

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"



Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia

Il Carcinoma dell'Endometrio

Prof. Francesco Sesti

EPIDEMIOLOGIA

- Il carcinoma dell'endometrio rappresenta nel mondo il secondo tumore femminile con 189.000 nuovi casi per anno, preceduto solo dal carcinoma della mammella.

In Italia l'incidenza dell'adenocarcinoma dell'endometrio è del 5-6% dei tumori femminili con circa 4.000 nuovi casi/anno.

-Pur essendo una malattia della postmenopausa 75%, il 25% dei casi si verifica nelle donne in età premenopausale, e il 2% in donne con meno di 40 anni .

SINTOMATOLOGIA

- Il carcinoma dell'endometrio è spesso sintomatico: una perdita ematica vaginale in età peri o postmenopausale, o una perdita ematica intermestruale ricorrente in epoca premenopausale possono essere il campanello d'allarme.
- Una perdita ematica in età postmenopausale può essere espressione di un carcinoma dell'endometrio in una percentuale di casi che aumenta in maniera proporzionale all'età
- Questa sintomatologia può essere dovuta ad atrofia endometriale o a una patologia non neoplastica, come l'iperplasia o un polipo.
- La precocità della sintomatologia fa sí che oltre il 70% dei casi siano riconosciuti quando il tumore è ancora contenuto all'interno dell'utero.

MENOMETRORRAGIE IN POSTMENOPAUSA

PATOLOGIA ENDOMETRIALE

```
graph TD; A[PATOLOGIA ENDOMETRIALE] --> B[PATOLOGIA ORGANICA]; A --> C[PATOLOGIA NON ORGANICA]; B --> D[Iperplasia endometriale]; B --> E[Polipi endometriali]; B --> F[Neoplasie endometriali]; C --> G[Atrofia endometriale];
```

PATOLOGIA
ORGANICA

PATOLOGIA
NON ORGANICA

Iperplasia endometriale
Polipi endometriali
Neoplasie endometriali

Atrofia
endometriale

MENOMETRORRAGIE IN POSTMENOPAUSA

ATROFIA ENDOMETRIALE

È la causa più frequente di emorragia
genitale in postmenopausa



FATTORI DI RISCHIO

Molti dei fattori di rischio sono associati ad una prolungata esposizione dell'endometrio ad estrogeni circolanti in assenza di un effetto differenziante del progesterone.

- **Obesità (rischio relativo 1,9-11)**
 - **Menarca precoce**
- **Menopausa tardiva (r.r 1,6-2,4)**
 - **Bassa parità**
- **Sindrome dell'ovaio policistico**
- **Tumori secernenti estrogeni**
- **Terapia estrogenica non contrapposta (r.r 1,6-12)**
 - **Terapia con Tamoxifene**
(aumenta il rischio da 2 a 7 volte legato alla durata di assunzione)

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

FATTORI DI RISCHIO



IPERESTROGENISMO



IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Semplice

Complessa

Atipica

20-30%

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE

1) Carcinoma endometriale

80 %

Endometrioide

Adenocarcinoma

Varianti: secretoria
a cellule ciliate

Adenocarcinoma con differenziazione squamosa

Adenocarcinoma con metaplasia squamosa (adenoacantoma)

Carcinoma adenosquamoso

2) Adenocarcinoma sieroso

3) Adenocarcinoma a cellule chiare

4) Adenocarcinoma mucinoso

5) Carcinoma a cellule squamose

6) Carcinoma misto

7) Carcinoma indifferenziato

ISTOLOGIA

In base **alla patogenesi** il carcinoma dell'endometrio viene distinto in due categorie, una correlata agli estrogeni e una indipendente.

Il carcinoma estrogeno-correlato 80%

- insorgenza preferenziale in età pre o perimenopausale;
- associazione con un'esposizione eccessiva a estrogeni esogeni (terapia ormonale sostitutiva non bilanciata) o endogeni;
- prognosi di solito favorevole (Sop.a 5 aa 85%).

Il carcinoma non estrogeno correlato 20 %

- non è associato con l'esposizione ad estrogeni
- è tipico dell'età postmenopausale
- ha una prognosi sfavorevole (Sop. a 5 aa 58 %).

