



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

Carcinoma dell'endometrio

Dott.ssa Silvia Frizzarin

CASO CLINICO:

C.J. 81 anni

PARA 0000

UM 60 aa

pz con BMI 29.29, ipertesa, diabetica e ipotiroidica in trattamento

- 26/10/2010 **ECO TV**
Metrorragie → Ricovero
 - CU di volume aumentato
 - Morfologia disomogenea
 - Mioma di 46 mm parete anteriore
 - EE 15 mm disomogenei
 - Ovaie regolari per volume e morfologia
 - Non free-fluid nel Douglas
- **MARKERS**
 - CA 125: 78,6 U/ml (< 35)
 - CA 15.3: 62,2 U/ml (< 31)
 - alfa fetoproteina: 8,5 ng/ml (< 11)
- 27/10/2010 **E.I.**
RCU
 - endometrio con iperplasia semplice e complessa e con atipie di alto grado delle ghiandole
- 28/10/2010 **PAP TEST → AGC-US**

CASO CLINICO:

C.J. 81 anni

PARA 0000

UM 60 aa

pz con BMI 29.29, ipertesa, diabetica e ipotiroidica in trattamento

- 14/12/2010

TAC

- Fibromatosi uterina a componente calcifica
- Ispessimento endometriale disomogeneo
- Segni di sanguinamento
- Nei limiti le regioni annessiali ipotrofiche
- Non significative adenomegalie addomino-pelviche
- Né falde fluide in addome

CASO CLINICO:

C.J. 81 anni

PARA 0000

UM 60 aa

pz con BMI 29.29, ipertesa, diabetica e ipotiroidica in trattamento

- 02/01/2011 Il Ricovero
- 03/01/2011 ITA + AB + washing peritoneale
+ sampling linfonodale

- 07/02/2011

E.I.

- Carcinoma endometrioido (G2/G3)
polipoide dell'endometrio

- Infiltrante i 2/3 del miometrio (spessore della
neoplasia: cm 2; spessore del miometrio: cm 3)

STADIO FIGO

I B

STADIO TNM

T₁b N₀



Radioterapia

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

....Epidemiologia

- 4° neoplasia maligna più frequente nelle donne (dopo mammella, colon-retto e polmone)
- Nei paesi sviluppati rappresenta l'8-10 % di tutte le neoplasie femminili. In Italia rappresenta il 5-6 %, con 4000 nuovi casi/anno
- Insorge prevalentemente nell'età post-menopausale, incidenza massima tra i **55 ed i 65 anni**.
 - 30 % dei casi diagnosticato prima della menopausa
 - 5 % dei casi diagnosticato prima dei 40 anni
- Nel 90 % dei casi sono adenocarcinomi dell'endometrio
- l'80-85 % dei casi è al I stadio al momento della diagnosi

Emons G, Kimmig R, Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma, J. Cancer Res Clin Oncol (2009).

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- **FATTORI DI RISCHIO:** *esposizione prolungata dell'endometrio agli estrogeni in assenza di un effetto differenziante del progesterone.*

ENDOGENI

- Menarca precoce
- Menopausa tardiva
- Anovularità (policistosi ovarica)
- Nulliparità
- Fattori costituzionali: obesità, diabete, PAO ↑
- Genetici e familiari (sdr. Di Lynch)
- Tumori ovarici estrogeno-secernenti

ESOGENI

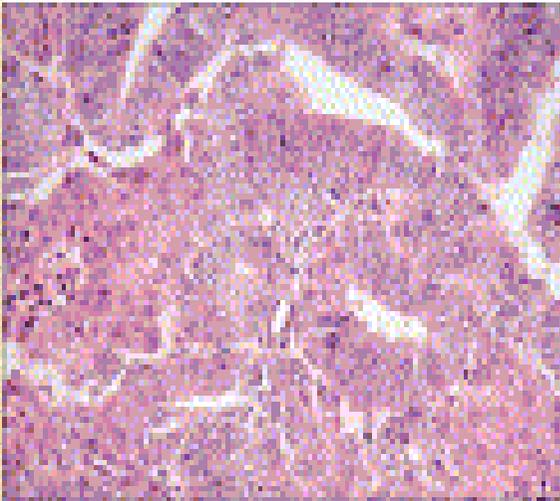
- Dietetici (dieta ipercalorica, scarsa attività fisica)
- ERT (dose e durata)
- Tamoxifene

