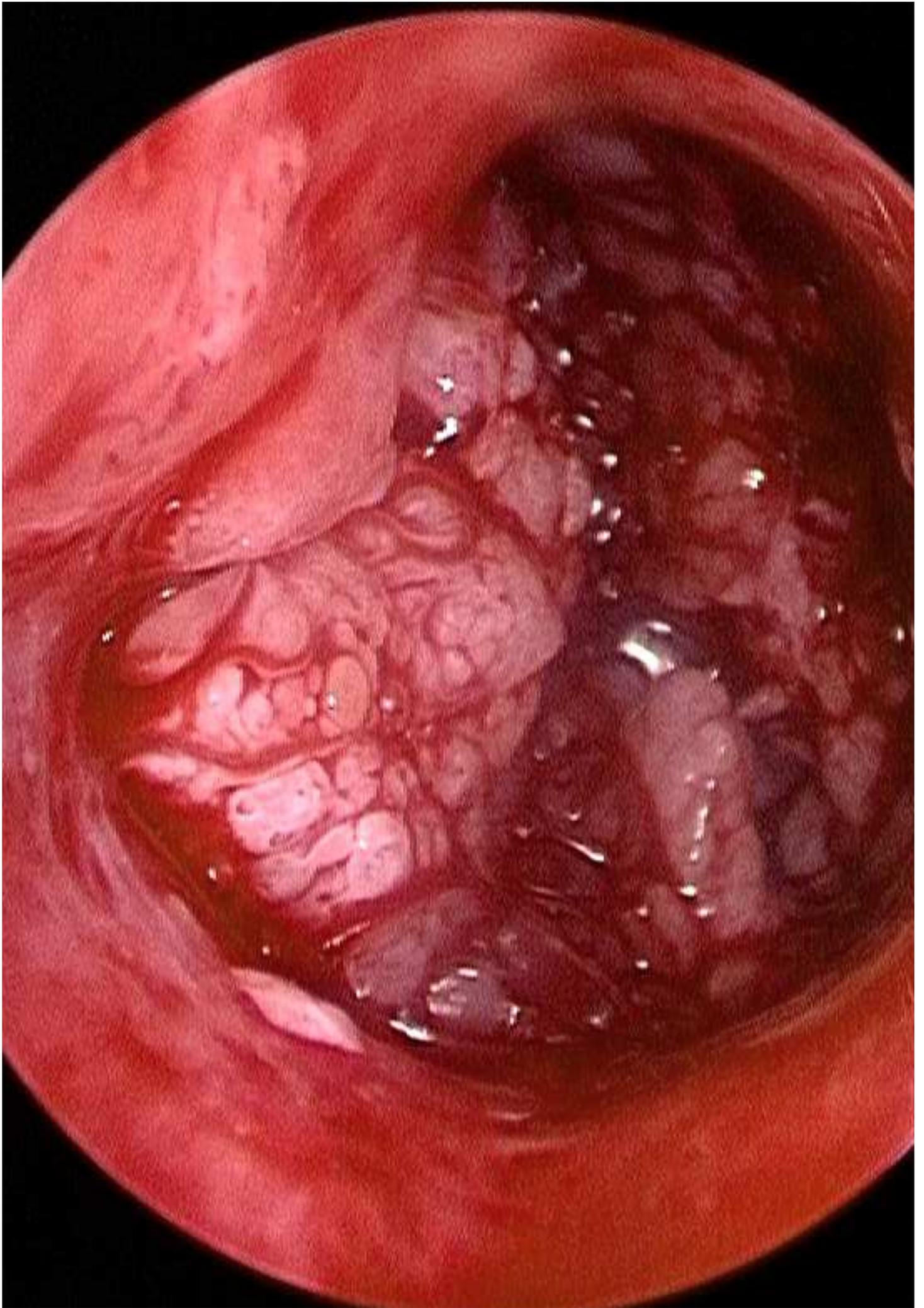


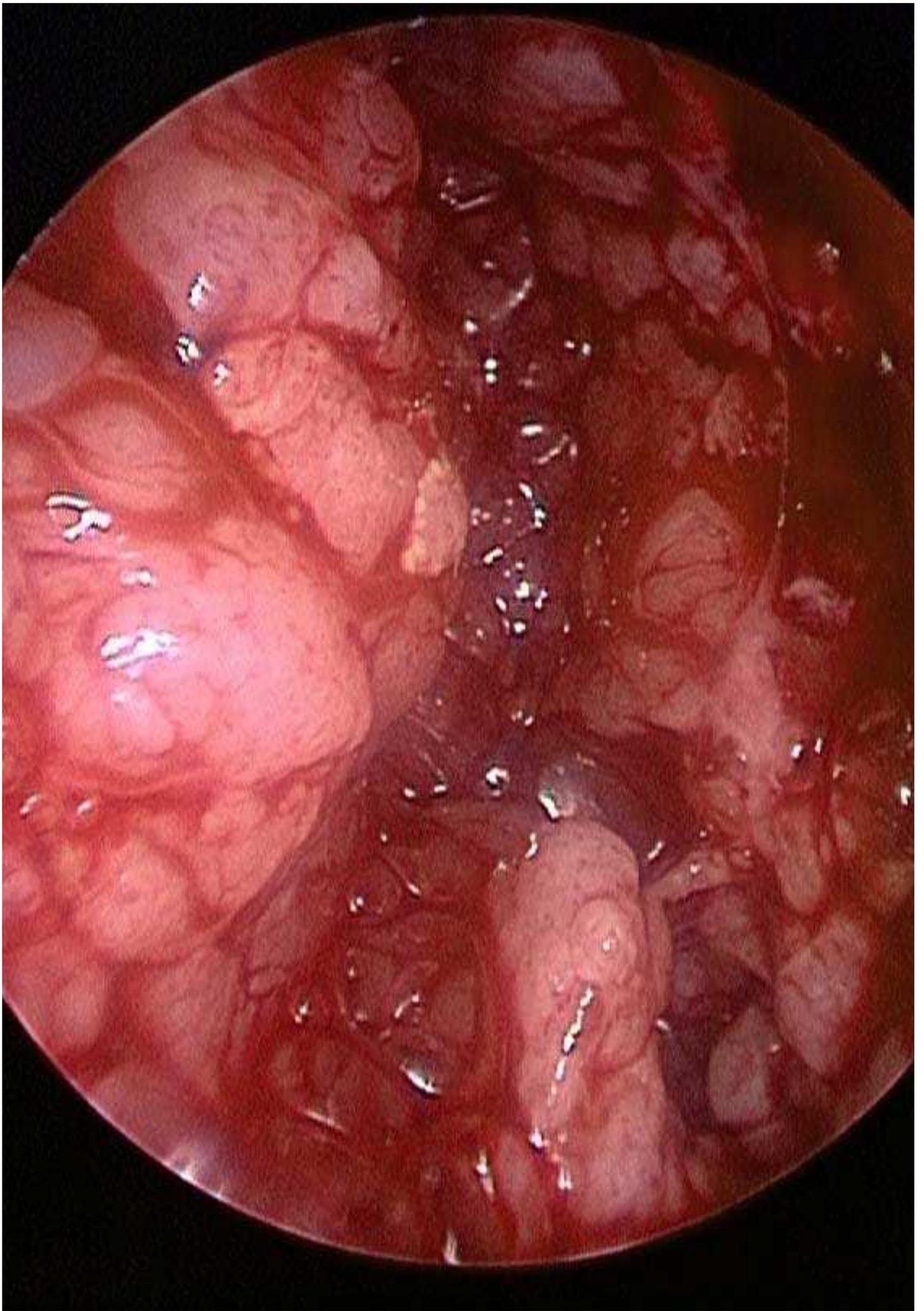
Caratteristiche isteroscopiche

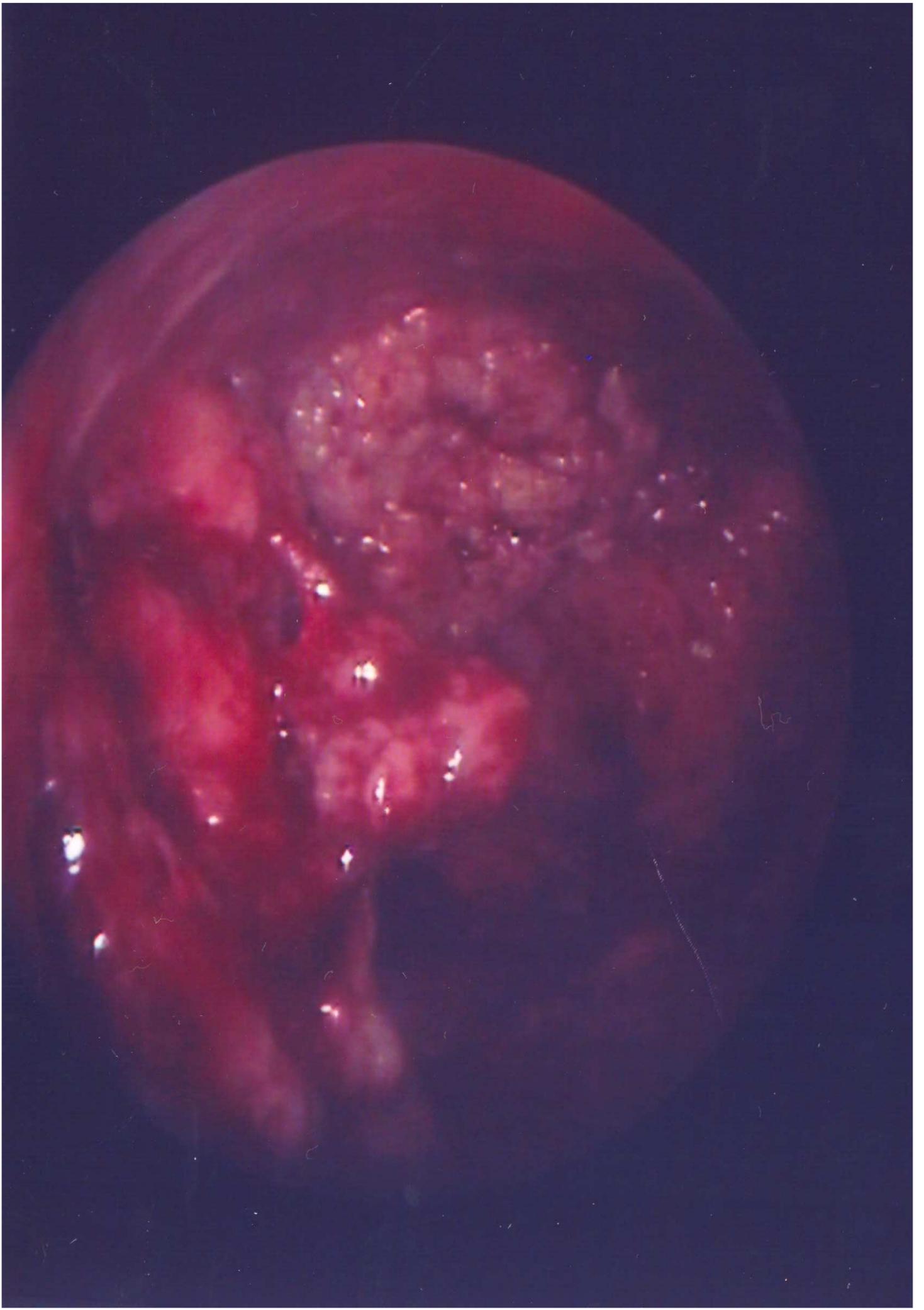


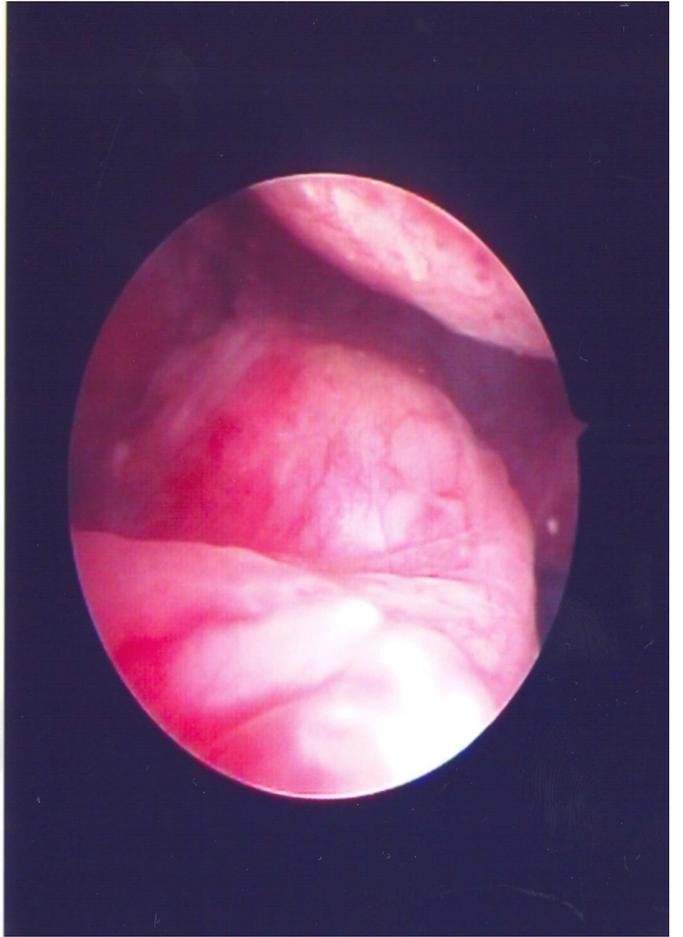