VARIANTI ISTOLOGICHE

<i>Fattori di rischio e caratteristiche cliniche</i>	Tipo I (estrogeno-correlato)	Tipo II (non estrogeno-correlato)
Anovulazione	<i>Frequentemente associata</i>	<i>Raramente associata</i>
Età alla diagnosi	<i>Pre/Perimenopausale</i>	<i>Postmenopausale</i>
Menopausa tardiva	<i>Si</i>	<i>No</i>
Endometrio circostante	<i>Iperplastico</i>	<i>Atrofico</i>
Obesità	<i>Frequentemente associata</i>	<i>Raramente associata</i>
Diabete mellito	<i>Frequentemente associato</i>	<i>Raramente associato</i>
Istotipo	<i>Endometrioide</i>	<i>Sieroso-papillifero Cell. Chiare Indifferenziato</i>
Diff. Tumorale	<i>> 80% G1-G2</i>	<i>> 60% G3</i>
Invasione miometriale	<i>Superficiale</i>	<i>Profonda</i>
Metastasi linfonodali	<i>Rare</i>	<i>Frequenti</i>
Mutazione p53	<i>Rara</i>	<i>Frequente</i>

VIE DI DIFFUSIONE

Continuità

Il tumore può estendersi verso il miometrio, la cervice, verso le tube, la vagina.

L'estensione verso il parametrio, la vescica ed il retto è rara.

Il coinvolgimento della cervice condiziona significativamente il rischio di metastasi linfonodali (assente N+ 11%, presente N+ 42%).

La diffusione alla vagina è un'evenienza alquanto rara all'esordio di malattia, frequente viceversa in caso di recidiva.

Diffusione per impianto libero

Elementi cellulari distaccatisi dal tumore si possono disseminare nel lume tubarico e quindi nella cavità peritoneale. La citologia peritoneale (liquido libero o di lavaggio) è positiva nel 7% circa delle pazienti con tumore confinato all'utero.

VIE DI DIFFUSIONE

Diffusione per via linfatica

Una revisione della letteratura basata su piu' di 1200 donne ha dimostrato che i linfonodi sono la principale sede di diffusione .

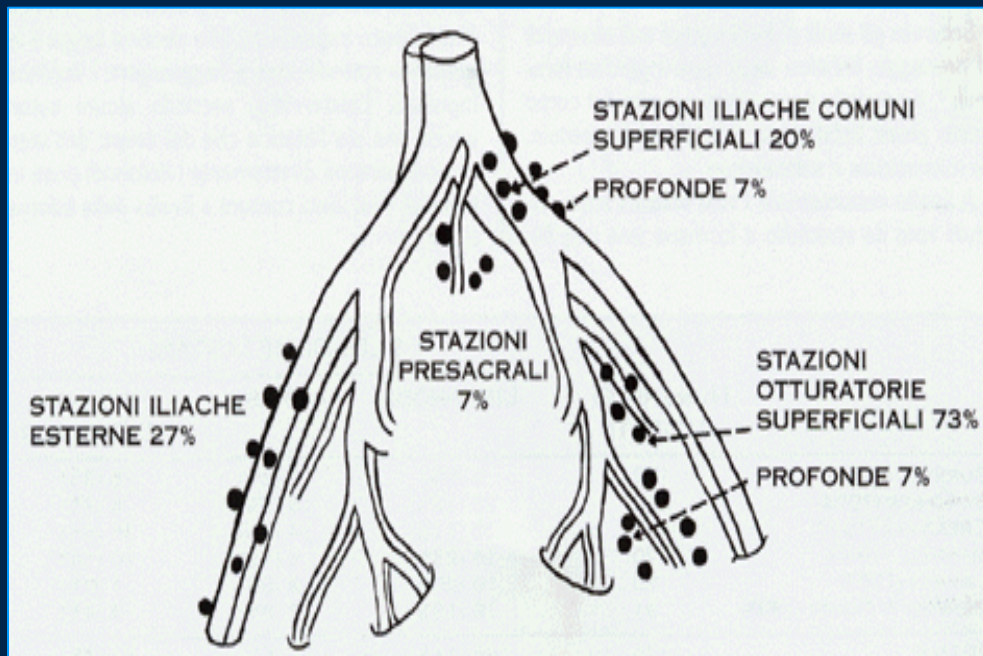
La diffusione avviene primariamente a livello dei linfonodi pelvici e solo successivamente aortici.

