

*Standardizzazione del referto anatomico-  
patologico e immunoistochimica nel  
tumore dell'endometrio*

Prof.ssa Giovanna Giordano

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,

Unità: Anatomia Patologica

Università degli Studi di Parma

# Carcinoma dell'endometrio

- **Definizione**

E' una neoplasia epiteliale maligna che prende origine dalle ghiandole endometriali

- **Frequenza:**

Dopo il carcinoma della cervice ed il carcinoma della mammella è la neoplasia maligna più frequente dell'apparato genitale femminile

- **Incidenza**

Età: post-menopausa (picco di incidenza 61-70 anni)

Donne: con menarca precoce e menopausa tardiva

# Fattori predisponenti

- \*Obesità
- \*Diabete
- \*Ipertensione
- \*Epatopatie
- \*Somministrazione di estrogeni senza Progesterone
- \*Somministrazione di Tamoxifene

# Etiopatogenesi

La neoplasia è correlata ad alterazioni ormonali (eccessiva produzione di estrogeni)

Alterazioni genetiche peculiari

# Manifestazioni cliniche

- Perdite ematiche in menopausa (segno precoce)
- Dolore (segno tardivo in stadio avanzato)

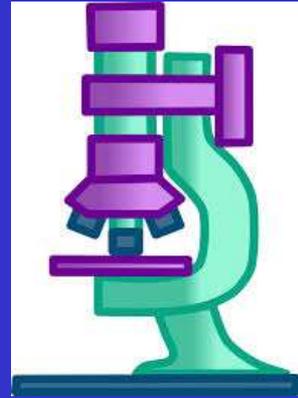
# Carcinoma dell'endometrio

Il sintomo più comune del tumore è il  
sanguinamento vaginale anomalo

La precocità della sintomatologia fa sì che oltre il  
**70%** dei casi sia riconosciuto quando il tumore  
è ancora confinato all'utero



# ITER DIAGNOSTICO

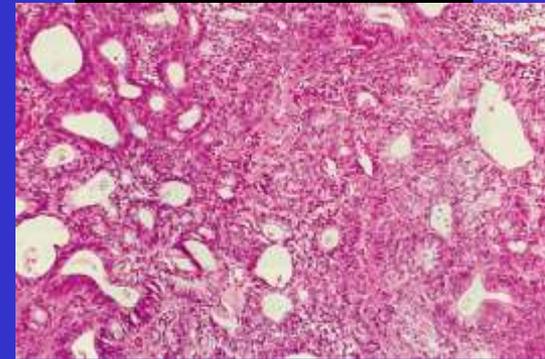
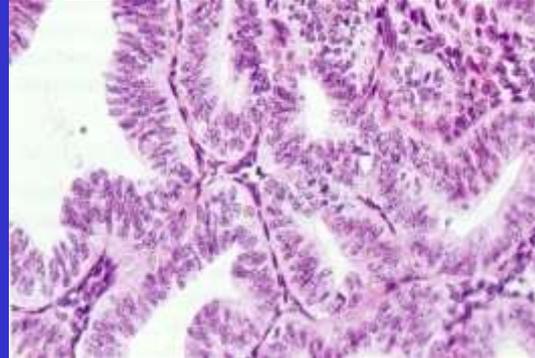
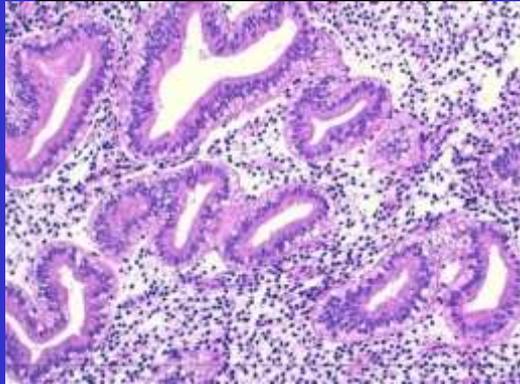
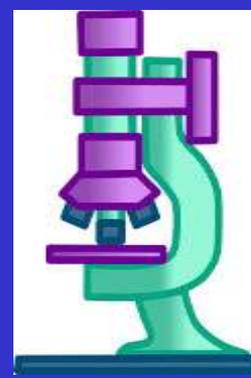
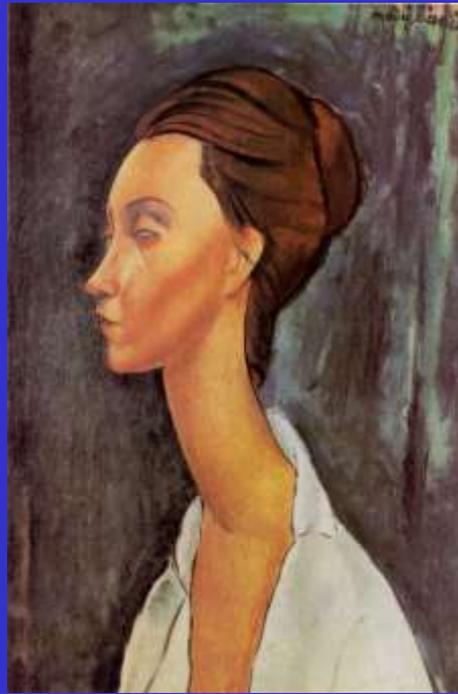


Esame istologico su piccola Biopsia con  
Tecniche Istologiche di routine e Tecniche  
speciali di immunoistochimica

Esame istologico su campione chirurgico

Esame citologico di liquido peritoneale  
libero e di lavaggio





Tessuto normale

Tessuto con atipie

Tessuto neoplastico

IN CASO DI SANGUINAMENTO ANOMALO



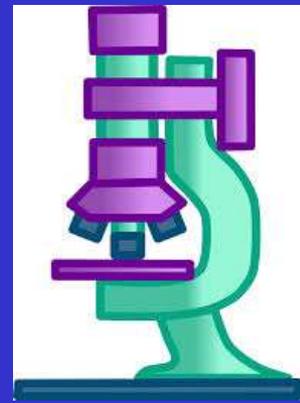
# PROGNOSI

Fattori uterini

Fattori extrauterini



# Fattori prognostici uterini



- Tipo istologico
- Grado istologico
- Infiltrazione del miometrio
- Invasione vascolare
- Presenza di iperplasia atipica
- Coinvolgimento della cervice
- Stato dei recettori ormonali



# Fattori prognostici uterini

## CARATTERISTICHE DEL TUMORE

Tumore ben differenziato (basso grado) o scarsamente differenziato (alto grado)

**TIPI ISTOLOGICI** PARTICOLARMENTE AGGRESSIVI (Carcinoma a cellule chiare o carcinoma sieroso)

# Tipo istologico

**Tipo I:** (80%) Endometrioide,

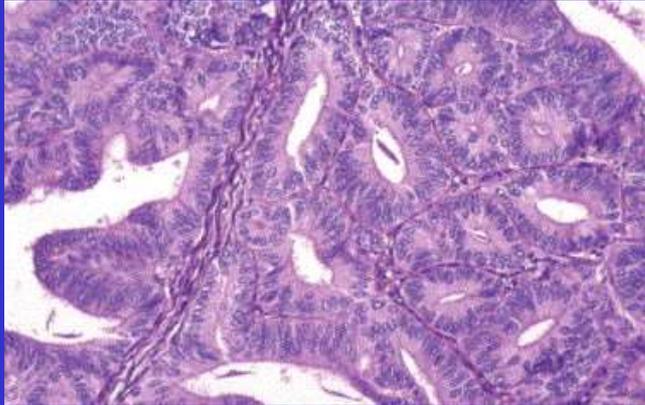
Pre-menopausa, associato a obesità, iperlipidemia, iper-estrenismo, preceduto da iperplasia complessa atipica (Buona Prognosi)

**Tipo II:** (20%) Non-Endometrioide

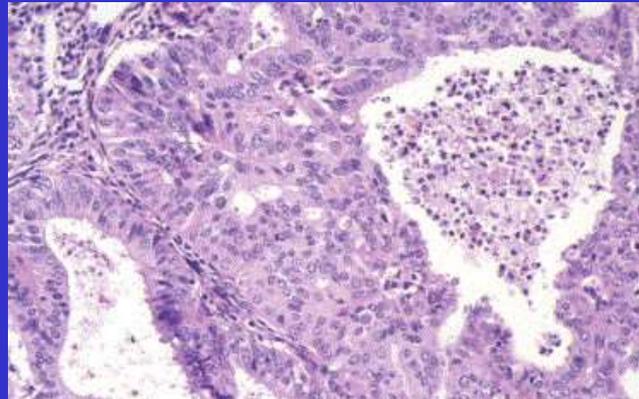
Menopausa, non correlato agli estrogeni e iperplasia, si sviluppa su endometrio atrofico e polipi endometriali

preceduto da carcinoma endometriale intraepiteliale (Cattiva prognosi)

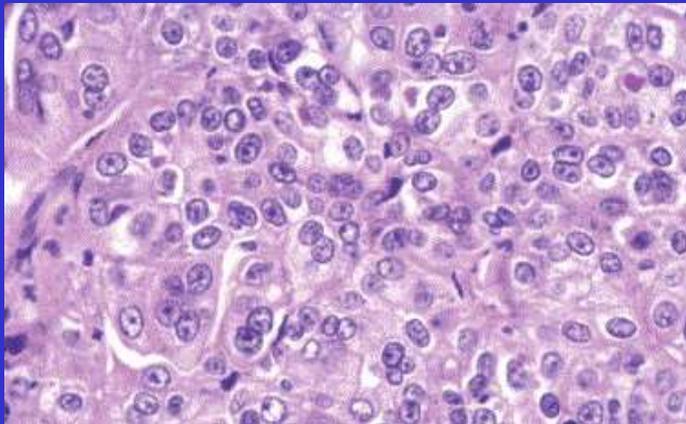
# GRADING: Carcinoma Endometrioid



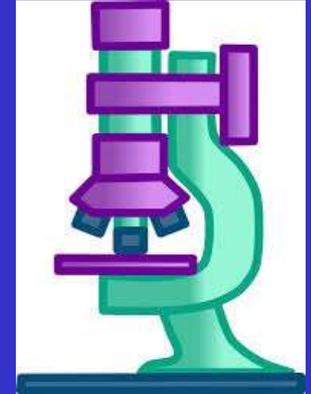
G1: <5 %



G2: 6-50 %



G3: >50%



International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) **Announcements.**  
**FIGO stages: 1998 revision Gynecol Oncol, 35 (1999), pp. 125–127**