- Aspetti pseudopolipoidi
- aree necrotiche e/o emorragiche
- pleiomorfismo strutturale
- ponti interparietali
- vasi irregolari atipici

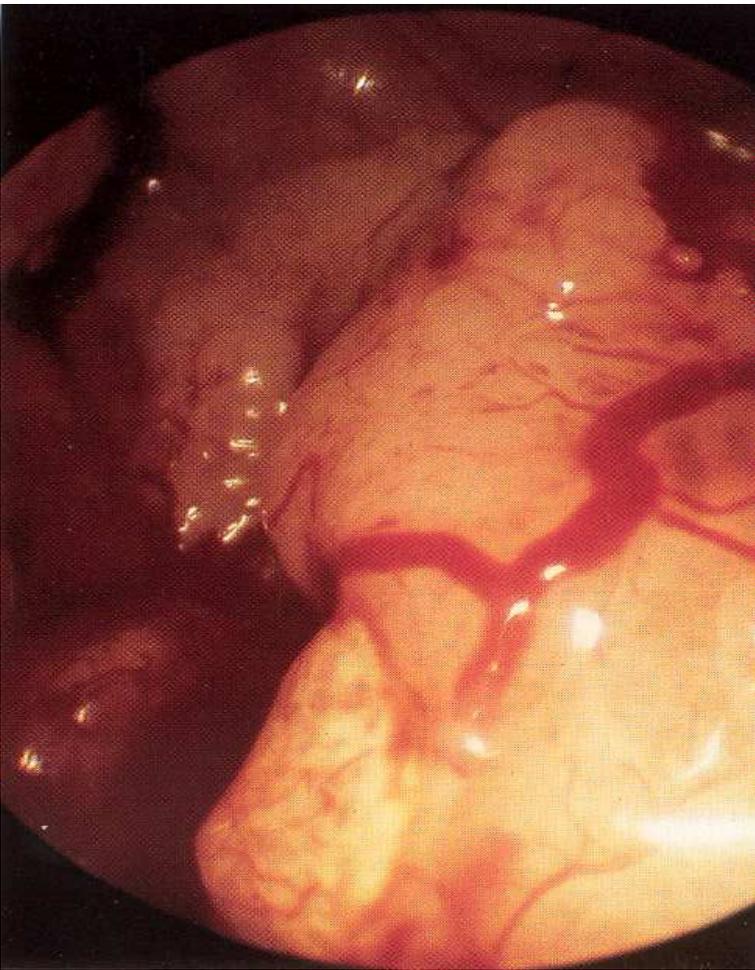
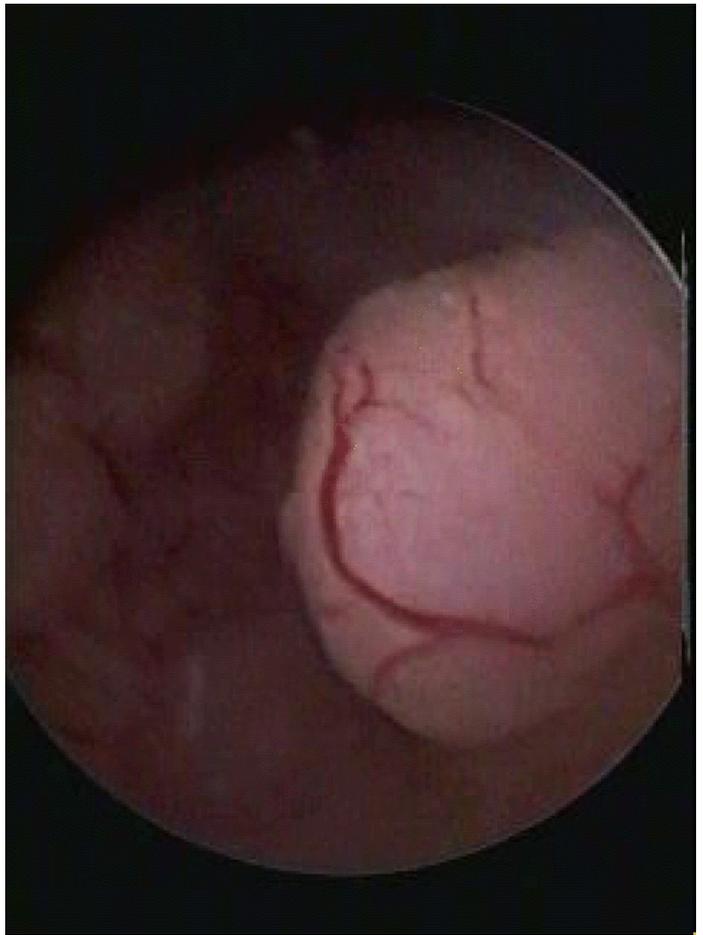


