

Iperplasia endometriale

Definizione

- Proliferazione di ghiandole di forma e dimensioni irregolari con aumento del rapporto ghiandole/stroma rispetto al normale endometrio proliferativo
- Il processo è generalmente *diffuso*, ma può essere anche *focale*

Fattori epidemiologici di rischio

- *Età*: RR 3,1 dopo i 45 anni d'età
- *BMI e Peso corporeo*: soprattutto sopra i 90 Kg
- *Esposizione prolungata agli estrogeni: condizione estrogeno-dipendente*
- La stimolazione estrogenica può essere endogena o esogena
- *Familiarità per Carcinoma del colon*

Fisiopatologia

Iperestrogenismo cronico

non bilanciato da un adeguato apporto di progesterone

condizioni fisiologiche

- nullipare
- infertili
- anovularietà
- menarca precoce
- menopausa tardiva

condizioni patologiche

- assunzione non bilanciata di estrogeni
- terapia con tamoxifene
- iperplasia stromale ovarica
- tumori estrogeno-secermenti

Fattori epidemiologici protettivi

- *Fumo di sigaretta*: azione antiestrogenica; menopausa più precoce, in media 3 anni
- *Assunzione di estroprogestinici*: componente progestinica
- *Multiparità*
- *Menarca tardivo*
- *Menopausa precoce*

Classificazione

Table 1 WHO classification of endometrial hyperplasia

Endometrial hyperplasia (non-atypical)	Atypical endometrial hyperplasia
Simple hyperplasia without atypia	Simple atypical hyperplasia
Complex hyperplasia without atypia	Complex atypical hyperplasia

Kurman, approvata nel 1994 dalla

Classificazione

- *Iperplasia ghiandolare semplice* (Simple Hyperplasia, SH): iperplasia non atipica senza alterazioni architetturali della componente ghiandolare
- *Iperplasia ghiandolare complessa* (Complex Hyperplasia, CH): iperplasia non atipica con alterazioni architetturali della componente ghiandolare
- *Iperplasia ghiandolare semplice atipica* (Simple Atypical Hyperplasia, SAH): raramente usata, date le controversie riguardo l'esistenza di tale entità
- *Iperplasia ghiandolare complessa atipica* (Complex Atypical Hyperplasia, CAH): iperplasia con presenza di atipie cellulari e di alterazioni architetturali della componente ghiandolare *Kurman, approvata nel 1994 dalla*

Istogenesi

FATTORI DI RISCHIO



IPERESTROGENISMO



IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Semplice

Complessa

Atipica

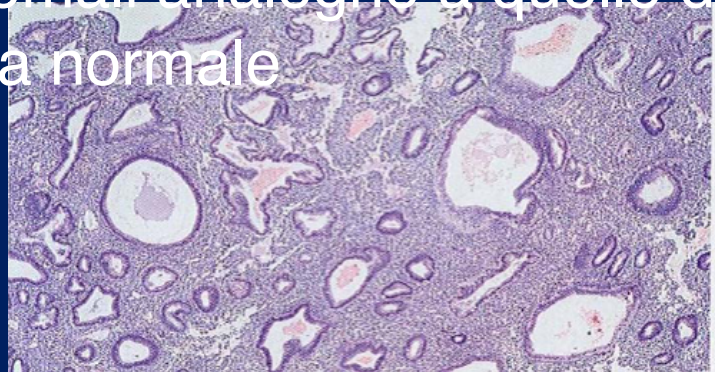
20-30%

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE



Iperplasia Endometriale Semplice

- ✓ Marcata varietà di forma e dimensioni delle ghiandole (alcune presentano dilatazioni cistiche), separate da abbondante stroma
- ✓ Affollamento ghiandolare assente o minimo e focale
- ✓ Assenti atipie cellulari e disorganizzazione dell'epitelio
- ✓ Cellule stromali analoghe a quelle di una fase proliferativa normale



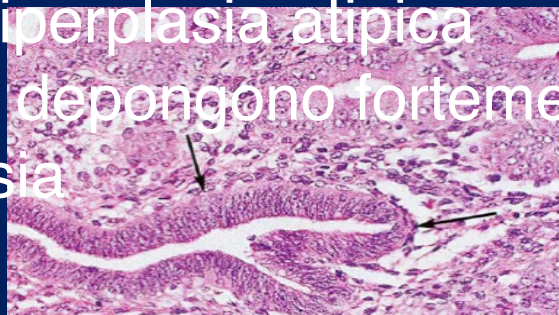
Iperplasia Endometriale Complessa senza atipie

- ✓ Proliferaazione ghiandolare disordinata con affollamento delle ghiandole (*back to back*) e architetture complesse
- ✓ Stroma relativamente ridotto
- ✓ Attività mitotica variabile, ma <5 mitosi per campo
- ✓ Spesso si presenta come lesione focale, frequentemente associata all'iperplasia endometriale semplice