# La presenza di un grado nucleare 3

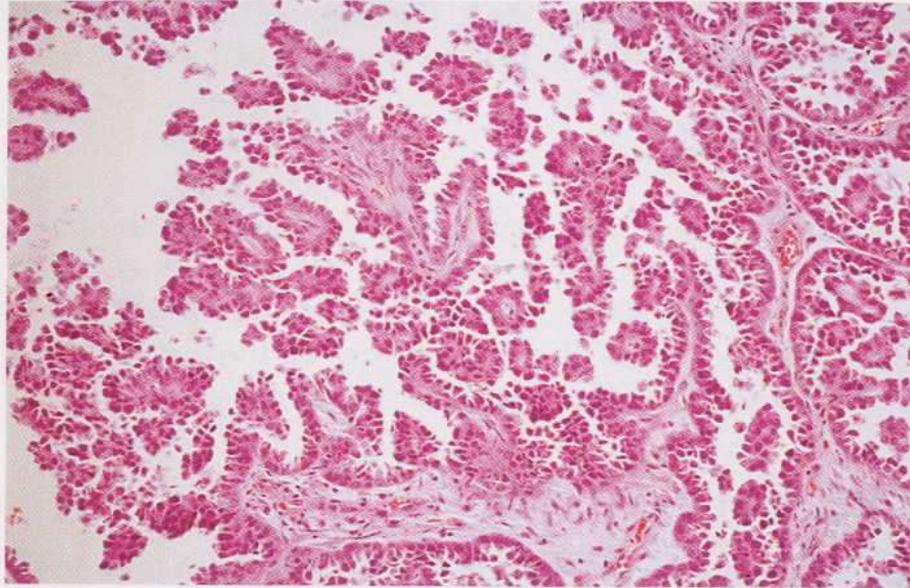
(Marcato pleomorfismo nucleare, cromatina dispersa e nucleoli evidenti)

in neoplasie con un'architettura di grado 1 o 2 aumenta il loro grado di uno.

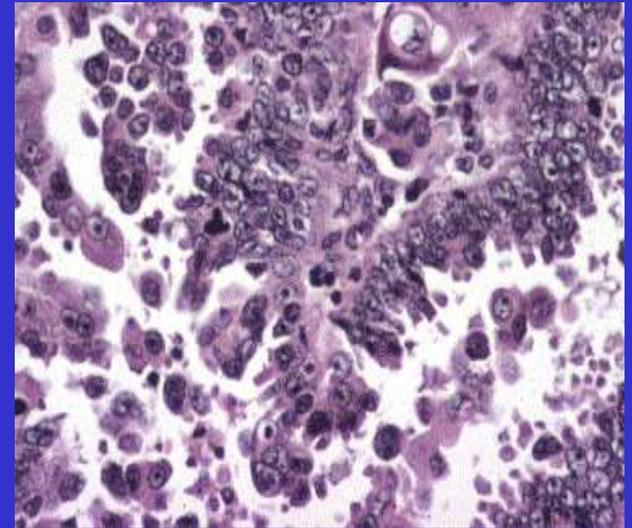
R.J Zaino, R.J Kurman, K.L Diana *et al.*

The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histological grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study

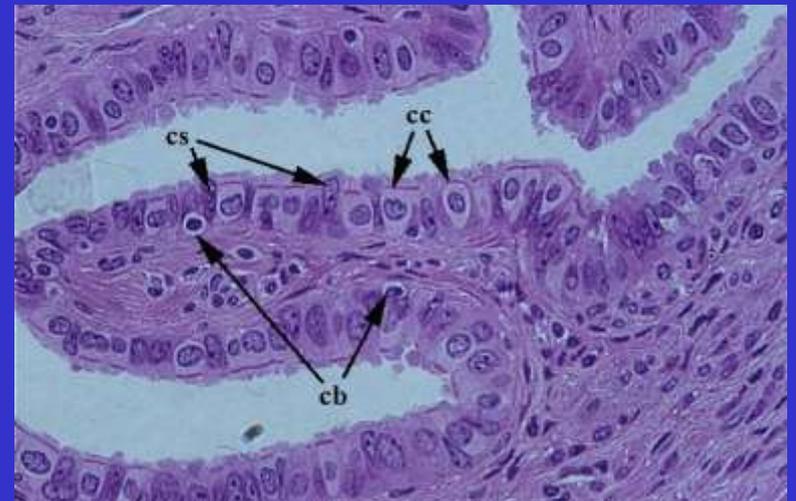
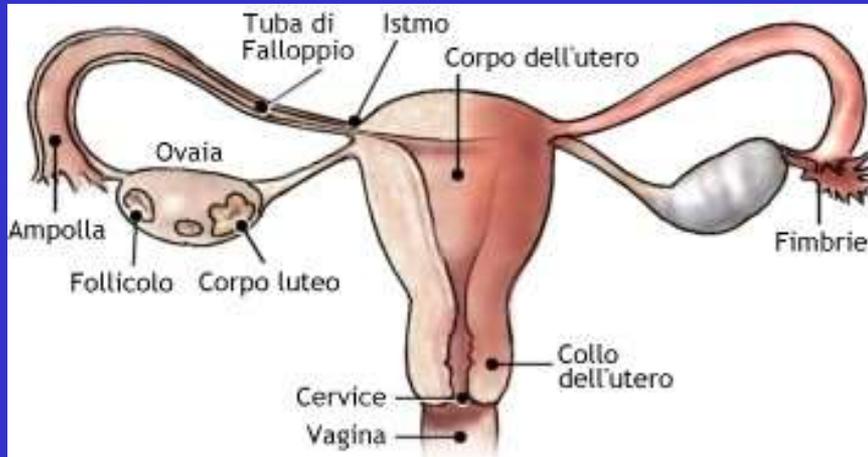
Cancer, 75 (1995), pp. 81-86



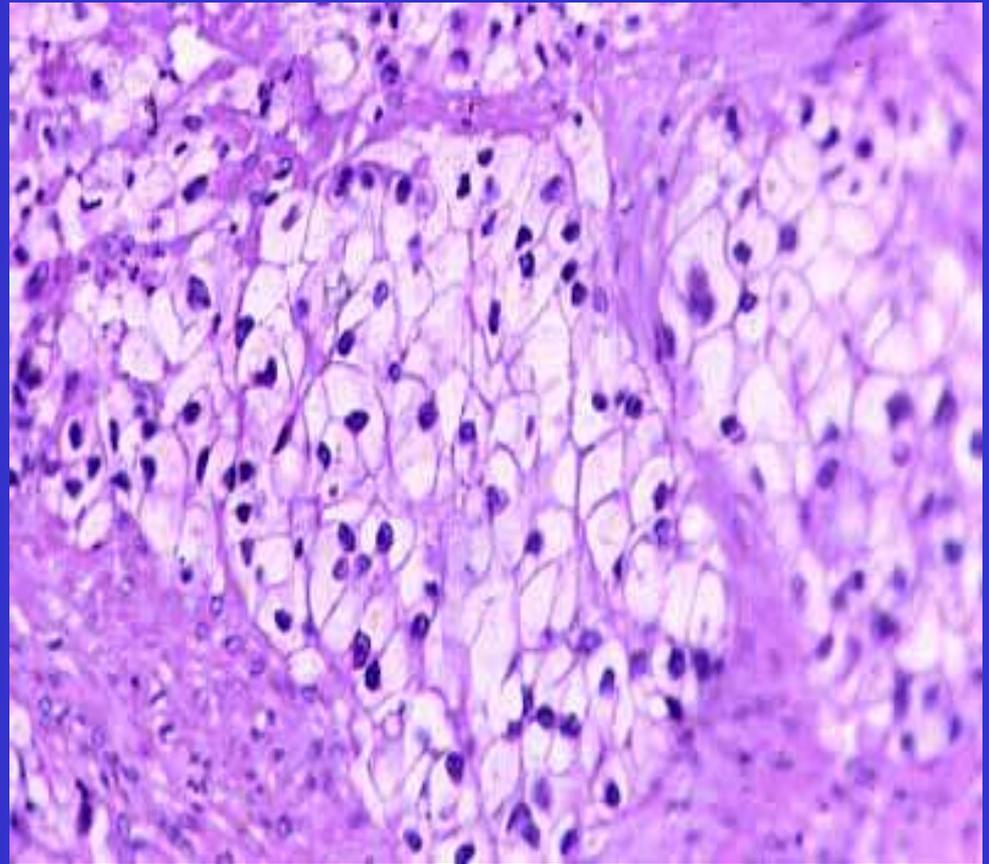
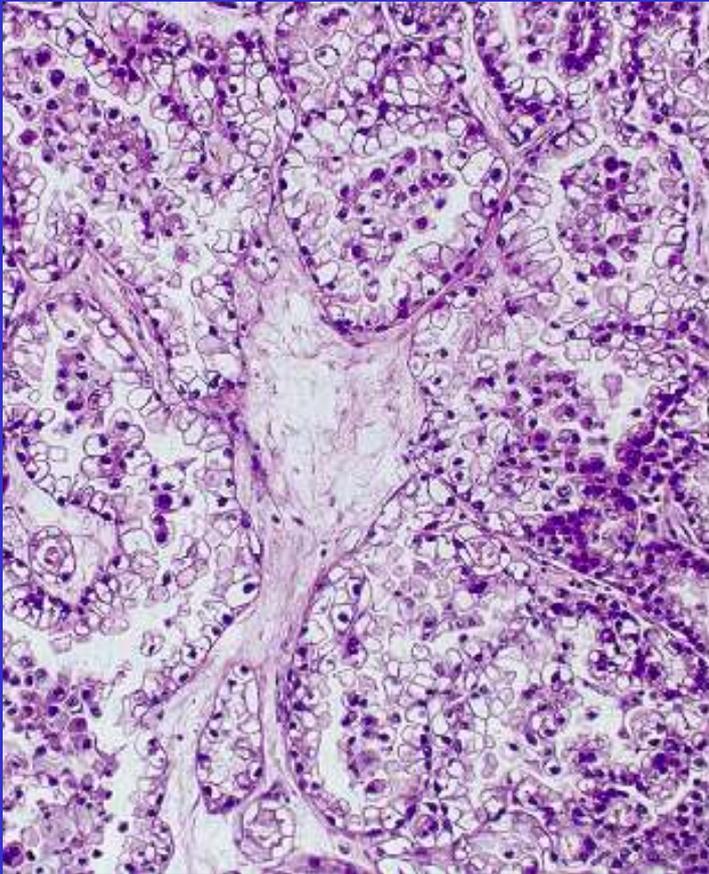
**Carcinoma Sieroso**



**Differenziazione tubarica**



# Adenocarcinoma dell'endometrio a cellule chiare o mesonefroide



Altri Istotipi

# Altri Istotipi

Alcuni: prognosi buona

Altri: prognosi infausta

Terapia diversa da istotipo ad istotipo

Problema diagnostico su biopsia per rarità e perchè possono mimare lesioni benigne o altre neoplasie