Metastasi isolate ai linfonodi lomboaortici sono rare (0,5-3%), ma il rischio aumenta in caso di positività dei linfonodi pelvici (38-52%).

In presenza di istotipi aggressivi (siero-papilliferi, cellule chiare) il rischio di coinvolgimento dei linfonodi aortici aumenta piu' di 3 volte (dal 5 al 18%).

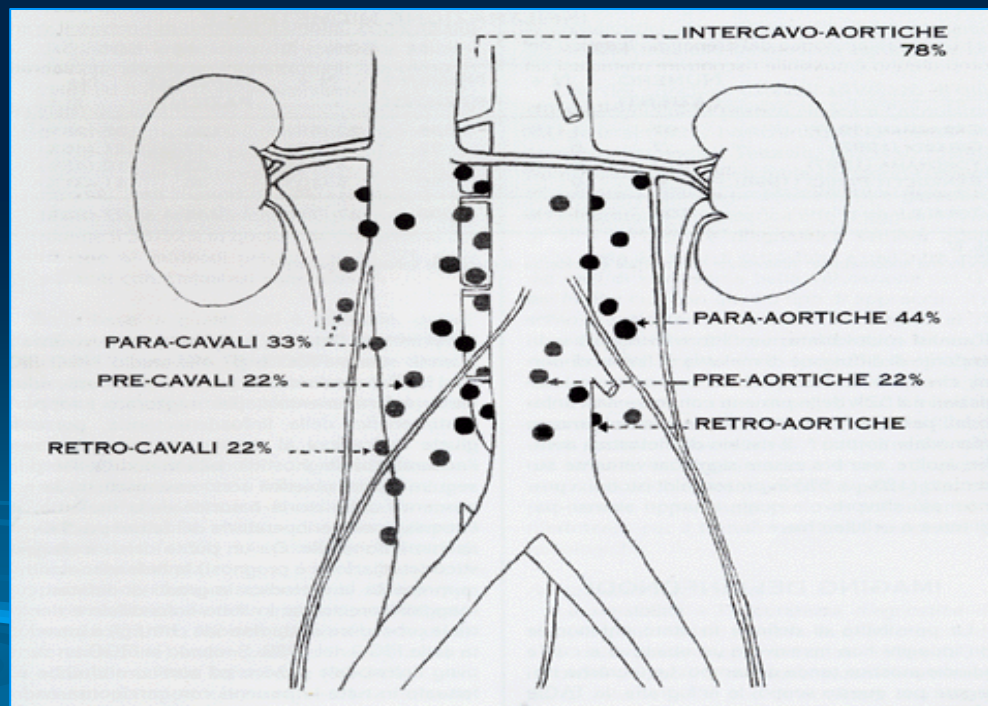
Diffusione per via ematica

La diffusione per via ematica a fegato, polmoni e scheletro non è frequente ed è tardiva, caratteristica della fase terminale.



Distribuzioni delle metastasi linfonodali pelviche

Distribuzione delle metastasi linfonodali aortiche



FATTORI PREDITTIVI DI INVASIONE LINFONODALE

<i>Differenziazione tumorale</i>	G1	G2	G3
N +	19/611 (3%)	62/681 (9%)	78/336 (23%)
<i>Infiltrazione miometriale</i>	M0	M1	M2
N +	1/100 (1%)	37/508 (7%)	77/244 (32%)

FATTORI PROGNOSTICI

METASTASI LINFONODALI

DIFFERENZIAZIONE ISTOLOGICA:

sopravvivenza a 5 aa: 81% G1

74% G2- 50% G3

TIPO ISTOLOGICO: In presenza di istotipi aggressivi (sieropapilliferi, cellule chiare) il rischio di coinvolgimento dei linfonodi

lombo aortici aumenta

PROFONDITA' DELL'INVASIONE MIOMETRIALE: deve essere sempre accompagnata dalla misurazione dello spessore miometriale totale