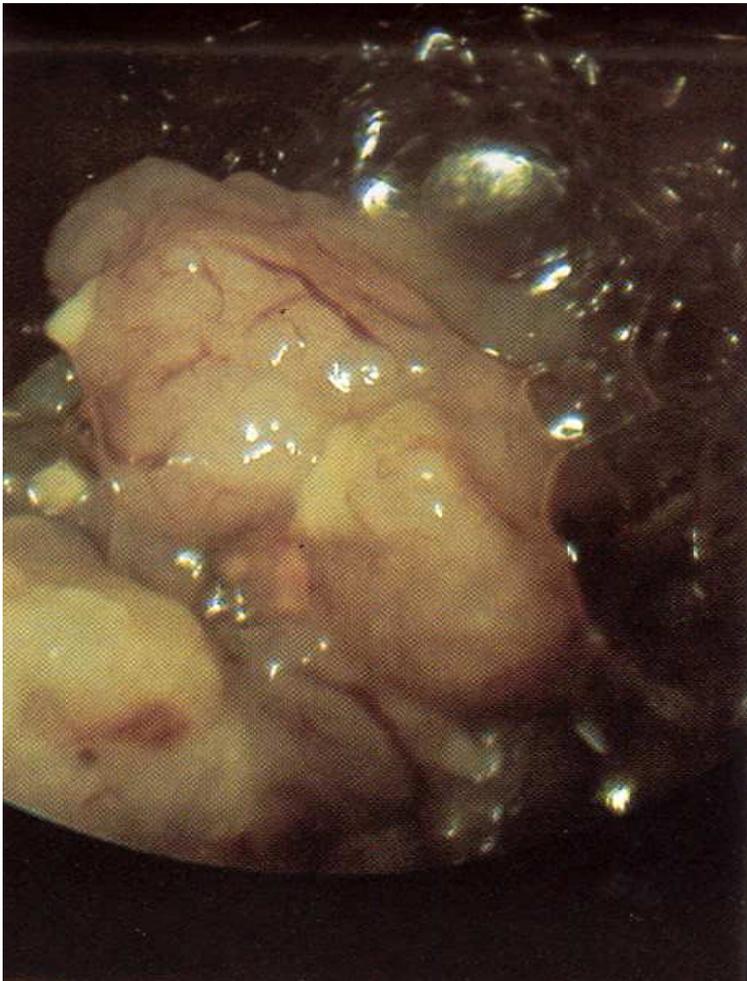


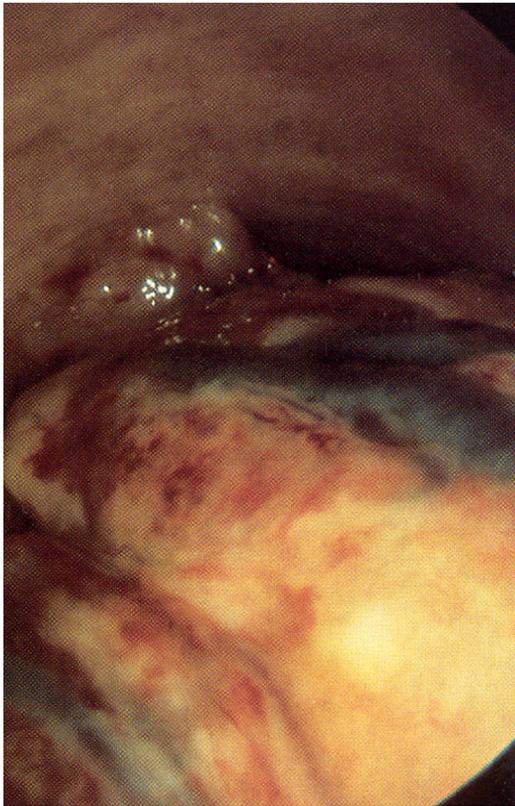
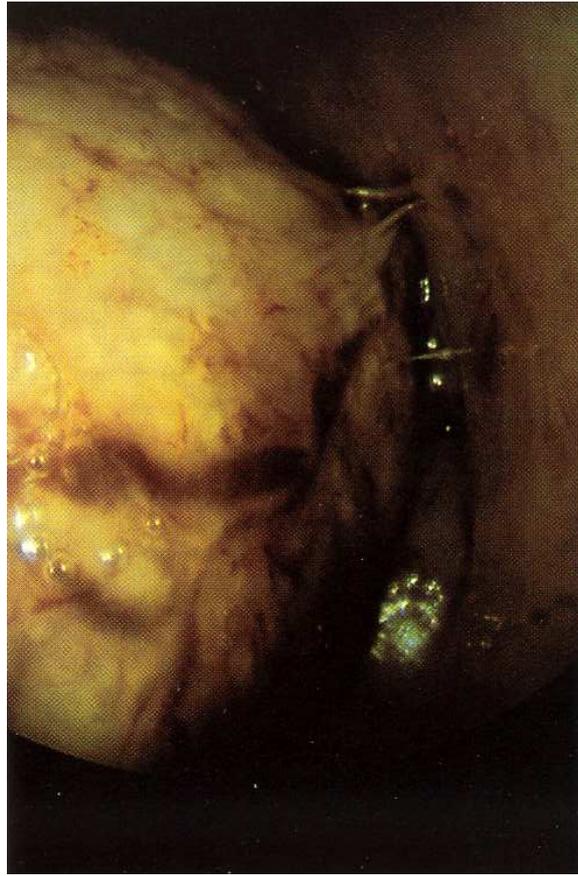