**UTILI PER LA DIAGNOSI TECNICHE DI  
IMMUNOISTOCHEMICA E BIOLOGIA  
MOLECOLARE**

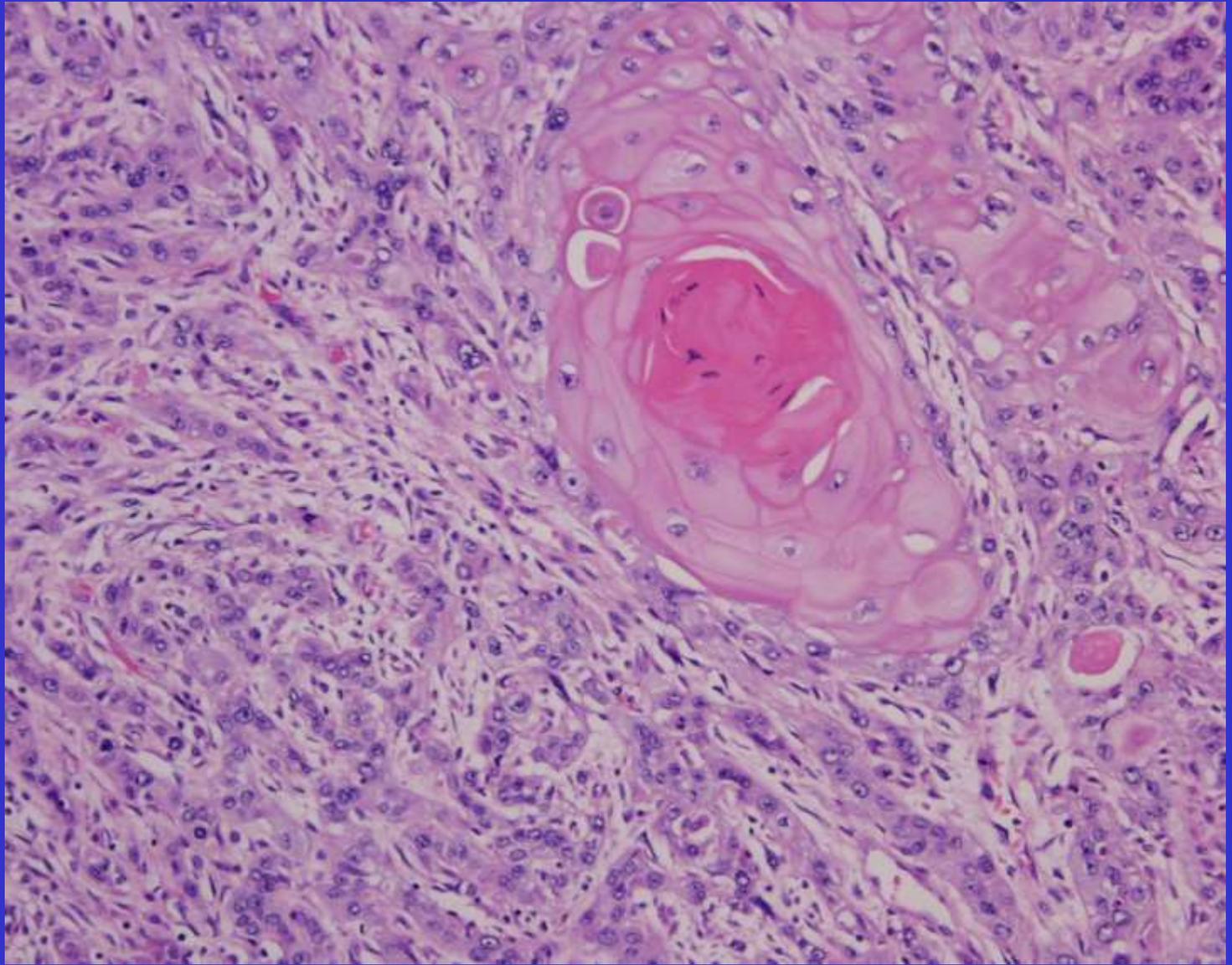
# Istotipi più rari

Mucinoso microghiandolare  
Carcinoma Villo-ghiandolare  
Carcinoma Transizionale

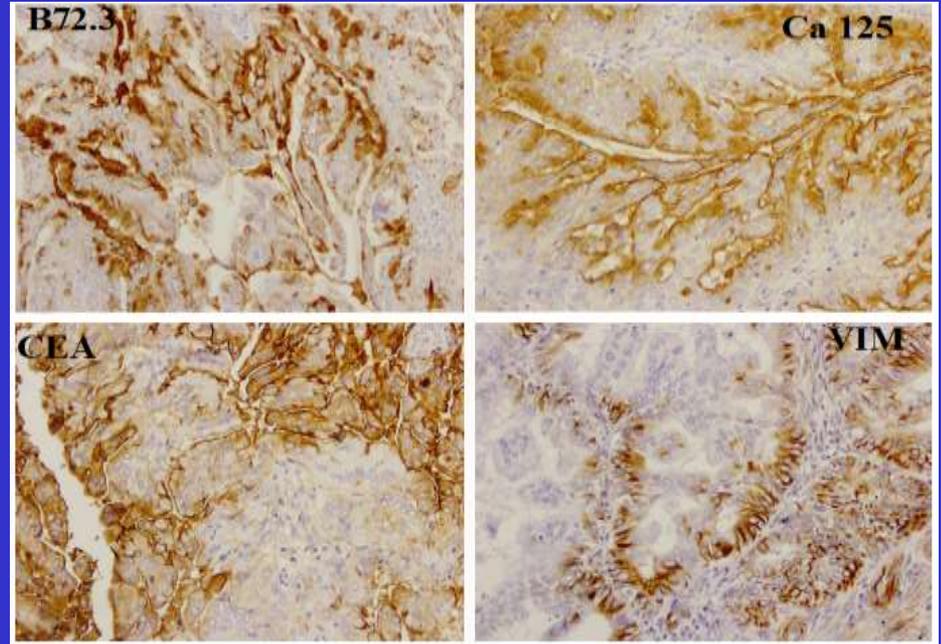
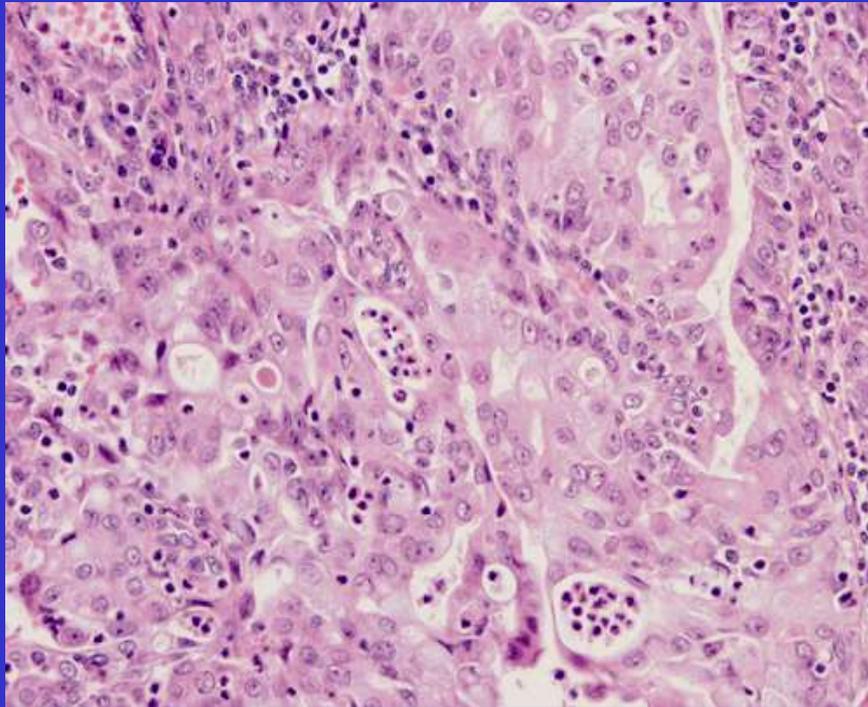
Neoplasie di  
grado grado

*Carcinoma a cellule chianre*  
*Carcinoma Squamoso Primitivo*  
*Glassy cell carcinoma*  
*Carcinoma Indifferenziato e*  
*Dedifferenziato*

Neoplasie  
ad elevato  
grado di  
malignità



# Mucinoso microghiandolare



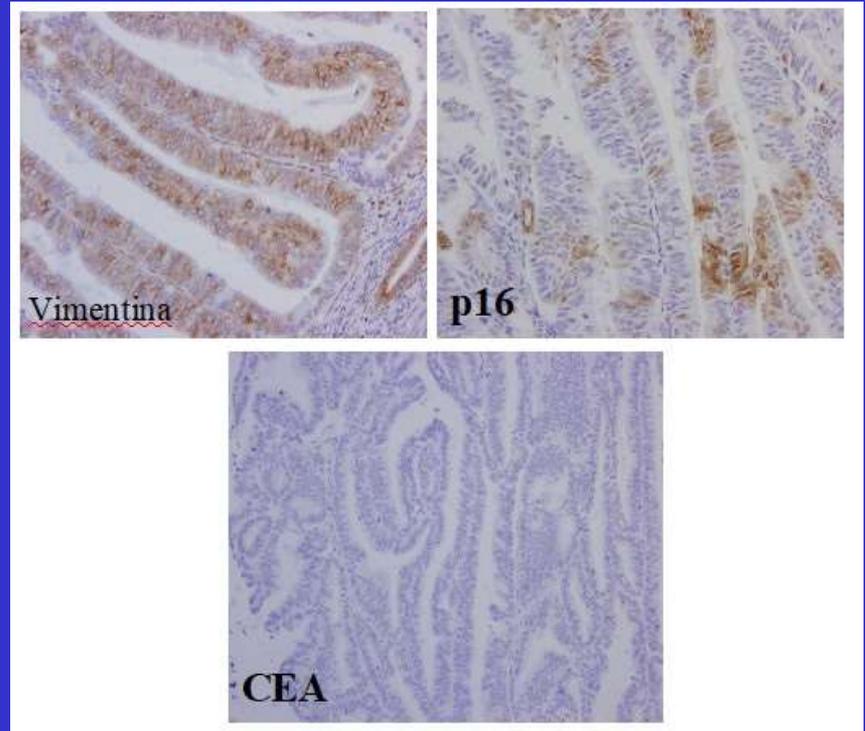
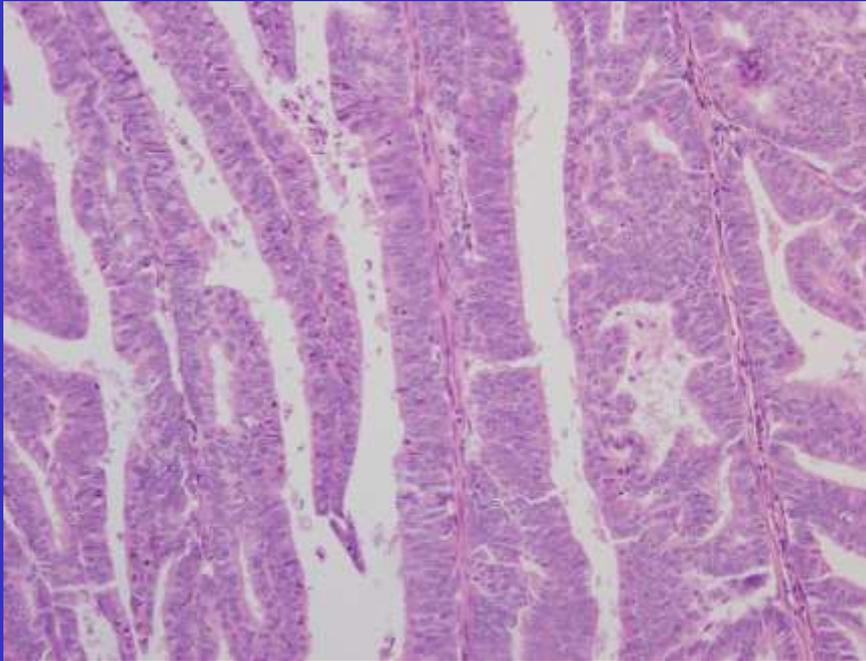
Carcinoma di basso grado corrisponderebbe ad un adk endometrioido G1-G2