- **FATTORI DI PROTEZIONE:**

- Contraccezione con E/P
- Età avanzata all'ultimo parto
- Fumo di sigaretta

1.Reeves KW, et al, *Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative*, *Gynecol Oncol* (2011). 2.Swerdlow AJ, et al, *Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case-Control Study*, *J.of the National Cancer Institute* (2005).

...Patogenesi TIPO I



FATTORI DI RISCHIO



IPERESTROGENISMO



IPLERPLASIA ENDOMETRIALE

semplice o complessa

↓
SENZA ATIPIE

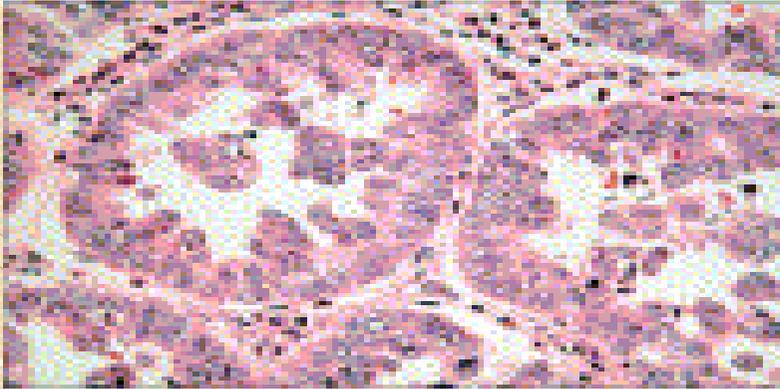
↓
CON ATIPIE



ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE

- Prognosi favorevole
- Insorge in età perimenopausale
- In menopausa fonti alternative di produzione di estrogeni extragonadici

...Patogenesi TIPO II



Endometrial Intraepithelial Carcinoma (EIC) Endometrial Carcinoma In Situ (ECIS)

- 10 % dei casi
- Fattori di rischio ipotizzati: - età
- esposizione della pelvi a radiazioni
- Non correlato ad uno stato di iperstrogenismo
- Associati ad endometrio atrofico
- Biologicamente aggressivi
- Forme scarsamente differenziate
- Con invasione miometriale profonda
- Elevato potere metastatizzante
- Prognosi peggiore
- Precursore del carcinoma endometriale di tipo sieroso

Sivridis E, Giatromanolaki A, The pathogenesis of endometrial carcinomas at menopause: facts and figures. J Clin Pathol Feb 2011.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- Adenocarcinoma endometrioidi (75 %)
 - Villoghiandolare
 - Secretorio
 - A cellule ciliate
 - Con differenziazione squamosa
 - Carcinoma mucinoso (5 %)
 - Carcinoma sieroso (10 %)
 - Carcinoma a cellule chiare (1-5 %)
 - Carcinoma indifferenziato
 - Carcinoma squamoso (2-7 %)
 - Tipi misti di carcinoma
 - Carcinomi metastatici
-

Scully RE, Bonfiglio TIA, Kurman RJ, Silveberg SG, Wilkinson EJ: Histologic typing of female genital tract tumors: international histological classification of tumors , 2° ed. Berlin: Springer, 1994.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

GRADING

3 GRADI ISTOPATOLOGICI DI DIFFERENZIAZIONE

- **G1** Ben differenziato con il 95 % o più delle strutture ghiandolari
- **G2** Moderatamente differenziato
- **G3** Completamente indifferenziato o con aree solide > del 50 %

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Table 2. The new 2009-FIGO staging for endometrial cancer