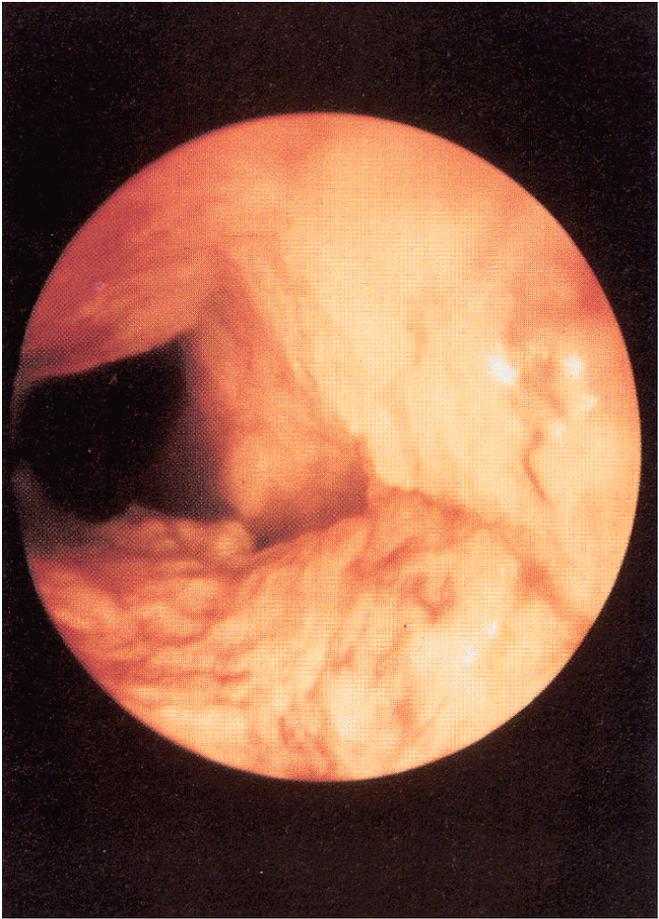
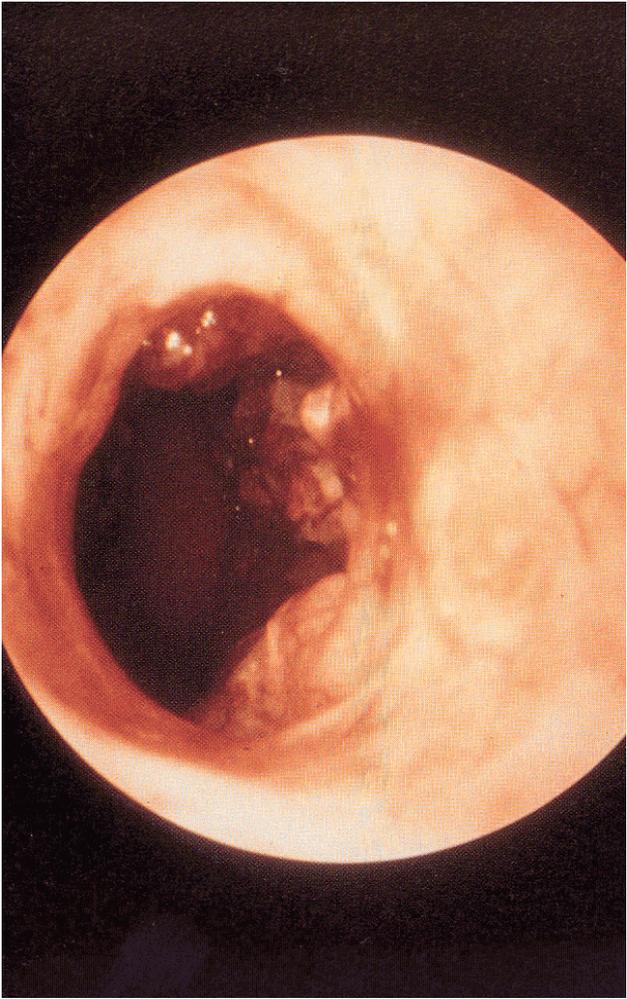


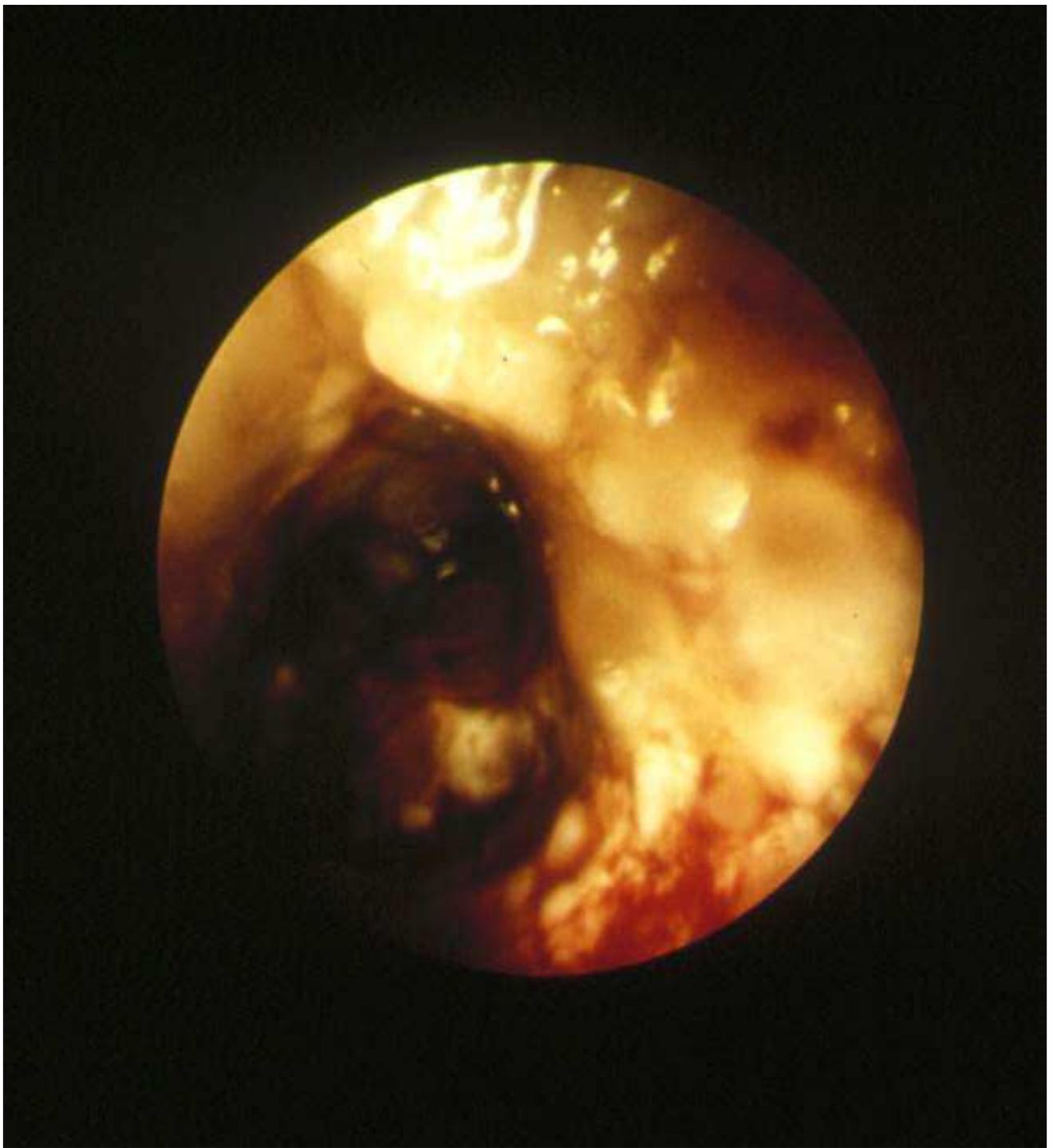


Cosa dobbiamo vedere?

Lesione per biopsia → **ISTOLOGIA**

Diffusione osti/istmo/canale cervicale







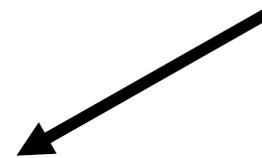
ECOGRAFIA

Confronto tra diagnosi istopatologica e spessore endometriale misurato con eco endovaginale in 1138 pz. sintomatiche

DIAGNOSI

ENDOMETRIO mm

Atrofia (n.667)	3,9 (range 1-22)
Effetto HRT (n.77)	7,8 (range 2-28)
Iperplasia (n.112)	12 (range 2-72)
Poliposi (n.140)	12,9 (range 2-53)
Carcinoma (n.114)	21,1 (range 5-68)



Range sovrapponibili !!!