*Histopathology 2000, 37: 285*

# Carcinoma Villo-ghiandolare

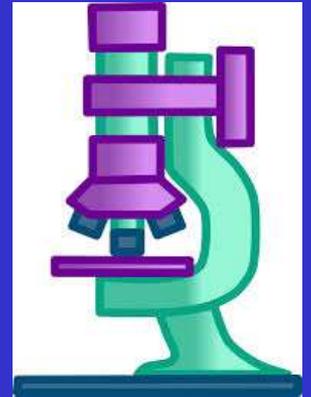
INDISTINGUIBILE MICROSCOPICAMENTE DA CARCINOMA VILLO-GHIANDOLARE DELLA CERVICE

DA PATOLOGI INESPERTI PUO' ESSERE CONFUSO CON CARCINOMA SIEROSO

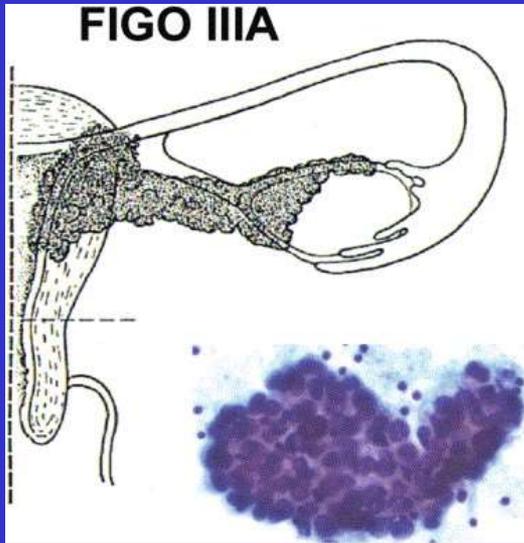


# Fattori prognostici extra-uterini

- \* Citologia peritoneale +/-
- \* Coinvolgimento degli annessi
- \* Metastasi ai linfonodi pelvici,
- \* Metastasi ai linfonodi para-aortici
- \* Metastasi peritoneali



Utile in tal caso es.  
citologico:



Liquido libero in addome

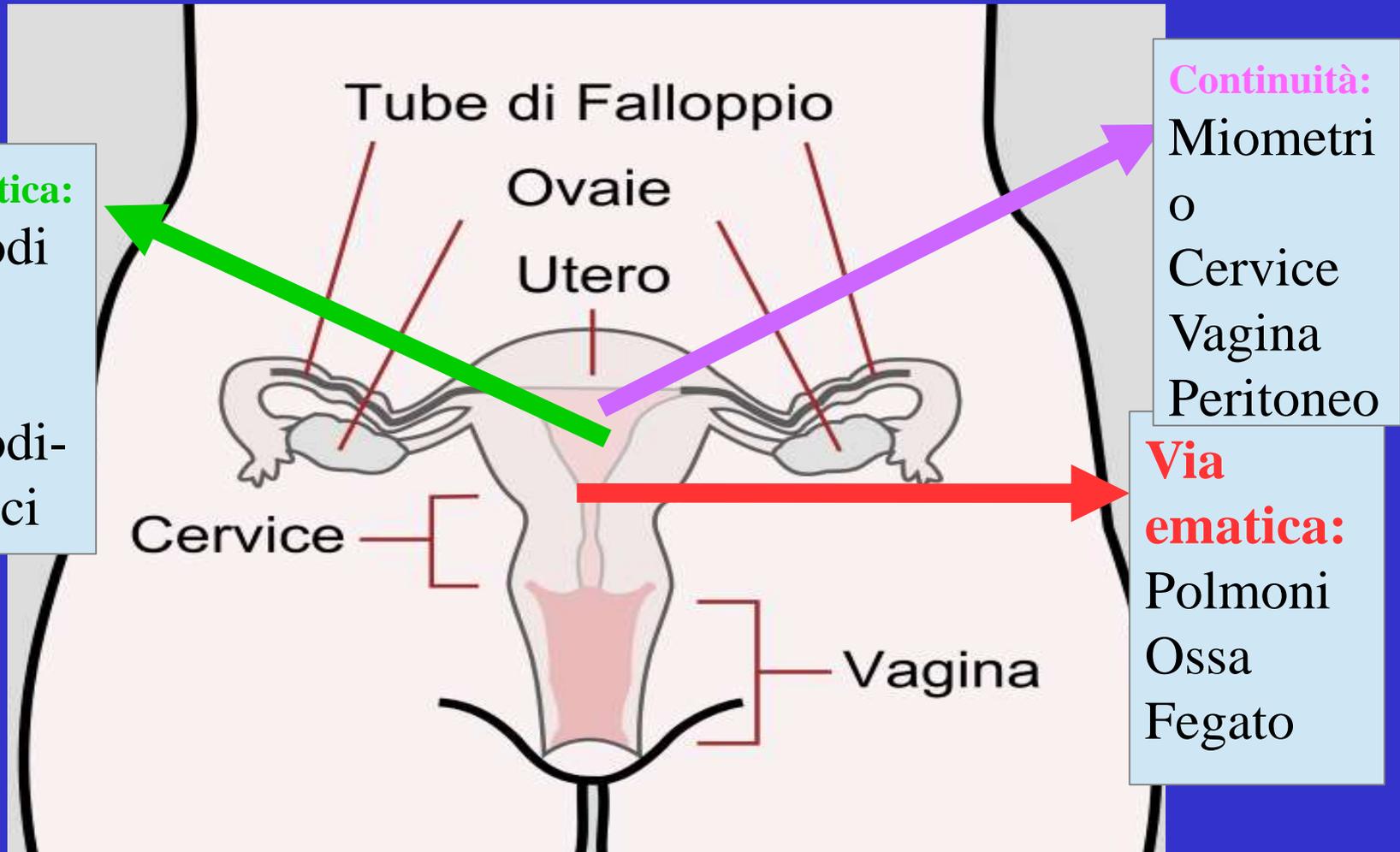
o

su liquido di lavaggio

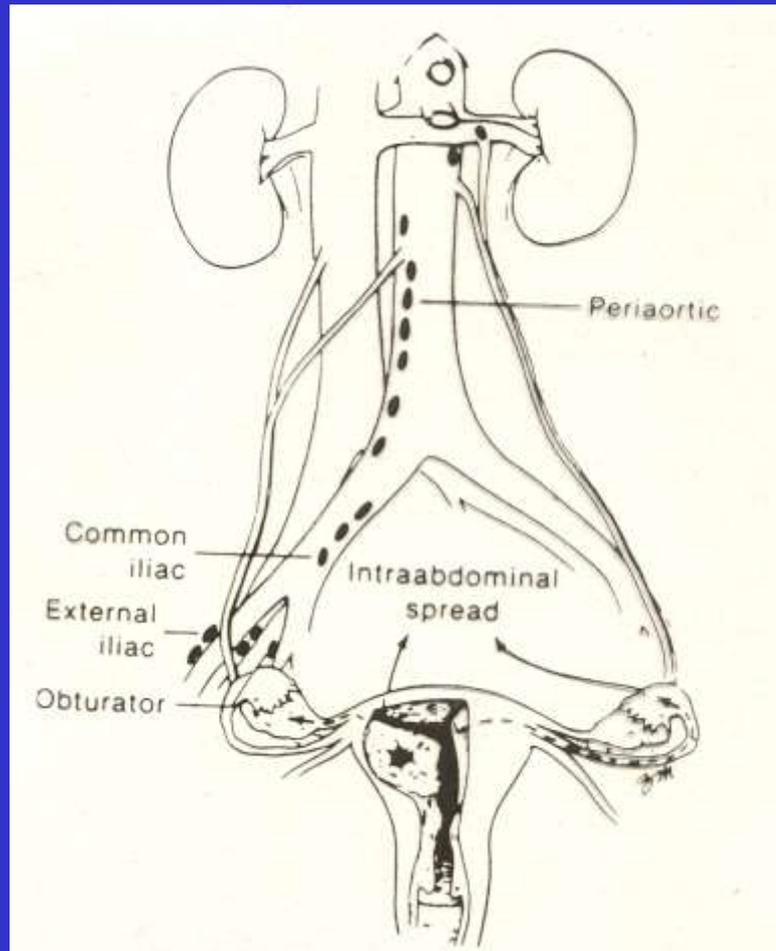
peritoneale al momento

dell'intervento chirurgico

# Vie di diffusione del carcinoma dell'endometrio



# Vie di diffusione del carcinoma dell'endometrio



|           |  |
|-----------|--|
| Stage I   | Tumor confined to the corpus uteri   |
| IA        | No or less than half myometrial invasion   |
| IB        | Invasion 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 and/or adnexae  |
| IIIB      | Vaginal and/or parametrial involvement   |
| IIIC      | Metastases to the 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 |

FIGO indicates Federation of Gynecologists and Obstetricians.