Stage	Description
I	Tumour confined to the corpus uteri
IA	No or <50% of the myometrium
IB	Invasion ≥50% of the myometrium.
II	Tumour invades cervical stroma but does not extend beyond the uterus
III	Local and/or regional spread of the tumour
IIIA	Tumour invades serosa of the corpus uteri and/or adnexae
IIIB	Vaginal and/or parametrial involvement
IIIC1	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2	Positive para-ortic lymph nodes with or without pelvic nodes
IV	Tumour invades bladder/bowel mucosa, and/or distant metastases
IVA	Tumour invasion of bladder and/or bowel mucosa
IVB	Distant metastases including intra-abdominal and/or inguinal lymph nodes

.....Staging

Tis	N0	M0
T1	N0	M0
T1a	N0	M0
T1b	N0	M0
T2	N0	M0
T3	N0	M0
T3a	N0	M0
T3b	N0	M0
T1-3	N1	M0
T1-3	N2	M0
T4	AnyN	M0
AnyT	AnyN	M1

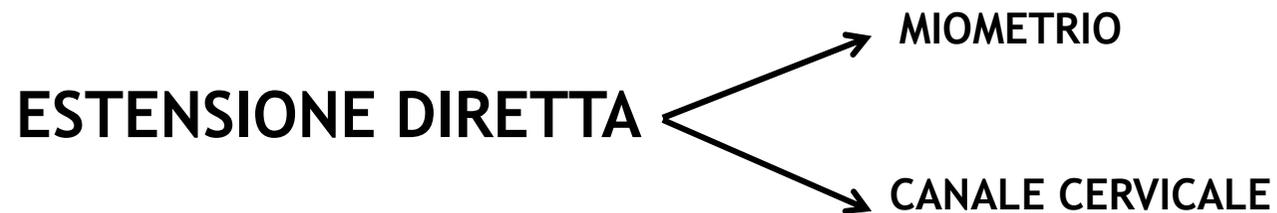
Stadio I e II → stadi «early» Stadio III e IV → stadi «avanzati»

Non considera →

- il grado di differenziazione cellulare
- l'istotipo
- l'infiltrazione degli spazi linfoghiandolari

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

MODALITA' DI DIFFUSIONE



INTERESSAMENTO METASTATICO ALLE OVAIE

- drenaggio linfatico della parete tubarica
- colonizzazione in tal sede di cellule neoplastiche esfoliate dal tumore e disseminate attraverso il lume tubarico

La via di diffusione preferenziale è quella linfatica

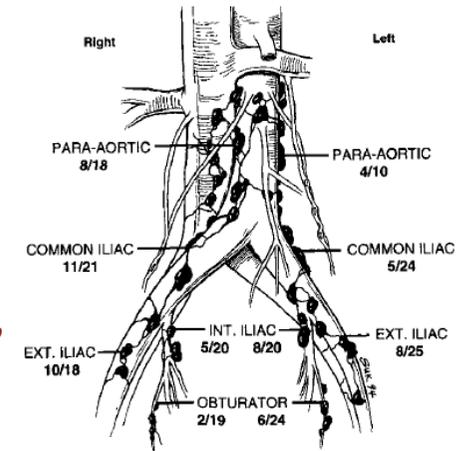
Disseminazioni per via ematogena sono rare: fegato, polmone, ossa e cervello.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

DRENAGGIO LINFATICO DELL'UTERO

- **LINFONODI PARAORTICI:** Attraverso il legamento infundibolo pelvico
- **LINFONODI OTTURATORI, ILIACI INTERNI-ESTERNI E COMUNI:**
Attraverso il legamento largo e i parametri
- **LINFONODI INGUINALI:** Attraverso il legamento rotondo