Limiti per uno screening per carcinoma dell'endometrio

- Esistenza di almeno due tipi di tumore
- Conoscenza di lesioni preneoplastiche solo per l'adenocarcinoma endometrioido
 - Scarsa conoscenza di fattori di rischio
- Assenza di metodiche diagnostiche adeguate

Possibilità di diagnosi precoce

- Sintomi: il 90-95% dei casi al I stadio si associa a AUB

DIAGNOSI PRECOCE

- Identificare i gruppi a rischio asintomatici
(estrogeni, tamoxifene....)
- Sintomi (menometrorragie, stillicidio)

Adenocarcinoma Endometriale

WORK-UP PREOPERATORIO

***Biopsia endometriale
Curettaggio***



***Tipo istologico
Grading***

Isteroscopia



***Topografia della lesione
Coinvolgimento del canale cervicale
Volume tumorale intracavitario***

Ultrasonografia



***Coinvolgimento cervicale
Profondità d'invasione del miometrio
Coinvolgimento annessiale***

Risonanza Magnetica



***Coinvolgimento cervicale
Profondità d'invasione del miometrio
Coinvolgimento annessiale
Diffusione extrauterina
Metastasi linfonodali***

RX torace, TAC: METASTASI A DISTANZA

**L'ISTEROSCOPIA DEVE ESSERE ASSOCIATA AD ALTRA
METODICA CHE DETERMINI L'INFILTRAZIONE
MIOMETRIALE DEL CORPO UTERINO E STROMALE
DEL CANALE CERVICALE**

TVS	90,6%
MRI	92,2%
Frozen section	95,5%

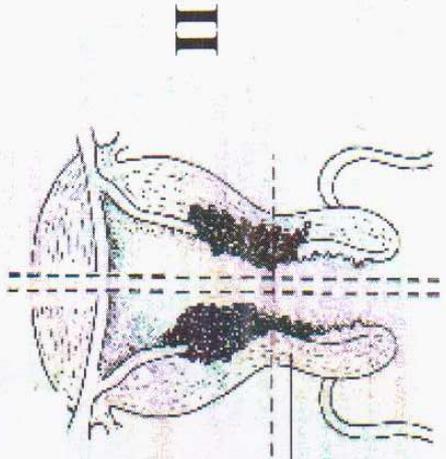
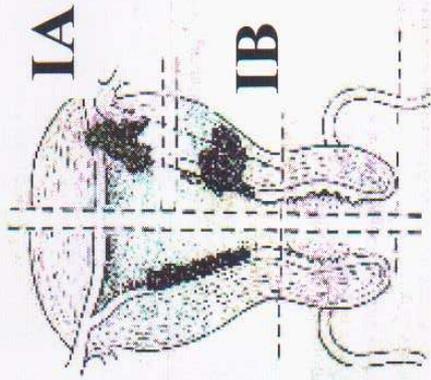
Stadiazione FIGO del carcinoma dell'endometrio (e carcinosarcomi), 2009

Stadio I*	Tumore confinato al corpo dell'utero.
IA*	Assenza di invasione miometriale o invasione miometriale < 50% dello spessore del miometrio.
IB*	Invasione miometriale \geq al 50% dello spessore del miometrio.
Stadio II*	Il tumore invade lo stroma cervicale, ma non si estende al di là dell'utero**.
Stadio III*	Diffusione locale e/o regionale del tumore.
IIIA*	Il tumore invade la sierosa del corpo uterino e/o gli annessi#.
IIIB*	Coinvolgimento vaginale e/o parametriale#.
IIIC*	Metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraortici#.
IIIC1*	Metastasi ai linfonodi pelvici.
IIIC2*	Metastasi ai linfonodi paraortici, con o senza metastasi ai linfonodi pelvici.
Stadio IV*	Il tumore invade la mucosa vescicale o rettale e/o metastasi a distanza.
IVA*	Invasione della mucosa vescicale o rettale.
IVB*	Metastasi a distanza, includenti le metastasi intraddominali e/o le metastasi ai linfonodi inguino-femorali.

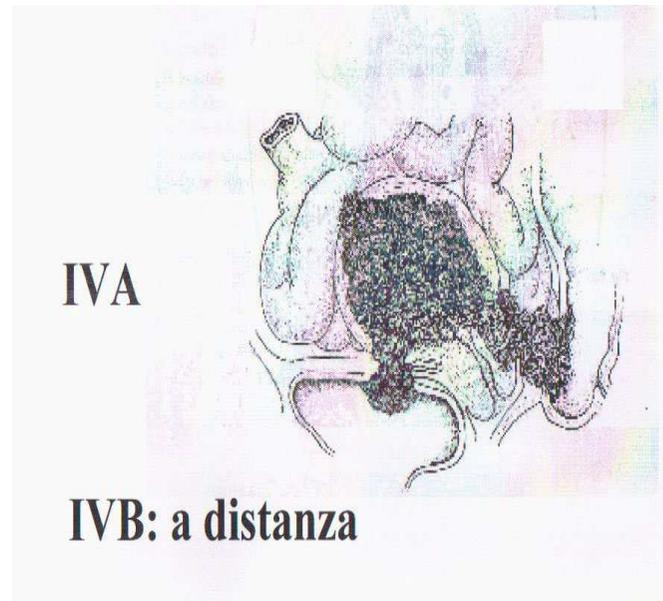
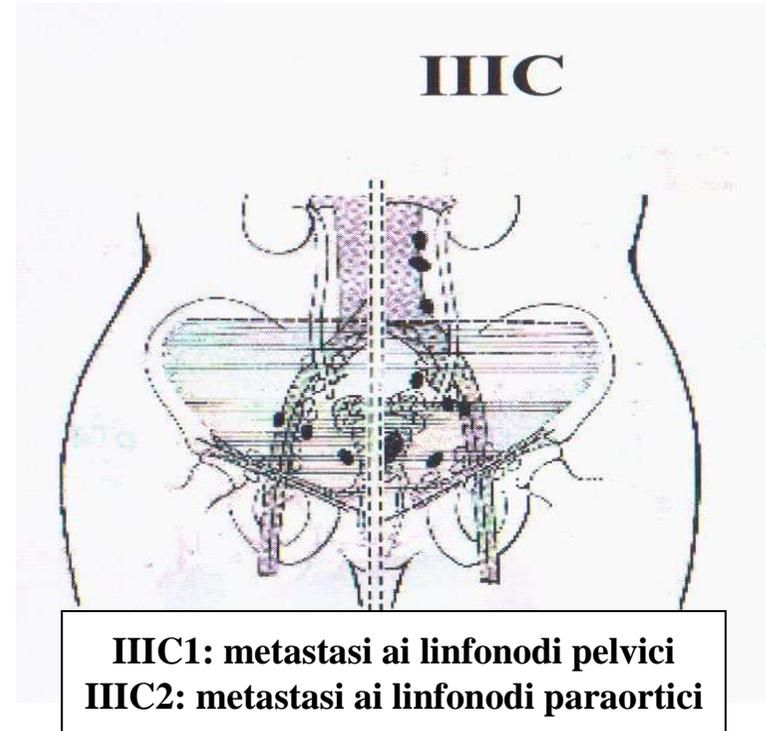
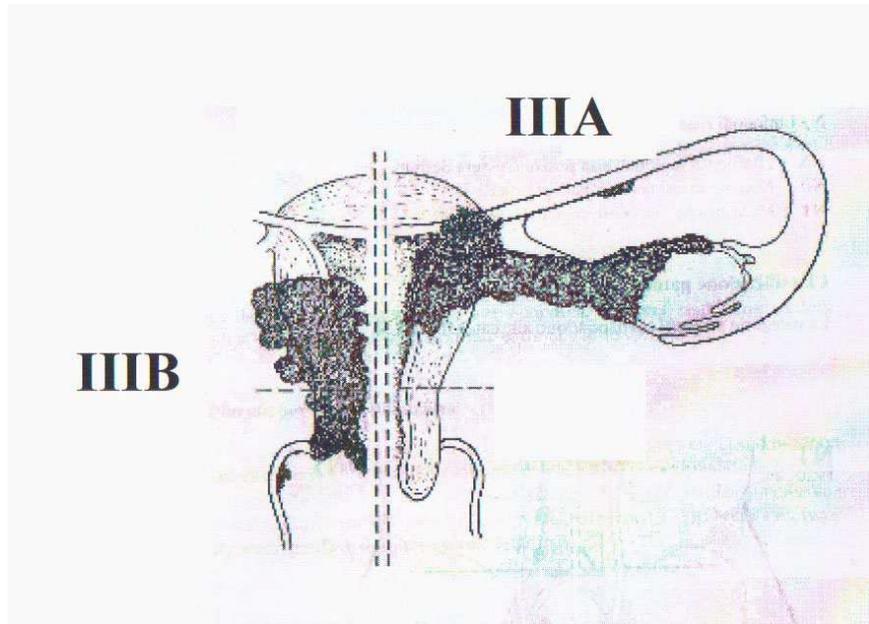
* Rispettivamente G1, G2, G3.