## Revised FIGO Staging System for Endometrial Cancer.

**LEWIN, SHARYN**

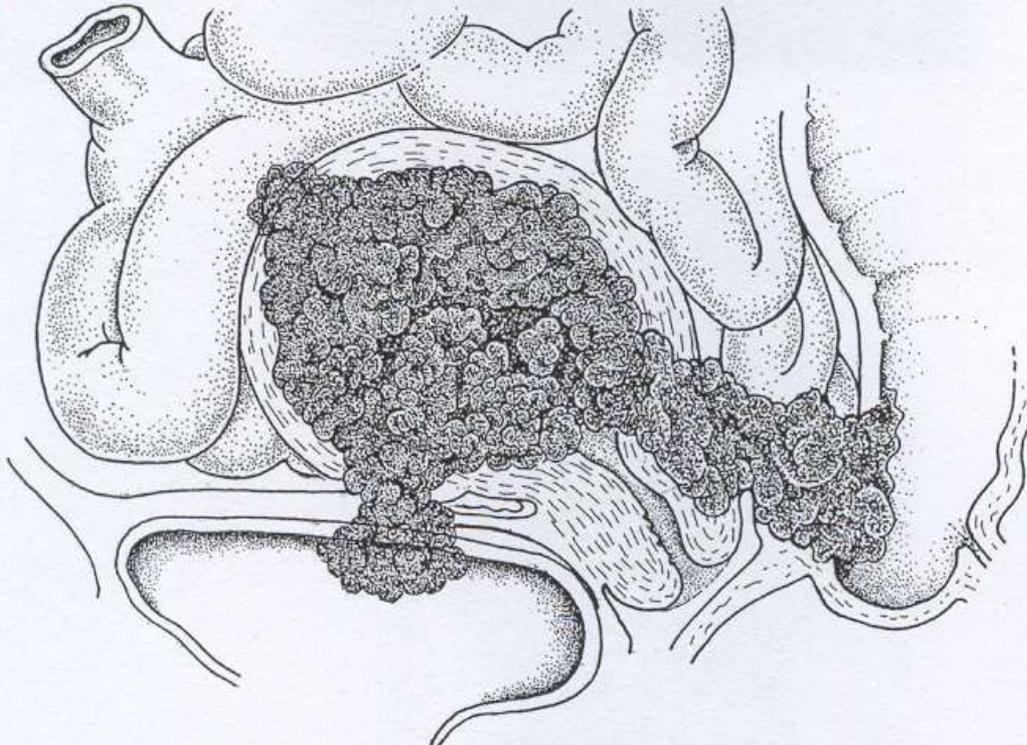
**Clinical Obstetrics & Gynecology. 54(2):215-218, June 2011.**

**DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182185baa**

# Vie di diffusione del carcinoma dell'endometrio

TNM: **T4**  
FIGO: IVA

**pT4**



Tumour invades  
bladder mucosa  
and/or bowel mucosa

# Fattori prognostici extra-uterini

Uno dei più importanti fattori prognostici per il carcinoma dell'endometrio è la presenza un coinvolgimento di strutture extra-uterine ed in particolare un coinvolgimento dei *linfonodi pelvici o para-aortici*

# Il coinvolgimento linfonodale

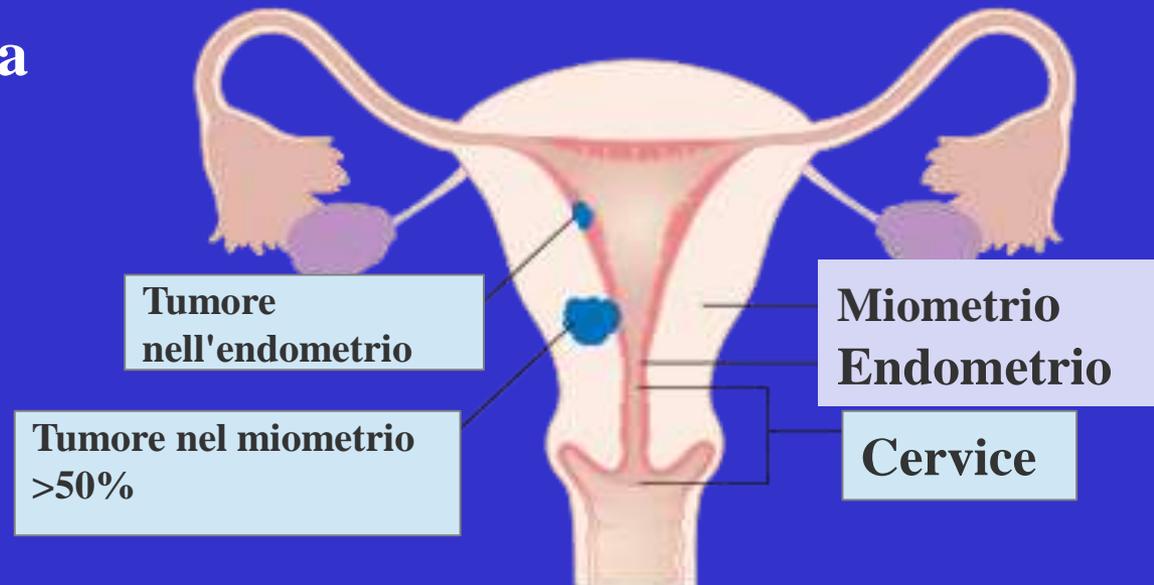
**È CORRELATO:**

**Spessore** della neoplasia nella parete uterina

(spessore > del 50%)

**Dimensioni** della neoplasia nella cavita'

(> 2 cm)



# Il coinvolgimento linfonodale

*È CORRELATO:*

*TIPI ISTOLOGICI AGGRESSIVI:*

*CARCINOMA SIEROSO*  
*(SOPRAVVIVENZA 40-60%)*

*CARCINOMA A CELLULE CHIARE*  
*(PARTICOLARMENTE AGGRESSIVO)*  
*(SOPRAVVIVENZA 30%)*

# COMPLICANZE DELLA LINFOADENECTOMIA



***LINFONODI MAMMELLA***    ***LINFONODI PELVICI***

Il **linfedema** una patologia che si manifesta con il gonfiore dovuto all'accumulo di linfa nei tessuti, se i linfonodi (regionali) sono stati asportati chirurgicamente

# COMPLICANZE DELLA LINFOADENECTOMIA

LINFOCELE

LESIONI DEI NERVI

# Per ovviare a queste complicanze chirurgiche

## *Si ricorre alla tecnica del linfonodo sentinella*

Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo che drena il territorio del tumore.

Il concetto del linfonodo sentinella si basa sulla nozione di progressione ordinata, **senza salto di stazioni**, delle cellule tumorali, a partire dal tumore primitivo lungo i dotti linfatici afferenti verso la prima stazione linfonodale.

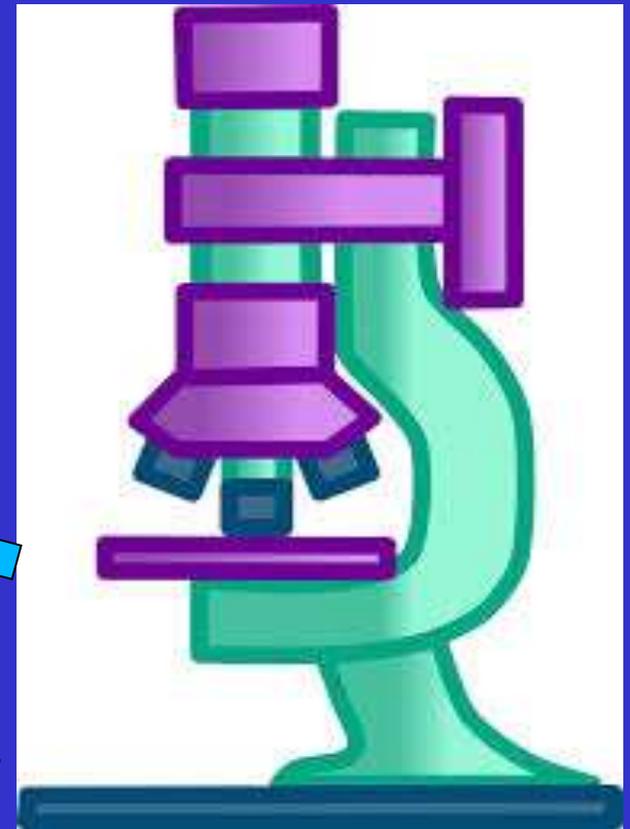
**L'Anatomia patologica ricorre a tecnica di istologia standard (colorazione con ematossilina-eosina) ed Immunoistochimica**

# Linfonodo sentinella

E' una metodica chirurgica, che comporta l'asportazione del primo linfonodo che drena la linfa dal tumore

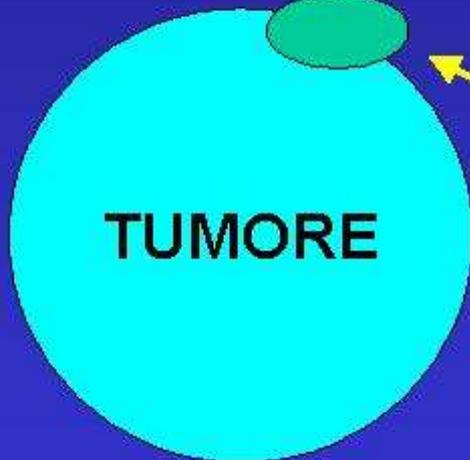
**METASTATICO**

**NON METASTATICO**



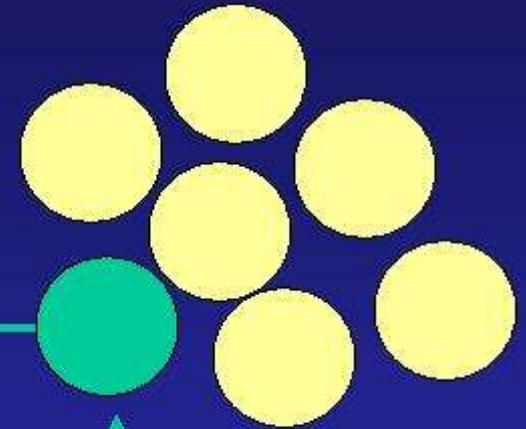
# Tecnica per l'identificazione del linfonodo sentinella