**Primariamente coinvolte le stazioni linfonodali pelviche,
solo raramente le paraortiche.**



L'incidenza di diffusione linfatica
è in relazione con



grading istologico
infiltrazione miometriale
stadio di diffusione

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

CLINICA

- Perdite ematiche vaginali in età peri o post-menopausale o metrorragia ricorrente in epoca pre-menopausale
- 2,2-3,1/1000 dei carcinomi endometriali rimane per lungo tempo asintomatico
- Nelle pz con stenosi serrata dell'OUE la diagnosi può essere tardiva
- Il dolore è un sintomo non comune a meno che il tumore non sia in stadio avanzato o in presenza di piometra

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

DIAGNOSI

- **Screening** → - Non è raccomandato per le donne asintomatiche
 - Raccomandato in pz con fattori di rischio
- **Citologia** → - Riscontro di cellule endometriali normali in donne in post-menopausa è privo di significato
 - Riscontro di **cellule endometriali atipiche** è associato a carcinoma nel 25 % dei casi
- **Biopsia endometriale** → - Cannula di Novak
 - HSC → gold standard
 - RCU

Emons G, Kimmig R, Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma, J. Cancer Res Clin Oncol (2009).

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

ECOGRAFIA TV

- Fondamentale nello staging preoperatorio per stabilire l'estensione della malattia e pianificare le modalità della chirurgia
- Consente di analizzare:



- Ecostruttura del tessuto endocavitario
- Infiltrazione miometriale
- Estensione alla cervice
- Estensione agli organi vicini
- Vascolarizzazione intraparenchimale

- Spessore endometriale fino a 4 mm viene considerato normale; controllo dopo 1 anno.
- Spessore 5-8 mm viene considerato sospetto; l'esame successivo entro 3-6 mesi.
- Spessore endometriale > 9 mm viene considerato patologico e necessita quindi di un esame di cavità.

Karlsson B e coll. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1992; 2: 35-39

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- **RM** → valutazione pre-operatoria
 - Infiltrazione miometriale
 - Invasione cervicale
 - Interessamento linfonodale
- **TAC** → valutazione metastasi a distanza
 - Permette una migliore visualizzazione delle catene linfonodali pelviche e lomboaortiche

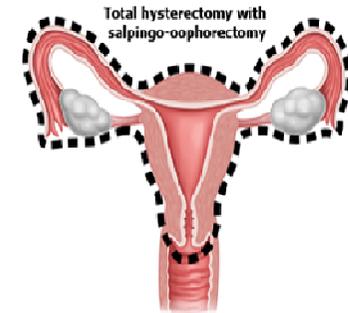
Il carcinoma dell'endometrio viene stadiato chirurgicamente

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

STADIAZIONE CHIRURGICA

FIGO 2009

- Washing peritoneale
- Accurata esplorazione della pelvi e dell'intero addome
- Ispezione e palpazione delle catene linfonodali pelviche e lombo-aortiche
- Procedura chirurgica standard: **isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale** (anche ad ovaie apparentemente normali)
- Sampling linfonodale pelvico
- Sampling linfonodale aortico è suggerito nei casi sospetti di linfonodi ingrossati in sede aortica o iliaca comune, nei casi con annessi positivi, nei casi con positività sulle linfoghiandole pelviche.



FIGO Staging of Endometrial Adenocarcinoma: A Critical Review and Proposal

International Journal of Gynecological Pathology
28:1-9, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
© 2008 International Society of Gynecological Pathologists

Richard J. Zaino, M.D.

....**PROGNOSI: Classi di Rischio**

- **BASSO RISCHIO:** - G1-G2, senza o con invasione miometriale < 50%
- **RISCHIO INTERMEDIO:** - G3 con invasione miometriale < 50 %
 - con nessuna evidenza di malattia extrauterina di invasione cervicale o invasione vascolare
- **ALTO RISCHIO:**
 - invasione miometriale profonda
 - coinvolgimento della cervice
 - metastasi linfonodali o paraortiche
 - alcuni tipi istologici