** Il coinvolgimento della sola mucosa endocervicale deve essere considerata stadio I e non più stadio II.

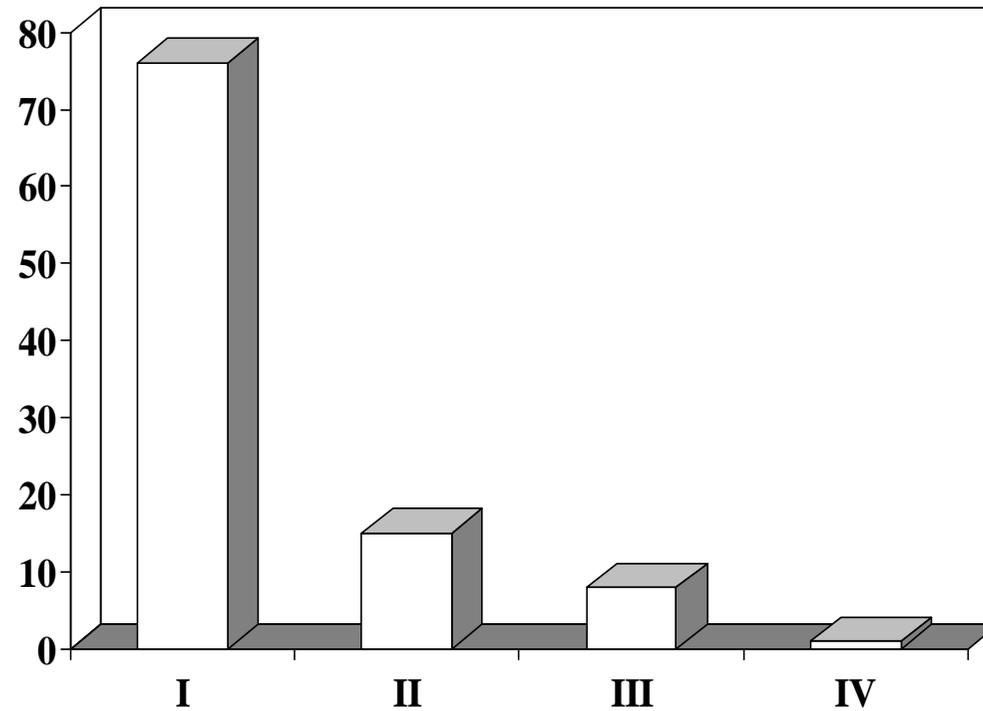
La citologia peritoneale positiva deve essere riportata separatamente senza modificare l'allocazione dello stadio.



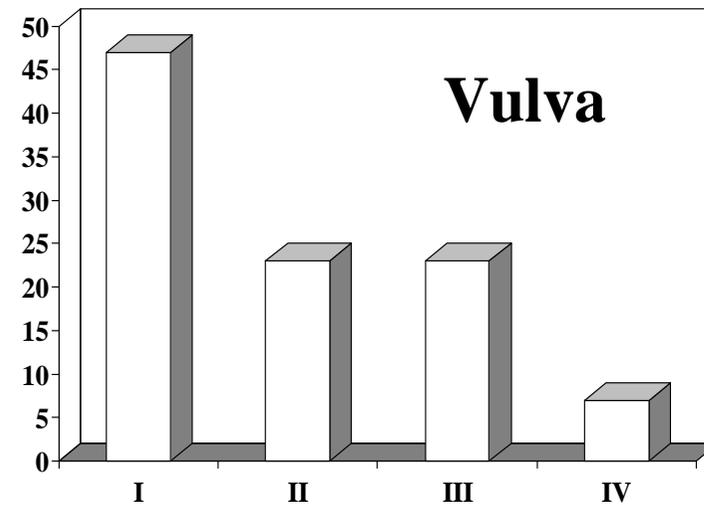
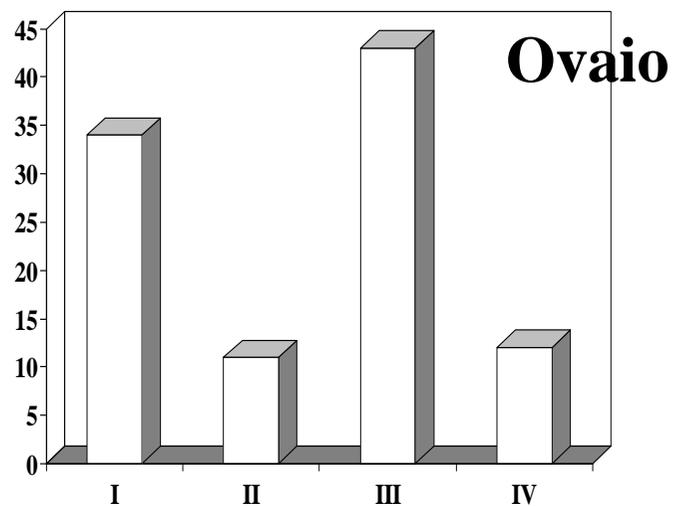
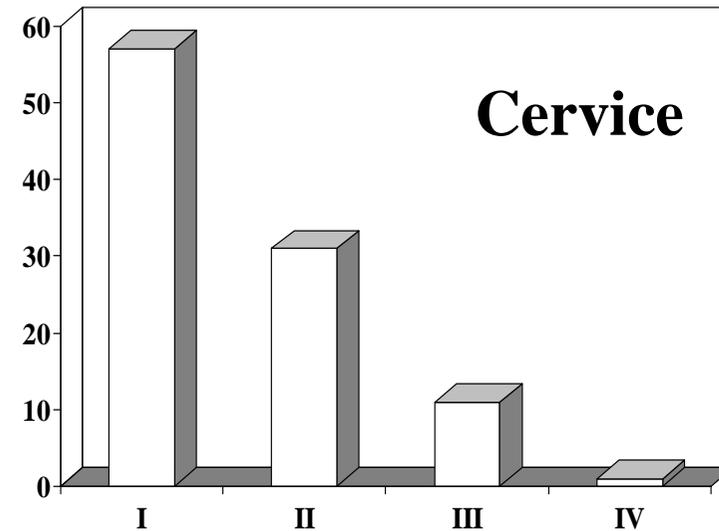
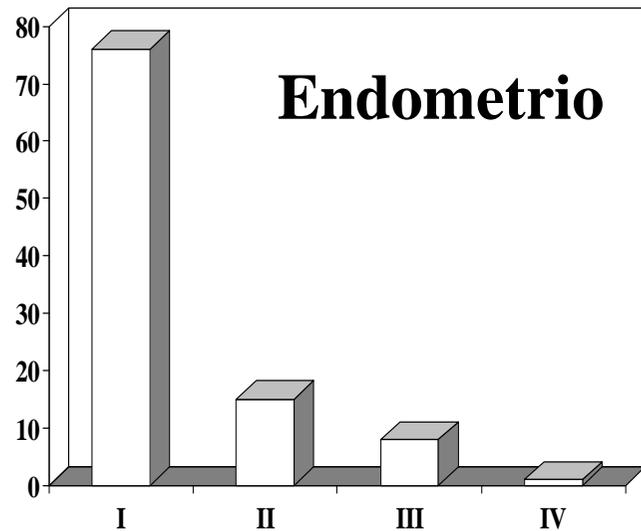
Solo mucosa non
modifica lo stadio