FATTORI PROGNOSTICI

METASTASI ANNESSIALI:

presenti nel 5% del I stadio, la loro presenza condiziona la positività di metastasi linfonodali)

INTERESSAMENTO DEGLI SPAZI LINFOVASCOLARI:

nei tumori con LVSI l'incidenza di metastasi linfonodali raggiunge il 38% contro il 4%

CITOLOGIA PERITONEALE :

segno di malattia extrapelvica

STADIAZIONE FIGO

Stage I*	Tumor confined to the corpus uteri
IA*	No or less than half myometrial invasion
IB*	Invasion equal 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 of the corpus uteri and/or adnexae [#]
IIIB*	Vaginal and/or parametrial involvement [#]
IIIC*	Metastases to 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

*Either G1, G2, or G3.

**Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer as Stage II.

[#]Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

DIAGNOSTICA

ECOGRAFIA TV

Fornisce informazioni sullo spessore dell'endometrio, dando l'indicazione alla biopsia endometriale/o alla isteroscopia.

ISTEROSCOPIA

Osservazione diretta della cavità dell' utero.

Con essa si possono riconoscere situazioni anomale della mucosa e dirigere il prelievo di mucosa per il successivo esame istologico

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

- Lo spessore medio della rima endometriale in età postmenopausale è 1-4 millimetri. Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva in menopausa lo spessore della rima endometriale è circa 5-6 mm.
- Nelle donne in trattamento con tamoxifen, invece, la valutazione ecografica dello spessore della rima endometriale, pur diffusamente impiegata, è gravata da un alto numero di falsi positivi che ne limitano il valore predittivo.

ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA

- L'isteroscopia permette di valutare la topografia e l'estensione macroscopica della lesione
- di visualizzare gli angoli tubarici, l'istmo ed il canale cervicale.
- Consente inoltre di effettuare, in maniera orientata prelievi bioptici.

STADIAZIONE PREOPERATORIA

ECO PELVICA TV

ISTEROSCOPIA CON BIOPSIA
O
RCU



**MALATTIA
APPARENTEMENTE
LOCALIZZATA AL C.U.**

RM



**MALATTIA CON SOSPETTA
ESTENSIONE OLTRE IL C.U.**

TC-RM
CISTOSCOPIA
RETTOSCOPIA

RISONANZA MAGNETICA

*Accuratezza, sensibilità e specificità della
Risonanza Magnetica Nucleare nel carcinoma
dell'endometrio*

	accuratezza	sensibilità	specificità
Infiltrazione miometriale	93%	80%	100%
Infiltrazione cervicale	80%	33%	100%

TAC

La tac viene eseguita nel caso si pensi ci possa essere una estensione della malattia oltre il corpo uterino.

Permette una migliore visualizzazione delle catene linfonodali pelviche e lomboaortiche.



TERAPIA CHIRURGICA

La chirurgia è la pietra angolare del trattamento del carcinoma dell'endometrio ed è il trattamento di scelta in tutti i casi tranne che per la malattia avanzata

- **Washing peritoneale**
- **Isterectomia totale extrafasciale o isterectomia radicale**
- **Annessiectomia bilaterale**
- **Linfadenectomia pelvica**
- **Linfadenectomia lomboaortica alta in caso di positività dei linfonodi pelvici**

TERAPIA CHIRURGICA

Modulazione della chirurgia in base ai fattori prognostici acquisiti durante l'intervento chirurgico

(grado di differenziazione, infiltrazione miometriale, positività linfonodale)

La valutazione istologica intraoperatoria della differenziazione e dell'infiltrazione miometriale mediante EIE può raggiungere valori di accuratezza dell'89%-95% (istologo dedicato)

Con l'utilizzo combinato della diagnostica preoperatoria e intraoperatoria la probabilità di sottostimare il potenziale metastatico è inferiore al 10%, in caso di sottostima è possibile recuperare effettuando la radioterapia