5-year survival rate by clinical stage was as follows: stage I—87%, stage II—86%, stage III—0%, and stage IV—0%. Only 5% of women had stage III or IV disease. In contrast, the 5-year survival rate by surgical stage demonstrated far better discrimination, as follows: stage I—91%, stage II—86%, stage III—58%, and stage IV—0%. The clinically defined stage

....**Sopravvivenza**

TRATTAMENTO

STADIO I

Basso Rischio

- Invasione < ½ miometrio
- Grado 1 o 2

Nessun ulteriore trattamento dopo la stadiazione chirurgica

STADIO I

Alto Rischio

- Invasione > ½ miometrio
- Grado 3
- Invasione linfatica e vascolare
- Carcinoma sieroso o a cellule chiare



Irradiazione pelvica post-operatoria

STADIO II

Irradiazione pelvica seguita da ITA+AB, campionamento linfonodale

STADIO III

- Radioterapia pelvica post-operatoria dopo trattamento chirurgico primario con assenza di malattia residua
- Carboplatino-Tassolo+irradiazione dopo trattamento chirurgico primario con malattia residua macroscopica
- Chemioterapia +/- radioterapia in caso di malattia avanzata inoperabile

STADIO IV

Radioterapia palliativa
+/-
Chemioterapia
+/-
Terapia ormonale

Linee guida nel management del cancro dell'endometrio (FIGO, 1999)

Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer

L.D. Zuurendonk^{a,†}, R.A. Smit^b, B.W.J. Mof^c, H.W.H. Feijen^d, J. de Graaff^{a,†}, D. Sykora^b, K.A.J. de Winter^c, A. vd Wurff^f, M.P.M.L. Snijders^e, R.F.P.M. Kruitwagen^{b,*}

Accepted 9 February 2006
Available online 20 March 2006

EJSO

the Journal of Cancer Surgery

www.ejso.com

The FIGO staging is based on histological and surgical findings, and includes a pelvic and para-aortic lymphadenectomy.² In women with clinical stage I endometrial cancer, the incidence of pelvic lymph-node metastases varies in several reports between 5 and 16%.³⁻⁷ Although the additional surgical morbidity related to a pelvic lymphadenectomy appears to be minimal,⁶⁻⁸ it cannot be neglected. Whereas some authors advise to perform a

The study was performed in five teaching hospitals in the south of The Netherlands. Within these hospitals one or two gynaecologists are responsible for the management of patients with gynaecological cancer.

All patients with endometrial cancer, diagnosed between January 1998 and 2004, were evaluated in the present study. Only patients with endometrial cancer FIGO stage I and FIGO IIIC solely based on the presence of pelvic lymph node-metastases were included. Therefore, none of the patients included showed cervical spread or intra-abdominal metastases.

Table 1
Patient characteristics

	No pelvic lymphadenectomy, n	With pelvic lymphadenectomy	
		Overall, n	Lymph nodes Negative, n Positive, n
Overall	98	237	226
Age (mean)	(65.2)	(64.1)	(64.3)
<60	36	85	84
≥60	62	152	142
Tumour grade			
I	50	74	70
II	40	121	119
III	8	42	37
Myometrial invasion			
None	28	31	31
<1/2	44	132	127
> 1/2	26	74	68
Histology			
Endometrioid adenocarcinoma	96	227	217
Adenosquamous carcinoma	0	7	7
Clear cell carcinoma	2	1	1
Papillary serous carcinoma	0	2	1