Distribuzione degli stadi nel carcinoma dell'endometrio



Distribuzione degli stadi per tipo di carcinoma



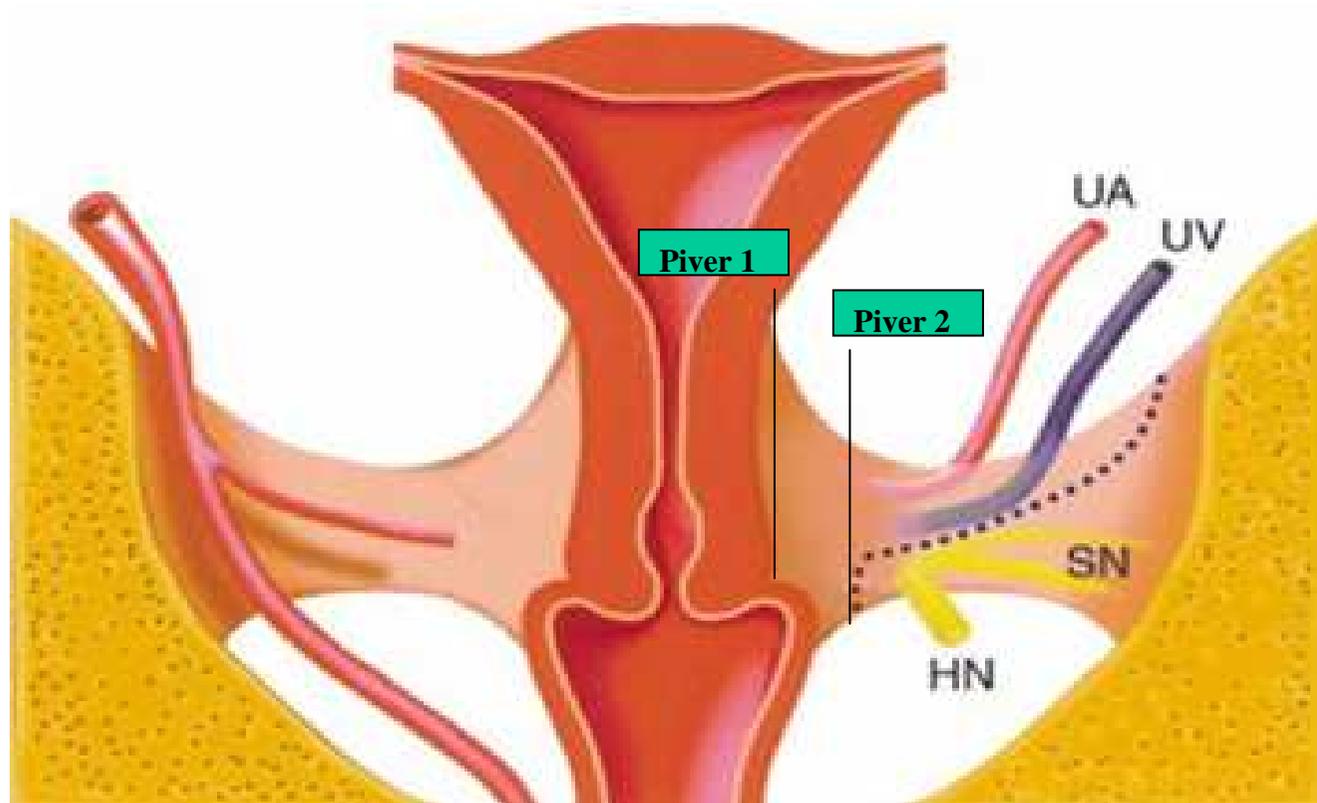
Terapia

CHIRURGIA

(Piver 1 o 2 +/- linfadenectomia pelvica +/- lomboaortica)

**RADIOTERAPIA esclusiva o adiuvante
(esterna +/- endocavitaria)**

**CHEMIOTERAPIA
ORMONOTERAPIA**



Carcinoma dell'endometrio allo Stadio 1

Fattori prognostici sfavorevoli

Invasione del miometrio ($\geq 50\%$)

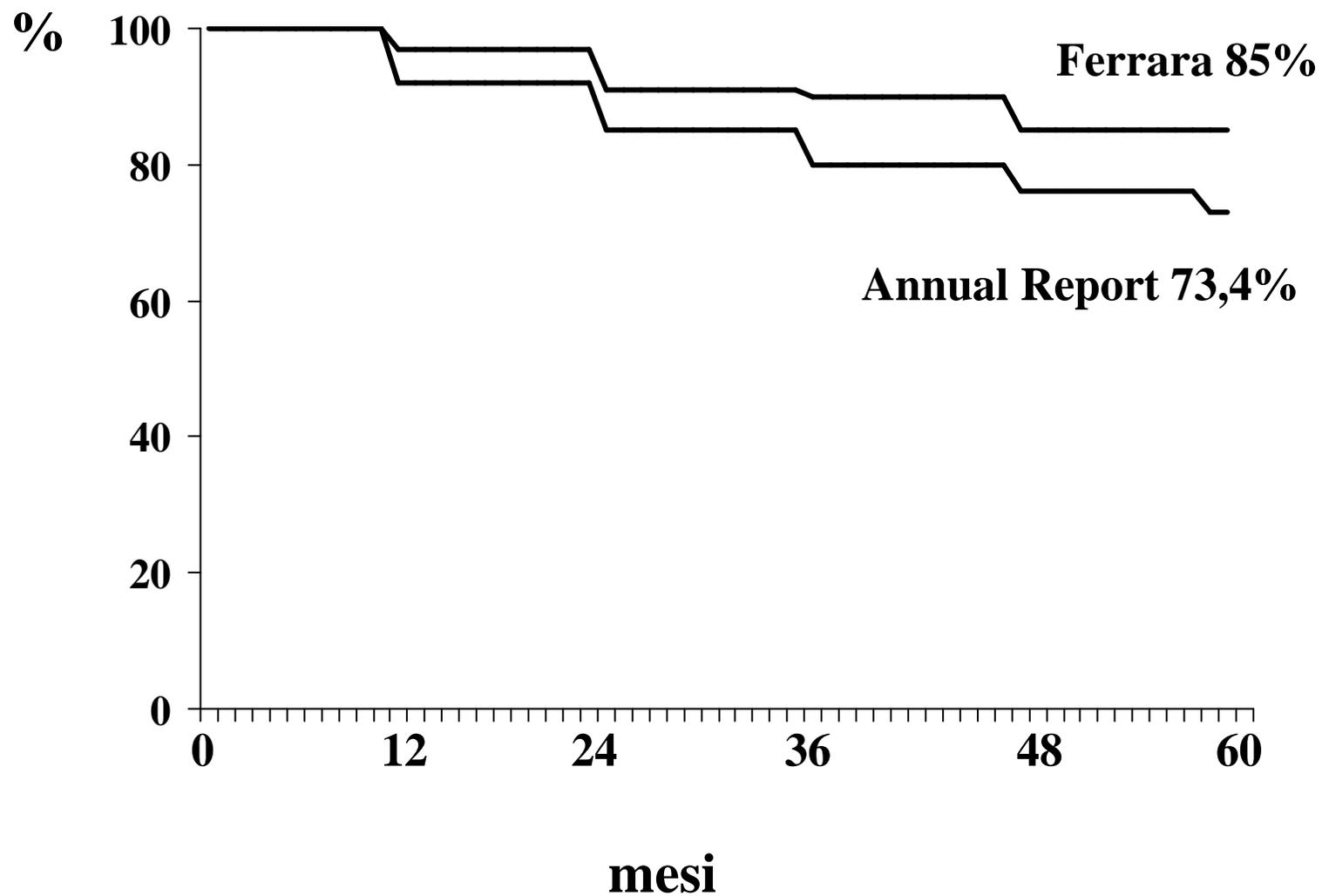
Tumore di grado 3 (FIGO)