Canale linfatico



TUMORE

Linfonodi regionali



Linfonodo sentinella

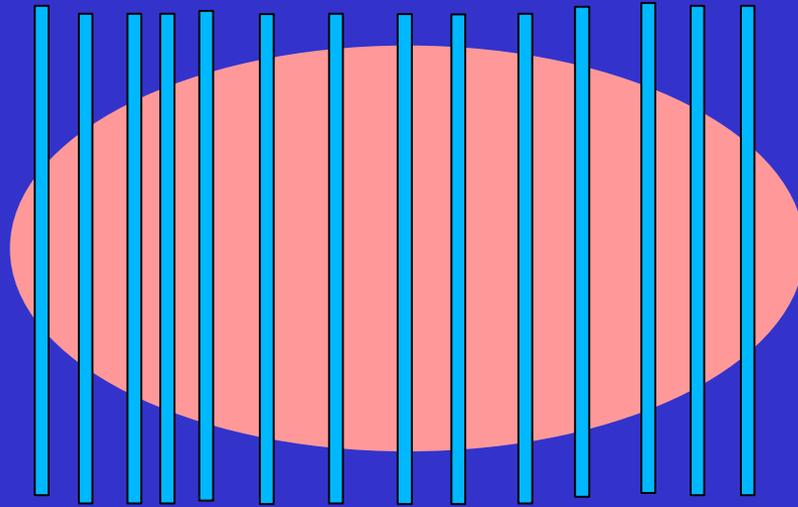
Sito di iniezione del tracciante

Nel carcinoma dell'endometrio  
CERVICE UTERINA



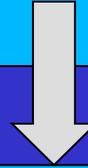
**Per l'identificazione del linfonodo viene usata una sostanza fluorescente, l'Indocianina Verde, che ha anche il vantaggio di avere una accuratezza nell'identificazione del "sentinella"»**

# Tecnica istologica



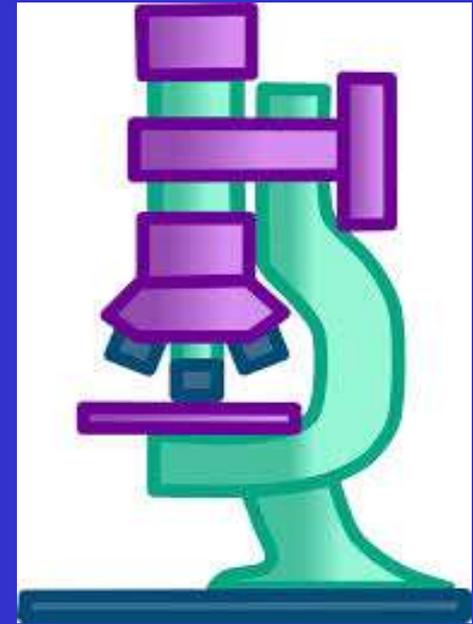
Il linfonodo viene incluso in toto, sezionato seriamente fino ad esaurimento ad intervalli di 150 micron. Una metà delle sezioni viene colorata con Ematossilina-Eosina

SE ALLA COLORAZIONE CON  
EMATOSSILINA-EOSINA



Linfonodo  
*NEGATIVO*

E' già evidente la  
macrometastasi *NON SI  
FA ALTRO*



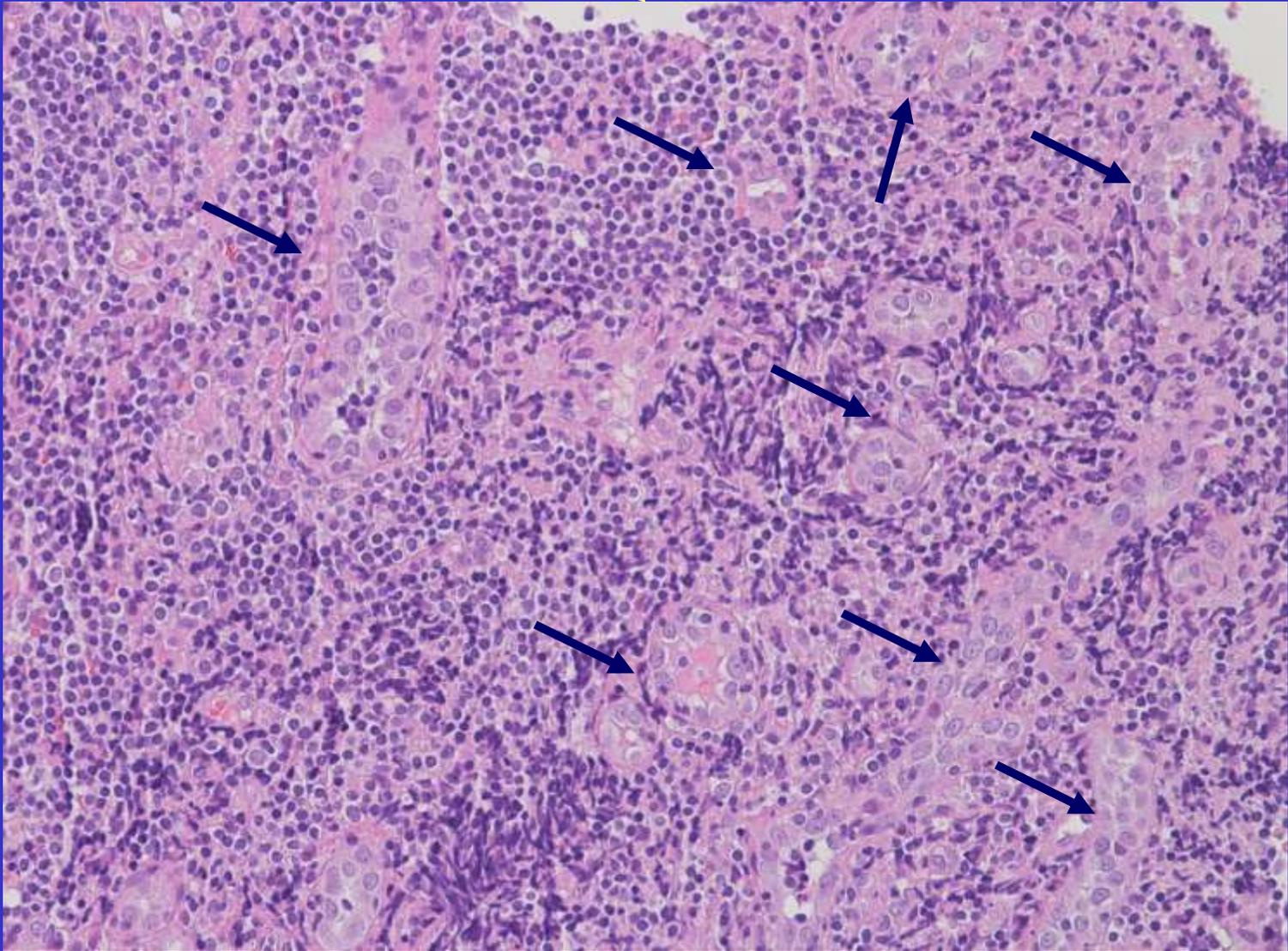
La metà delle fette viene valutata con  
immunoistochimica, utilizzando le  
citocheratine

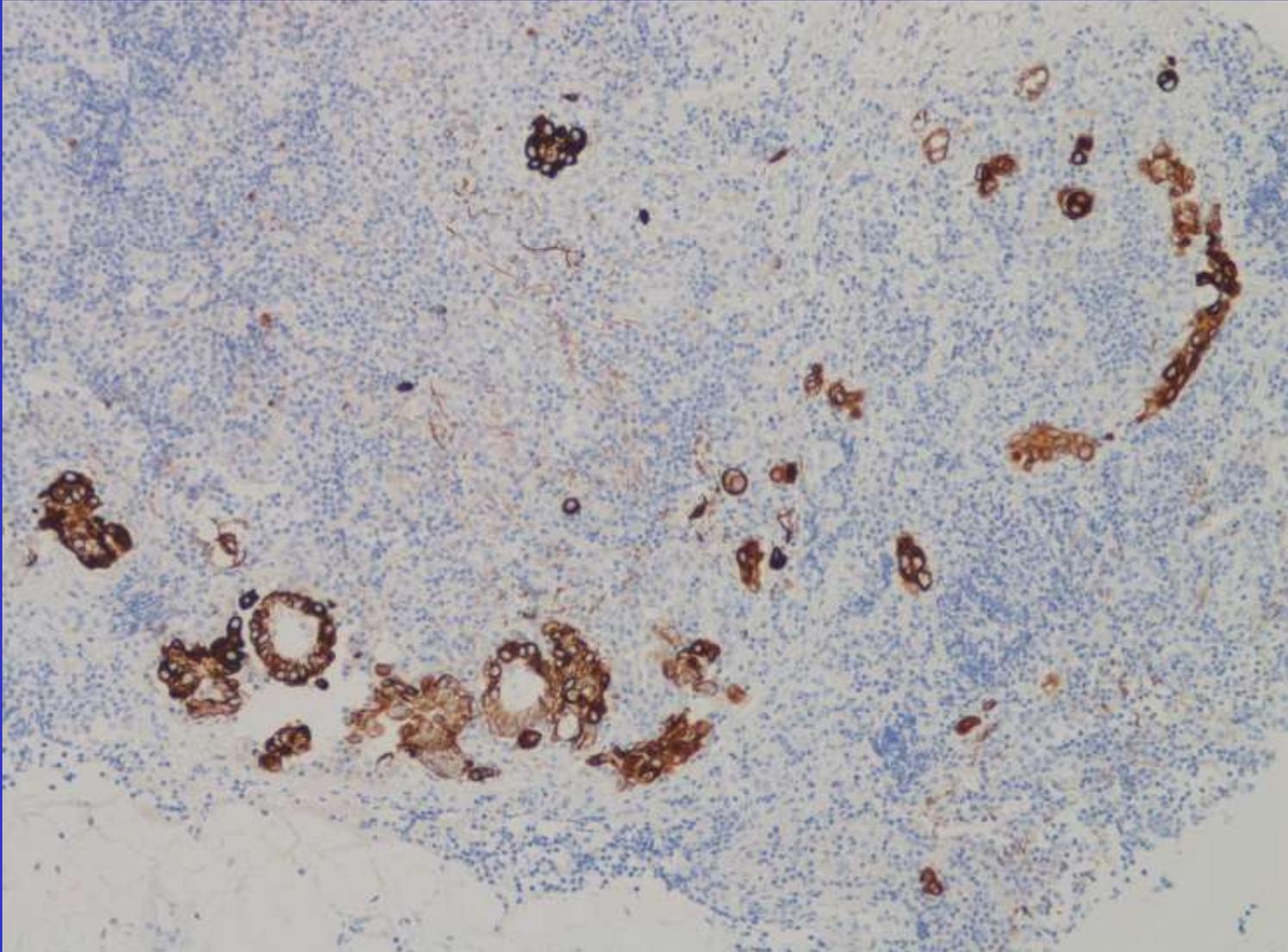
# LINEE GUIDA *se c* AJCC (American Joint Committee on Cancer)