TERAPIA CHIRURGICA

**Tumore a basso rischio
di malattia extrauterina**

**Isterectomia extrafasciale
Annessiectomia bilaterale**

**Tumore ad elevato rischio
di malattia extrauterina**

**Isterectomia extrafasciale
oppure radicale tipo II*
Annessiectomia bilaterale**

**Linfoadenectomia pelvica
eventualmente
aortica**

INDICAZIONI ALLA LINFADENECTOMIA E SUA ESTENSIONE

Categoria di pazienti	Indicazione alla lfnd	Estensione della lfnd	Gruppi linfonodali da asportare
I stadio clinico M0 oppure M1/G1-G2	NO	-	-
I stadio clinico G3/M1 oppure M2	SI	Pelvica	Iliaci esterni Otturatori sup. Iliaci comuni
II stadio clinico	SI	Pelvica	Iliaci esterni Otturatori sup. Iliaci comuni
Metastasi linfonodali pelviche o annessiali (all'e.i.e.)*, istotipi aggressivi	SI	Pelvica & Aortica°	Iliaci esterni Otturatori sup. Iliaci comuni Pre e paracavali Pre e paraaortici Intercavaoartici

IL RUOLO DELLA LINFADENECTOMIA

Nel trattamento del carcinoma endometriale la linfadenectomia può essere eseguita a scopo diagnostico (stadiazione, prognosi) o terapeutico.

Lo stato linfonodale rappresenta il fattore prognostico più importante (Sop. A 5 aa 87,4% nel I stadio e del 51,1% Nel III C), e condiziona la scelta di eventuali terapie adiuvanti

La sensibilità e l'accuratezza del sampling linfonodale è bassa (sottostima o sovrastima della malattia), l'asportazione sistematica dei gruppi linfonodali più coinvolti permette una maggiore accuratezza con riduzione a parità di risultati terapeutici sia dei costi che della morbidità legata ai trattamenti adiuvanti

IL RUOLO DELLA LINFADENECTOMIA

Non esistono al momento sicure evidenze che la linfadenectomia abbia un valore terapeutico

Solo il risultato degli studi randomizzati in corso a livello nazionale (ILIADE-LINCE) ed internazionale (MEDICAL RESEARCH COUNCIL) potranno fornire una risposta scientificamente adeguata.

TERAPIA ADIUVANTE

RADIOTERPIA

La radioterapia è considerata il trattamento standard del K endometriale ad alto rischio, tuttavia la reale efficacia non è stata mai dimostrata in studi randomizzati

INDICAZIONI ATTUALI:

Pazienti con stato linfonodale NX (escluse pazienti a basso rischio)

Pazienti allo stadio IC

Neoplasie G3 e istotipi speciali

Stadi avanzati

Trattamento della malattia ricorrente

RADIOTERAPIA

Esistono in letteratura 2 studi che hanno confrontato la RT versus l'osservazione, in pazienti al I stadio, non sottoposte a stadiazione chirurgica

In entrambi gli studi la radioterapia ha determinato una riduzione delle recidive loco-regionali ma non ha modificato la sopravvivenza, con aumento delle complicanze post chirurgiche (25% versus 6%)

	Osservazione	Radioterapia
Sopravvivenza libera da recidiva a 2aa	88%	96%
Sopravvivenza Globale a 3aa	89%	94%

Studio GOG 99, RT adiuvante versus osservazione in PZ. N-

CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia adiuvante nel k dell'endometrio è stata tradizionalmente riservata ai casi di malattia a distanza o all'istotipo sieroso papillifero

- I farmaci piu' utilizzati sono le antracicline (adriamicina) e i derivati del platino schema AP
- Percentuali di risposte modeste comprese tra il 20 e il 60%.
- La durata della risposta dei farmaci in monochemioterapia o polichemioterapia per le risposte parziali è di 8 mesi e di 1 anno per le risposte complete.
- Schemi sperimentali stanno valutando nelle recidive l'associazione di TAX+A+P e l'associazione di radioterapia e chemioterapia concomitante

TERAPIA ORMONALE

- *Nessuno studio ha dimostrato un beneficio in termini di minor incidenza di recidive e di sopravvivenza aumentata per l'uso della terapia progestinica.*
- *Attualmente la terapia progestinica è esclusivamente riservato al trattamento palliativo delle recidive soprattutto per il suo effetto contro la cachessia neoplastica.*
- *Il medrossiprogesterone acetato può essere dato alle dosi di 400-800 mg alla settimana per via intramuscolare come terapia di consolidamento.*