Tumore di istotipo non endometrioido

Invasione degli spazi linfovascolari

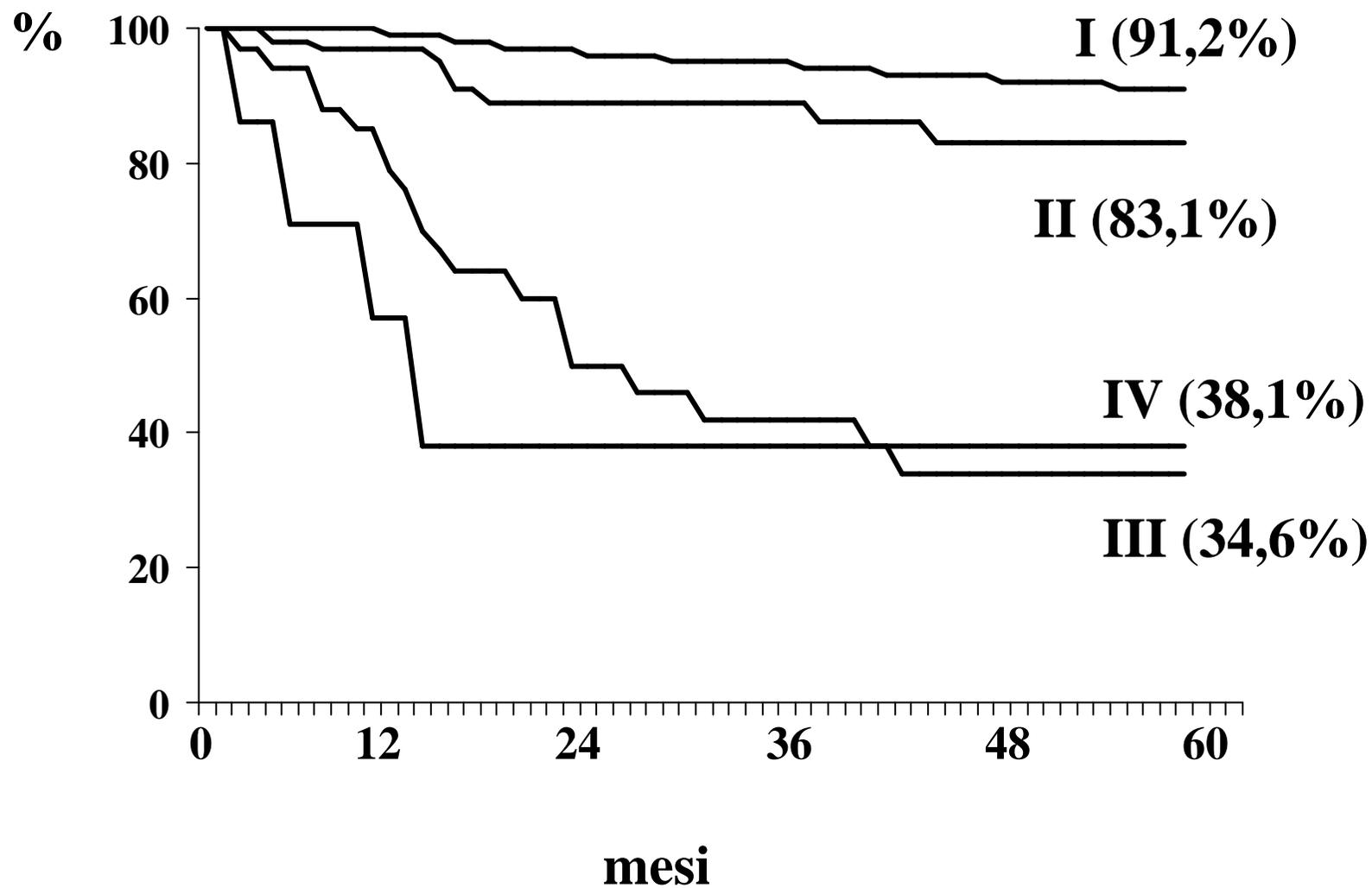
CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Sopravvivenza globale a 5 anni



CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Sopravvivenza per stadio



ISTOTIPO

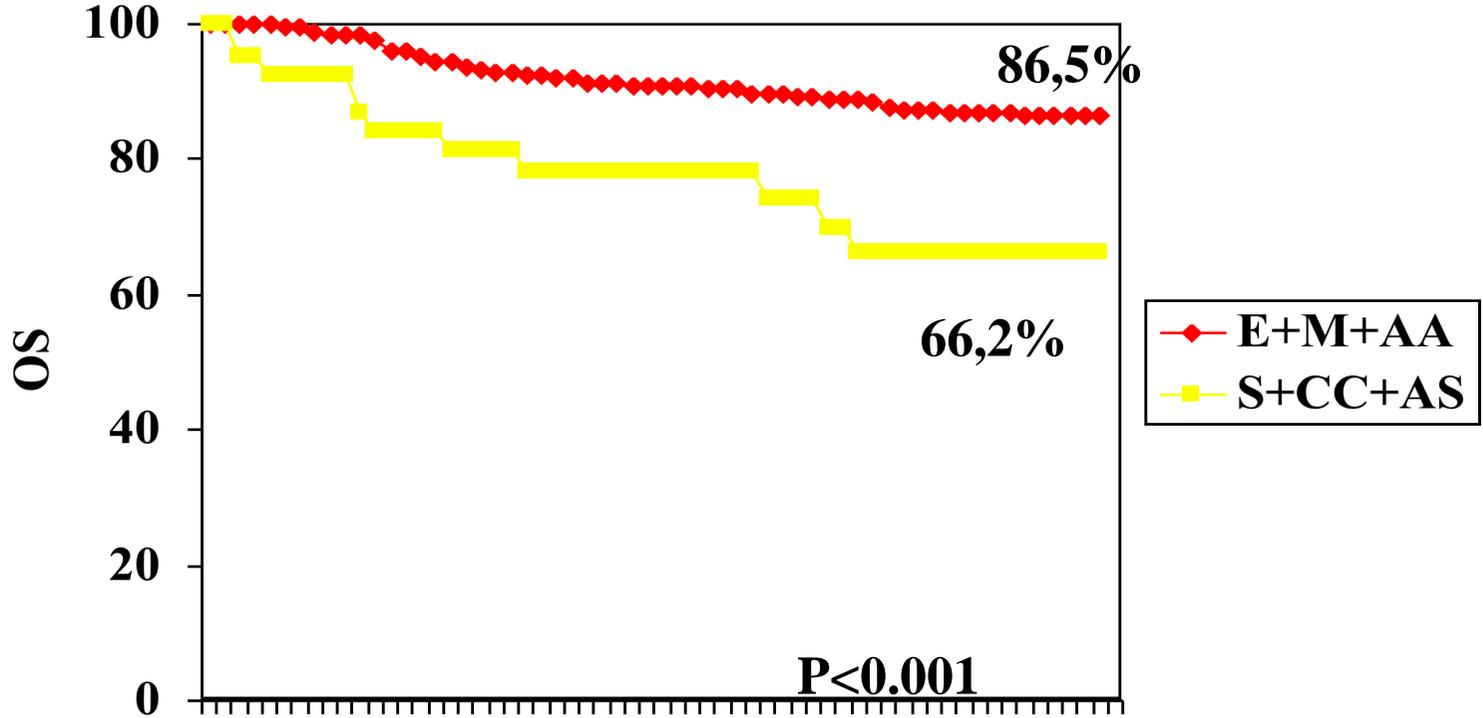


ISTOTIPI SPECIALI

Sieroso

Cellule chiare

Adenosquamoso



Cl. Ost. Gin. Ferrara

Filoni di ricerca...

Terapia conservativa Ca endometrio giovani donne

Possibile trattamento conservativo
delle neoplasie endometriali iniziali
altamente differenziate in donne
giovani desiderose di prole

Kung et al., Human Rep, 1997

Shibahara et al., Human Rep, 1999

Mazzon I et al, Fertil Steril, 2010

Linfonodo sentinella

Delaloye JF et al, Gynecol Oncol, 2007

Khoury-Collado et al, Int J Gynecol Cancer, 2008