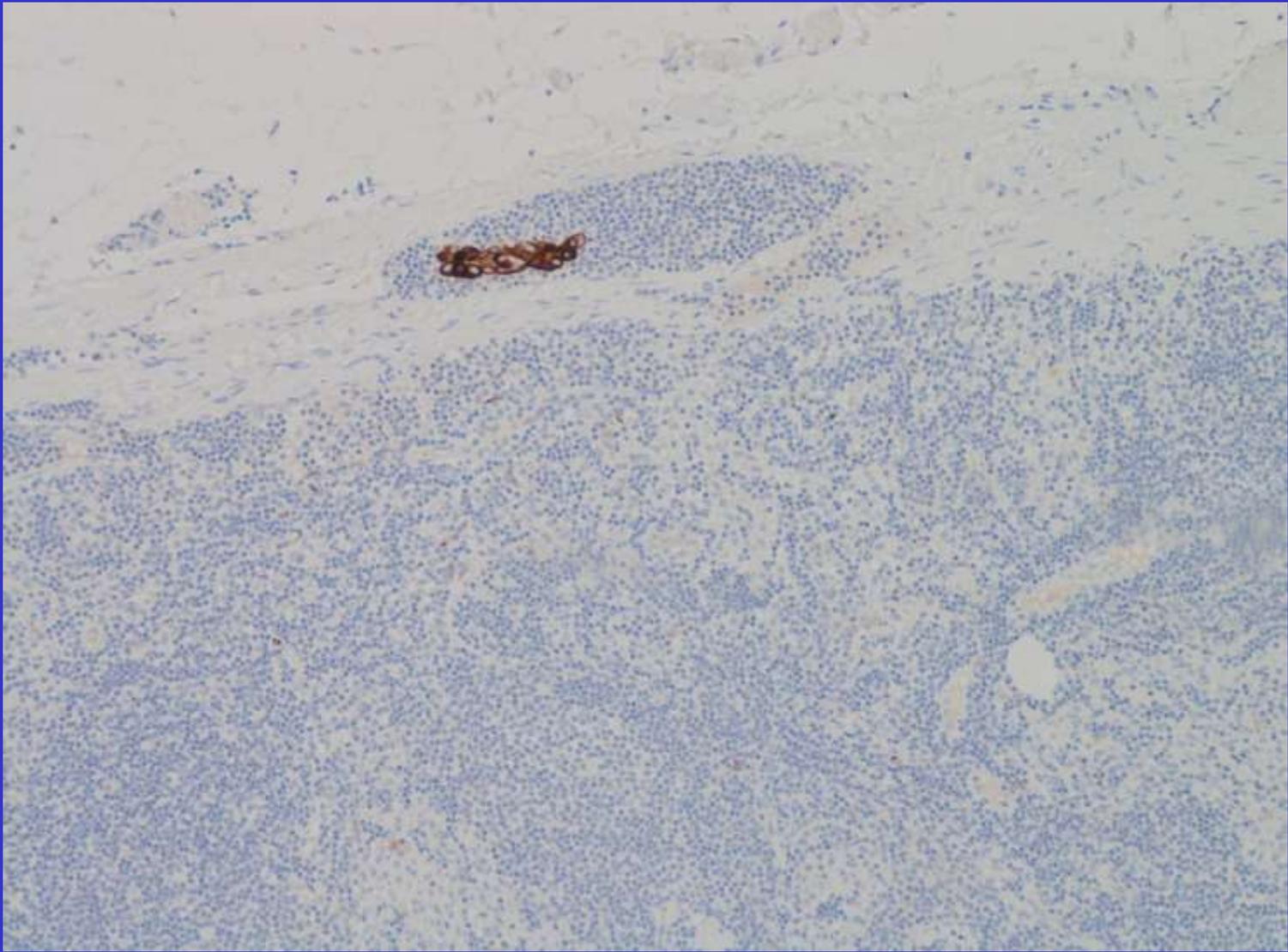
*Macrometastasi:* > 2mm

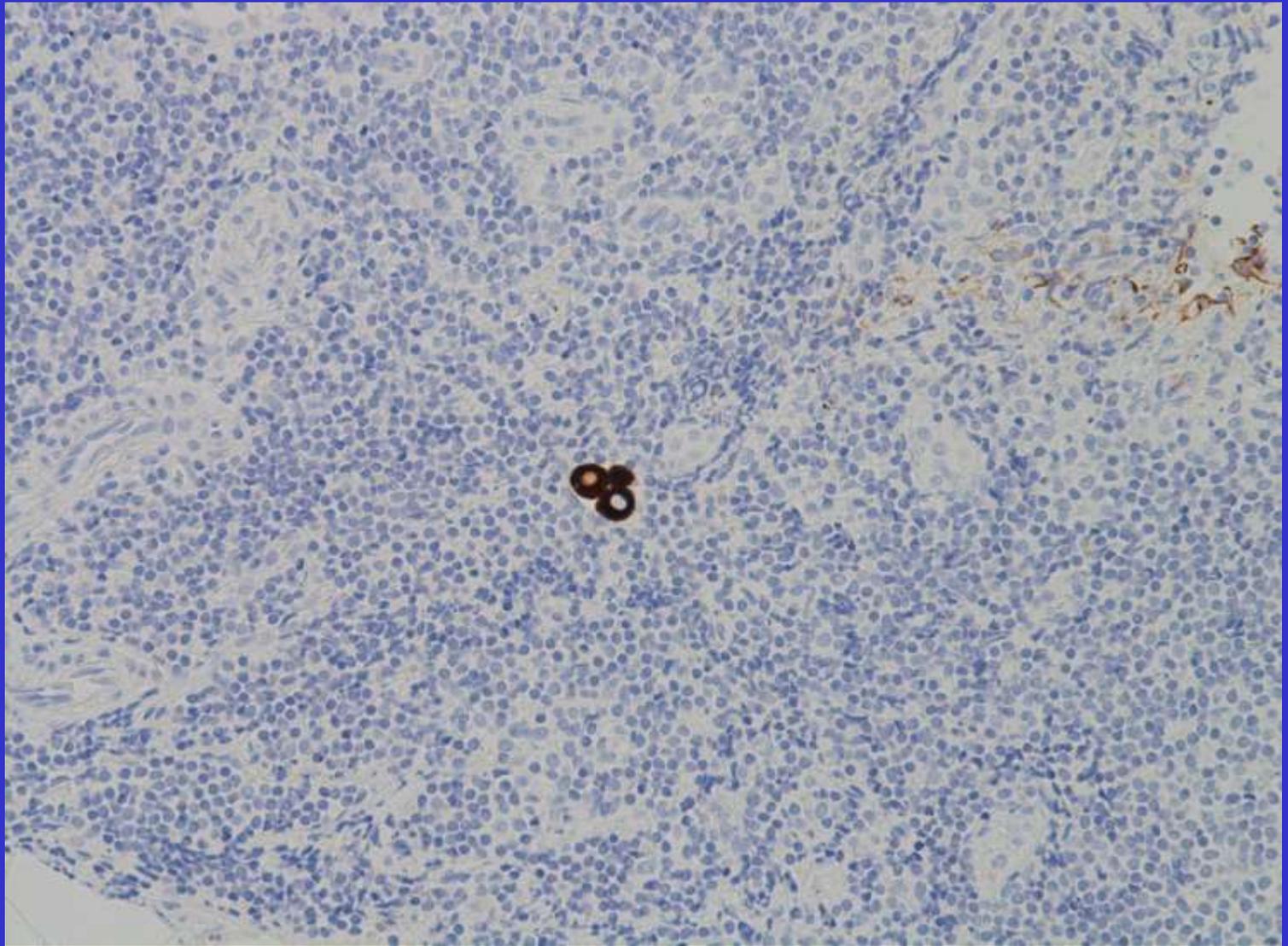
*Micrometastasi:* tra 0.2- 2mm

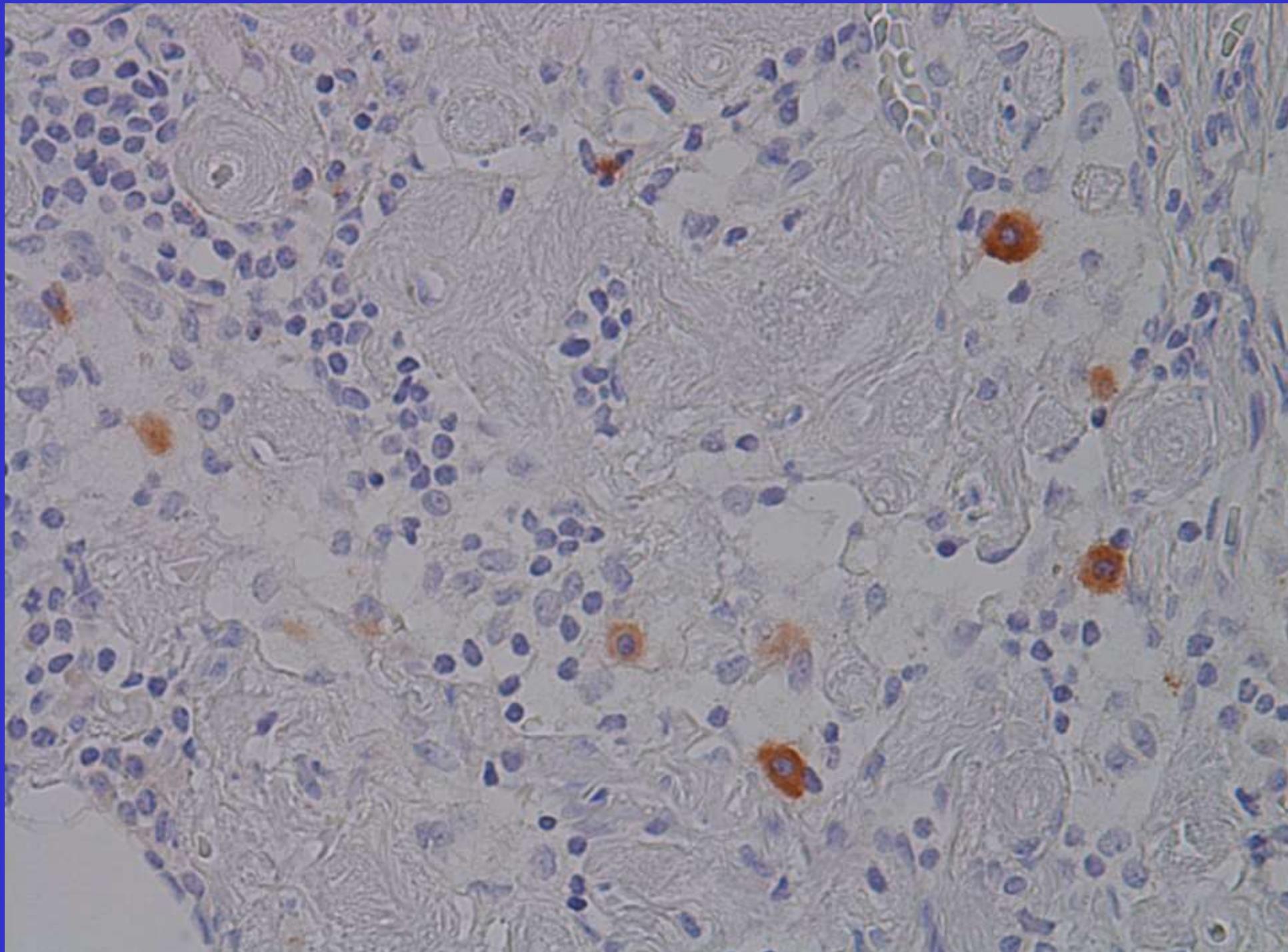
*Cellule Tumoriali Isolate (ITC):* < 0.2 mm