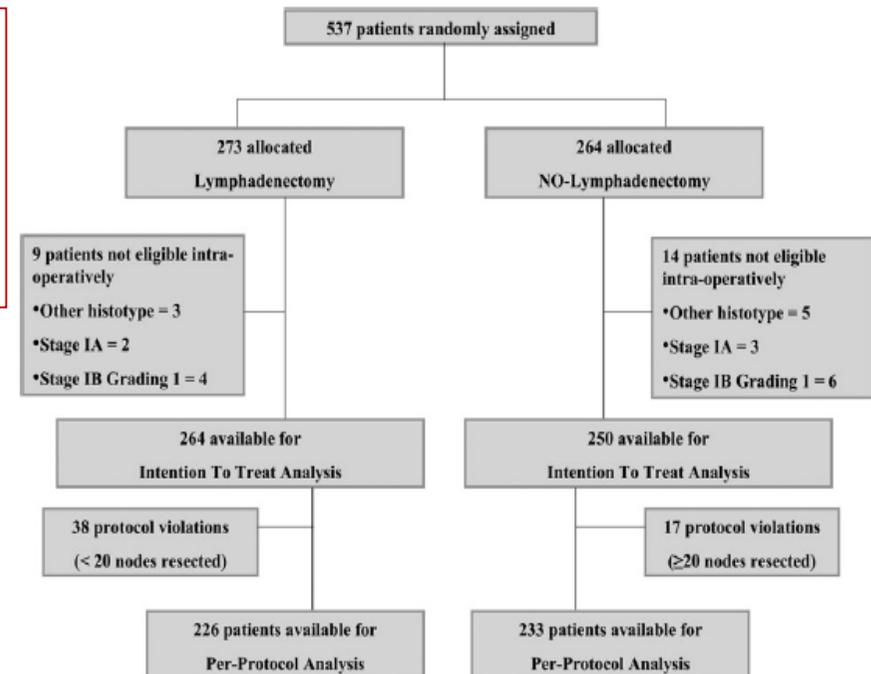
The overall incidence of pelvic lymph-node metastases in patients with clinical early stage endometrial cancer is very low. What we need are better guidances to select out the true low risk from the high risk patients who need adjuvant radiotherapy or lymphadenectomy plus or minus chemotherapy. Unfortunately, so far no sensitive pre- or intra-operative marker for the presence of lymph-node metastases has been identified. In patients under 60 years of age, with a tumour-grade I-II, no clear-cell or papillary serous histological type, and no deep-invasion, the chance of lymph-node metastases is nearly zero. It appears that in these cases a lymphadenectomy can be omitted. In other patients, the debate regarding the optimal treatment will remain until randomised controlled trials will provide us with convincing answers as to the role of lymphadenectomy in intermediate to high risk endometrial cancer.

Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial

Pierluigi Benedetti Panici, Stefano Basile, Francesco Maneschi, Andrea Alberto Lissoni, Mauro Signorelli, Giovanni Scambia, Roberto Angioli, Saverio Tateo, Giorgia Mangili, Dionyssios Katsaros, Gaetano Garozzo, Elio Campagnutta, Nicoletta Donadello, Stefano Greggi, Mauro Melpignano, Francesco Raspagliesi, Nicola Ragni, Gennaro Cormio, Roberto Grassi, Massimo Franchi, Diana Giannarelli, Roldano Fossati, Valter Torri, Mariangela Amoroso, Clara Crocè, Costantino Mangioni J Natl Cancer Inst 2008;100:1707-1716

Pelvic lymph nodes are the most common site of extrauterine tumor spread in early-stage endometrial cancer, but the clinical impact of lymphadenectomy has not been addressed in randomized studies. We conducted a randomized clinical trial to determine whether the addition of pelvic systematic lymphadenectomy to standard hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy improves overall and disease-free survival.

Le complicanze postoperatorie precoci e tardive sono più frequenti in caso di linfadenectomia pelvica sistematica.
La linfadenectomia pelvica sistematica migliora lo staging chirurgico per più frequente riscontro di metastasi linfonodali nel braccio con l'infadenectomia



Although systematic pelvic lymphadenectomy statistically significantly improved surgical staging, it did not improve disease-free or overall survival.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO



FOLLOW-UP

Controlli periodici prevedono:

- *Esame clinico generale e visita ginecologica vagino-rettale*
- *Pap test*
- *Esami di laboratorio di routine*

Scadenza

- *4 mesi per i primi 2 anni dall'intervento*
- *6 mesi fino al quinto anno*

- *Rx torace e TAC richiesti in base alla situazione clinica*
- *CA 125 solo per gli stadi avanzati e per gli istotipi a prognosi sfavorevole*

Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma

J Cancer Res Clin Oncol (2009) 135:1387–1391

Günter Emons · Rainer Kimmig

....Trattamenti

Treatment of precursors of EC

Statements

- Hyperplasia of the endometrium without atypia can be treated conservatively
- Hyperplasia of the Endometrium with atypia is associated with a high risk of malignant change. Conservative treatment should only be attempted if the patient wishes to have a child and a high degree of compliance can be expected

Radiotherapy

Statements

- Primary radiotherapy for endometrial carcinoma is indicated if the patient is not operable due to comorbidity
- In patients with a high risk of local recurrence, adjuvant radiotherapy should be carried out in order to reduce the risk of locoregional recurrence
- Adjuvant radiotherapy has no effect on the overall survival in stages I and II
- There are no adequate data on this topic for more advanced stages

Surgical treatment

Statements

- Surgical treatment for endometrial carcinoma should include removal of a cytological sample from the abdominal cavity, hysterectomy, bilateral adnexectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy up to the renal pedicle
- In the presence of serous or clear cell carcinoma, multiple peritoneal biopsies should be taken and omentectomy should be carried out
- In stages pT1a, pT1b and in the presence of G1 or G2, lymphadenectomy is optional
- In stage pT2b, the parametria should also be resected
- In advanced stages, resection of the tumor should be as complete as possible, in order to improve the effectiveness of adjuvant systemic and radiotherapeutic measures

Adjuvant systemic therapy

Statements

- Adjuvant endocrine therapy with gestagens has no therapeutic effect
- In optimally operated endometrial carcinoma in stages III and IV, chemotherapy is an alternative to radiotherapy
- In endometrial carcinomas in stages IC G3, II G3, and III, adjuvant chemotherapy may represent an alternative to radiotherapy

A few randomized controlled trials have demonstrated that adjuvant systemic chemotherapy might be superior to or equivalent with traditional radiotherapy in high risk EC or advanced EC. As the data are not sufficient to recommend a replacement of adjuvant radiotherapy by adjuvant chemotherapy, the latter is classified as possible alternative to radiotherapies in the above mentioned situations.

...Terapia Progestinica



Figure 1. Progesterone receptor structural elements. Diagrammed are the two primary human isoforms of progesterone receptor, PRA and PRB. PRB contains an extra 164 amino acids at the N-terminus. Within this region is AF-3, which is unique to PRB. AF, activation function; DBD, DNA-binding domain; LBD, ligand-binding domain.

Types of endometrial carcinomas and response to progestin therapy:

1. **Endometrial hyperplasia:** overexposure to estrogen or unopposed estrogen promotes hyperplasia. Hyperplasia without atypia rarely progresses to cancer, whereas 30% of untreated cases of atypical hyperplasia will progress to cancer.
2. **Type I endometrial carcinoma:** this type represents 70-80% of all endometrial cancers. Type I tumors are endometrioid in origin, hormone-responsive, and prognosis is generally good.
3. **Type II endometrial carcinoma:** type II is an aggressive non-endometrioid cancer with papillary serous or clear-cell morphology. Tumors are not hormone-responsive, outcome is generally poor, and recurrence is frequent. Loss of p53 and chromosomal instability characterize this tumor type.

Response to progestin therapy:

- Endometrial hyperplasia (both typical and atypical): treatment with progestin promotes regression in 80-90% of cases.
- Primary endometrial adenocarcinoma (predominantly type I): overall response rate to progestin therapy is 50-70%.
- Advanced and recurrent endometrial cancer (predominantly type II): objective response rates to progestin therapy are 15-20%, and combination therapy of progestin and tamoxifen results in complete or partial response in 33% of patients.

Shujie Yang, Kristina W. Thiel and Kimberly K. Leslie, Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor Department of Obstetrics & Gynecology and Holden Comprehensive Cancer Center, The University of Iowa, 2011.