Iperplasia Endometriale Atipica

- ✓ Atipie nel contesto di un'iperplasia semplice sono nella pratica estremamente rare
- ✓ Se non altrimenti specificato, ci si riferisce a forme d'iperplasia complessa
- ✓ Caratterizzata da architetture ghiandolari complesse, affollamento ghiandolare, cellule epiteliali con i tipici segni citologici di malignità in assenza di invasione dello stroma endometriale
- ✓ Il grading dell'atipia non è utilizzato poiché è poco riproducibile
- ✓ Focali atipie nel contesto di ghiandole non atipiche depongono per una diagnosi di iperplasia atipica
- ✓ Atipie generalizzate depongono fortemente per una diagnosi istologica di neoplasia



Storia naturale

- ✓ L'evoluzione naturale dell'iperplasia endometriale è poco conosciuta, poiché la diagnosi è soggetta a grande variabilità soggettiva e c'è la tendenza a trattarla precocemente con l'isterectomia
- ✓ Il fattore di rischio più importante per la progressione a (o per la copresenza di) neoplasia invasiva è la presenza di atipia citologica
- ✓ L'iperplasia endometriale evolve in carcinoma più frequentemente in donne in post-menopausa
- ✓ In assenza di atipia cellulare, la maggior parte dei casi d'iperplasia va incontro a regressione spontanea, in assenza di stimolazione

Storia naturale

- ✓ Il rischio di progressione a carcinoma invasivo di un'iperplasia endometriale non trattata è trascurabile per l'iperplasia semplice (1%)
- ✓ Inferiore al 5% nell'iperplasia complessa
- ✓ Sale al 5-10% nell'iperplasia semplice con atipia (entità peraltro rara)
- ✓ Raggiunge il 25-30% per l'iperplasia complessa con atipia
- ✓ I tempi medi di progressione di un'iperplasia senza atipie in carcinoma sono di circa 10 anni, mentre occorrono circa 4 anni perché un'iperplasia con atipie si trasformi in carcinoma

Clinica

- ✓ Spesso l'iperplasia endometriale non provoca alcuna sintomatologia ed essendo una condizione generalmente autolimitantesi, un gran numero di casi restano non diagnosticati
- ✓ Può essere diagnosticata occasionalmente in *donne asintomatiche* che si sottopongono a biopsia endometriale, ad esempio durante gli accertamenti per un'infertilità anovulatoria
- ✓ La maggior parte dei casi diagnosticati presentano *sanguinamento uterino anomalo* (Abnormal Uterine Bleeding, AUB) in epoca premenopausale ed *irregolarità dei cicli mestruali* in età fertile o

Diagnosi

- ✓ Nelle donne asintomatiche, reperto occasionale d'ispessimento endometriale ad un controllo ecografico pelvico TV routinario
- ✓ L'*ecografia pelvica transvaginale* rappresenta l'indagine di primo livello nelle pazienti sintomatiche
- ✓ La diagnosi definitiva di iperplasia endometriale è istologica su *biopsia endometriale*, effettuata ambulatorialmente in corso d'isteroscopia diagnostica o di revisione della cavità uterina (curettaggio)
- ✓ I prelievi citologici endometriali mediante specifici strumenti sottili hanno dato risultati contrastanti con

Isteroscopia diagnostica

- ✓ Rappresenta l'indagine di secondo livello nello studio dell'endometrio
- ✓ L'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia è elevata per il carcinoma endometriale, ma modesta per l'iperplasia endometriale
- ✓ L'aspetto isteroscopico dell'iperplasia endometriale è molto soggettivo e scarsamente riproducibile ai fini di una diagnosi accurata, in assenza di un prelievo biotico
- ✓ E' possibile distinguere alterazioni endometriali focali o diffuse; se si identifica una lesione focale, va effettuata una biopsia *mirata* (sotto visione diretta con

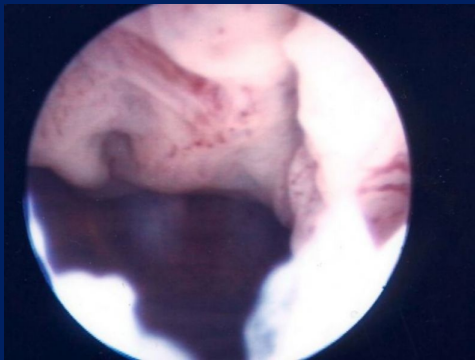
Isteroscopia diagnostica

Le alterazioni isteroscopiche associate ad iperplasia endometriale (spesso multiple) sono:

- Aumento delle spessore endometriale
- Rigenerazione non omogenea dell'endometrio
- Aspetto cistico (osti ghiandolari dilatati e con disposizione irregolare, presenza di strutture cistico ghiandolari)
- Formazioni polipoidi
- Aree necrotiche
- Aumento del grado di vascolarizzazione

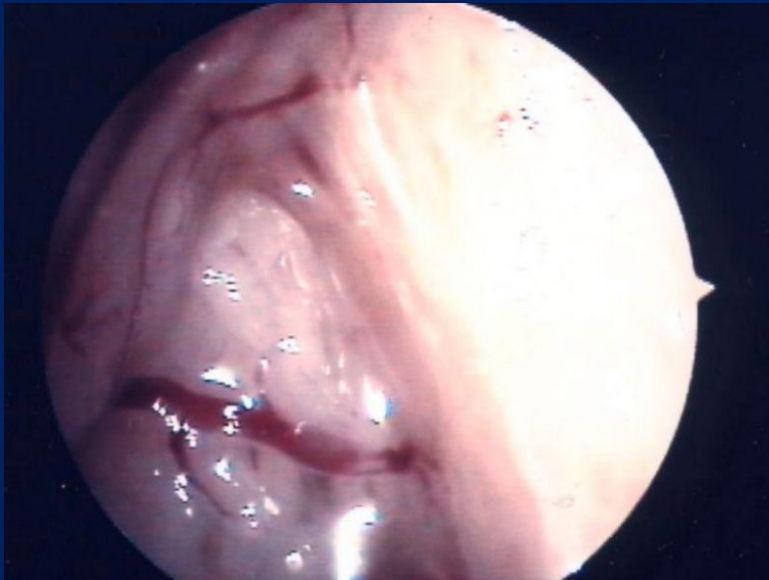
Quadri Isteroscopici

Iperplasia non atipica



Quadri Isteroscopici

Iperplasia atipica



Problemi diagnostici

- ✓ Differenziazione istologica tra iperplasia atipica e adenocarcinoma ben differenziato sfumata e fondata su criteri soggettivi, poiché l'endometrio è privo di vera membrana basale
- ✓ Ridotta affidabilità dei prelievi biotici endometriali “alla cieca”: con un curettage si riesce a prelevare poco più della metà di tutto l'endometrio
- ✓ Discrepanza elevata tra diagnosi istologica preoperatoria e diagnosi definitiva sull'utero rimosso: circa il 25% con diagnosi di iperplasia atipica presenta un carcinoma sul pezzo operatorio
- ✓ Necessario verificare che il patologo abbia esaminato tutto l'endometrio prelevato e, in caso di dubbio sulla completezza del prelievo, ripetere il curettage

Management e terapia

Influenzato da una serie di fattori, quali:

- a) Tipo di iperplasia e rischio di progressione neoplastica (in particolare presenza/assenza di atipia cellulare)
- b) Sintomatologia
- c) Età della paziente
- d) Desiderio della paziente di conservare la fertilità

Management e terapia

Le opzioni disponibili includono:

1) Atteggiamiento di **attesa**

2) **Terapia medica ormonale:** *progestinici* in vari regimi di dosaggio. E' in aumento l'utilizzo dello IUD al levonorgestrel, soprattutto in premenopausa senza atipie

3) **Trattamento chirurgico:**

- sorveglianza isteroscopica con biopsie endometriali multiple
- resezione endometriale

1) **Atteggiamiento di attesa**

Le donne con iperplasia atipica e che desiderino conservare la fertilità, devono essere trattate con una terapia progestinica soppressiva, associata ad uno stretto follow up ed a biopsie periodiche

2) Terapia medica ormonale

- Le donne con iperplasia atipica e che desiderino conservare la fertilità, devono essere trattate con una terapia progestinica soppressiva, associata ad uno stretto follow up ed a biopsie periodiche, poiché il rischio di progressione in carcinoma endometriale è basso ed i pochi carcinomi che si sviluppano sono generalmente poco aggressivi
- Le donne con cicli anovulatori e “metropatia emorragica” possono essere trattate con estroprogestinici orali per almeno 6 cicli
- I composti combinati a dose fissa risultano più appropriati di quelli sequenziali per ottenere un buon controllo del ciclo
- Quest'approccio risulta adeguato anche per le donne in

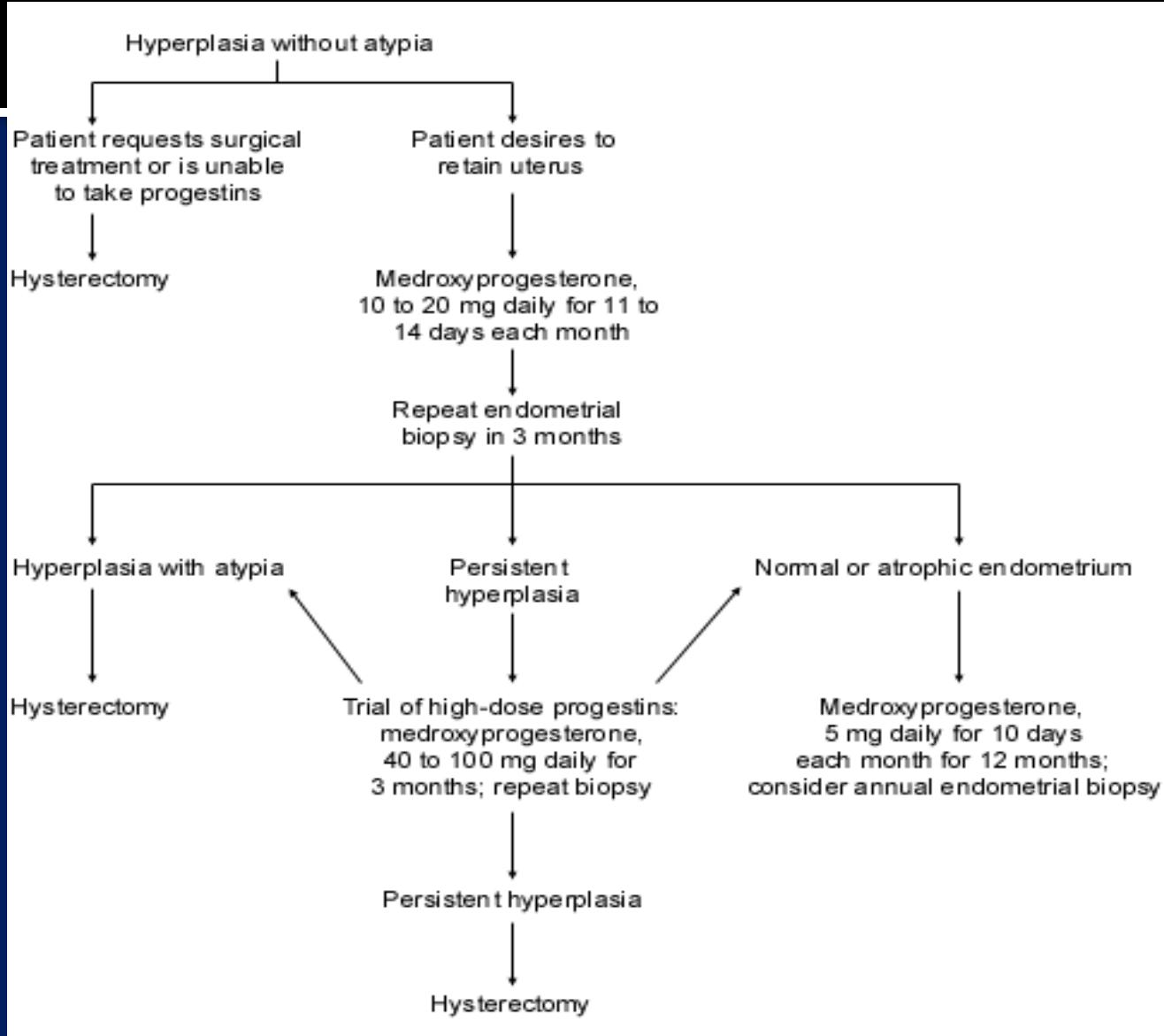
**Pazienti in *età perimenopausale*
(40-55 anni) in presenza di AUB**

- Con iperplasia atipica possono essere trattate sia con terapia ormonale che con l'isterectomia
- Il trattamento deve essere individualizzato
- L'atteggiamento d'attesa o la terapia progestinica devono essere monitorate con biopsie endometriali multiple ogni 3 mesi
- Se la lesione persiste, deve essere eseguita un'isterectomia

**Pazienti in *età postmenopausale*
(>55 anni) in presenza di AUB**

- Rischio di carcinoma o iperplasia endometriale atipica è elevato per cui richiedono immediata valutazione
- L'isterectomia è il trattamento di scelta in caso di diagnosi di iperplasia atipica

Trattamento dell'Iperplasia senza atipie



Terapia progestinica

Il trattamento progestinico induce la regressione dell'iperplasia endometriale

10-20 mg/die di MAP
x 14 gg/mese

Eco TV + biopsia EM
a 3-6 mesi

Se EM normale o atrofico,
continua MAP 5 mg/die
x 10 gg/mese x 12 mesi

Eco TV annuale

Se iperplasia persiste,
MAP 40-100 mg/die x 3
mesi

Biopsia EM dopo
almeno 2
settimane

Se iperplasia
persiste
Isterectomia