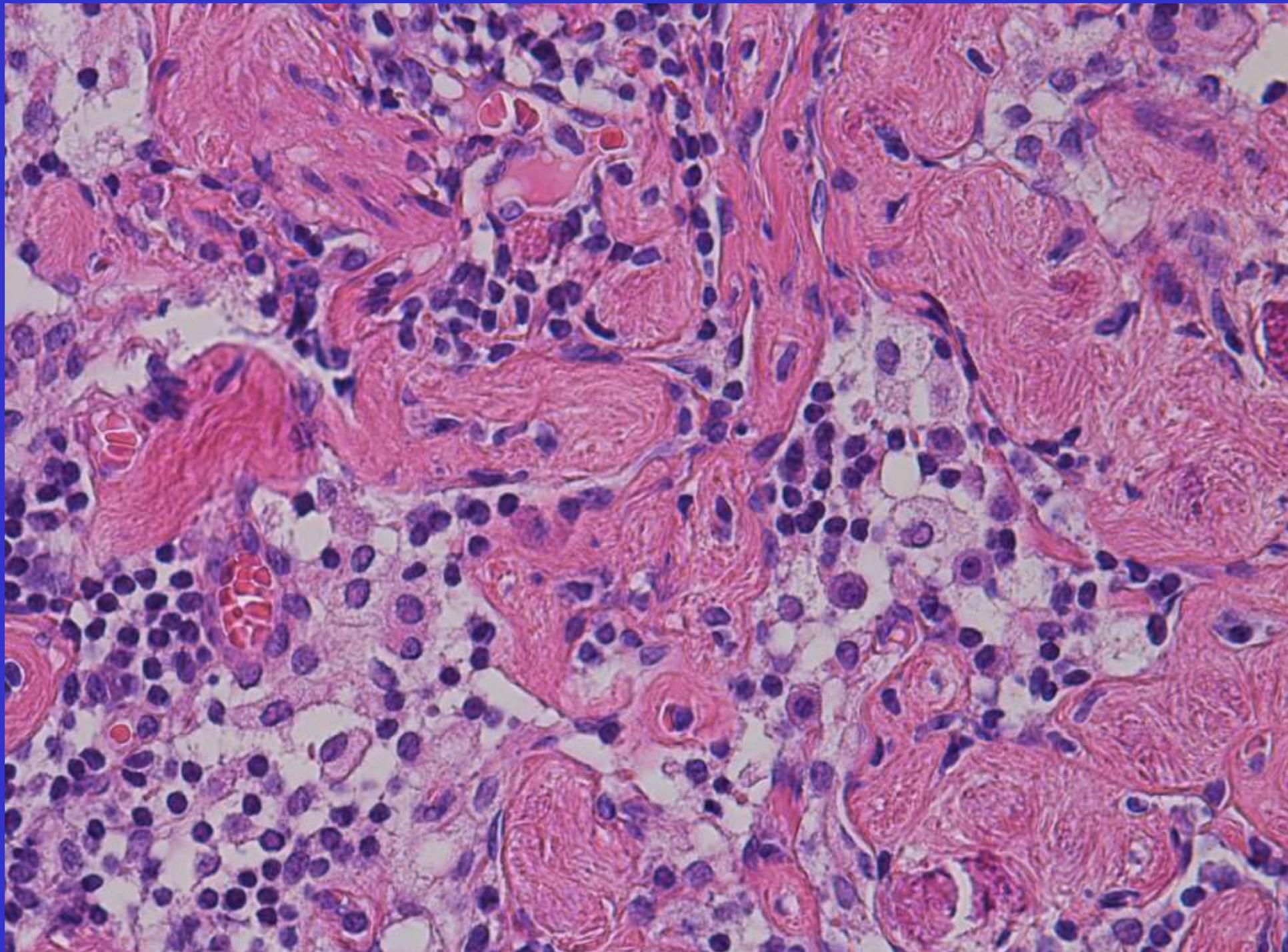












Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep;124(9):1310-3.

## **Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma.**

Xu X<sup>1</sup>, Roberts SA, Pasha TL, Zhang PJ.

[+ Author information](#)

***FALSI POSITIVI***

Format: Abstract

Send to

*Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):41-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.008. Epub 2015 Apr 17.

## **Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer.**

Touhami O<sup>1</sup>, Trinh XB<sup>1</sup>, Gregoire J<sup>1</sup>, Sebastianelli A<sup>1</sup>, Renaud MC<sup>1</sup>, Grondin K<sup>2</sup>, Plante M<sup>3</sup>.

### **Author information**

- 1 Gynecologic Oncology Division, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.
- 2 Pathology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.
- 3 Gynecologic Oncology Division, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada. Electronic address: Marie.plante@crhdq.ulaval.ca.

**In uno studio di 43 pazienti con linfonodo sentinella positivo è stato dimostrato la presenza di metastasi linfonodali anche negli altri linfonodi nel 60.8%**

Format: Abstract

Send to

*Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1653-9. doi: 10.1245/s10434-015-5040-z. Epub 2015 Dec 29.

## Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma.

St Clair CM<sup>1</sup>, Eriksson AG<sup>1</sup>, Ducie JA<sup>1</sup>, Jewell EL<sup>1,2</sup>, Alektiar KM<sup>3</sup>, Henslev ML<sup>4,5</sup>, Soslow RA<sup>6,7</sup>, Abu-Rustum NR<sup>1,2</sup>, Leitao MM Jr<sup>8,9</sup>.

### Author information

- 1 Department of Surgery, Gynecology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.
- 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA.
- 3 Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.
- 4 Department of Medicine, Gynecologic Medical Oncology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.
- 5 Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA.
- 6 Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.
- 7 Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA.
- 8 Department of Surgery, Gynecology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA. leitaom@mskcc.org.
- 9 Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA. leitaom@mskcc.org.

**TERAPIA ADIUVANTE CON RADIO  
E CHEMIOTERAPIA SONO STATI  
PRATICATE SIA IN PAZIENTI CON  
MACROMETASTASI CHE ITC**

# Per il carcinoma dell'endometrio

## CARATTERISTICHE DEL TUMORE

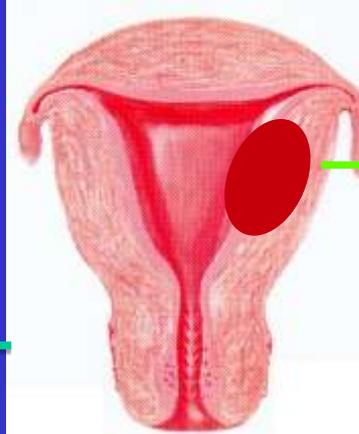
scarsamente differenziato (alto grado)

TIPI ISTOLOGICI PARTICOLARMENTE AGGRESSIVI (Carcinoma a cellule chiare o carcinoma sieroso)

Non solo in caso di **macrometastasi** ma anche in casi micrometastasi o cellule isolate tumorali

Si ricorre ad altre terapie adiuvanti

Istologia



Neoplasia

3

Profilo  
Molecolare

TCGA

1

Tipo I

Tipo II

2

ESMO

Stadio FIGO

Invasione  
miometriale  
(<50% )  
(>50%)  
LIV (+/-)

Grado

Basso Grado  
G1-G2

Alto Grado  
G3  
(Istotipi  
specifici)



# ANALISI MOLECOLARE

**Costosa**



Immunoistochimica  
come surrogato del  
sequenziamento  
molecolare

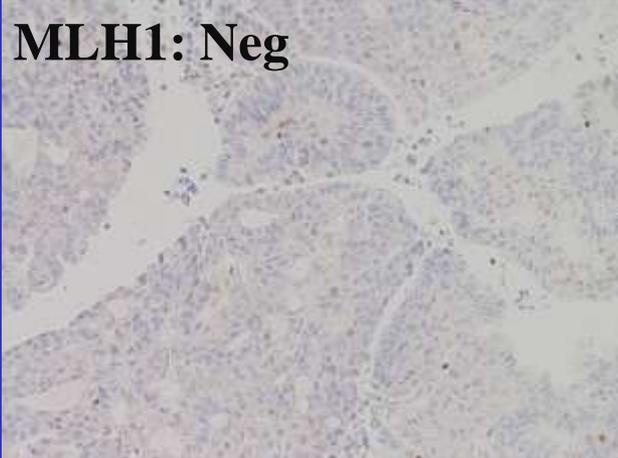
Valutazione  
accuratezza  
diagnostica e  
identificazione e  
standardizzazione  
di criteri  
interpretativi  
ottimali

Necessità di  
surrogati più  
economici e  
tecnicamente più  
semplici da eseguire  
nella comune  
pratica clinica

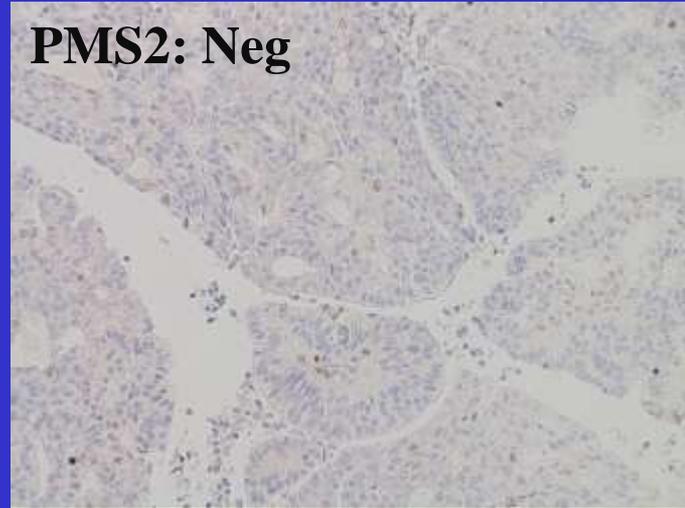


# FENOTIPO INSTABILE

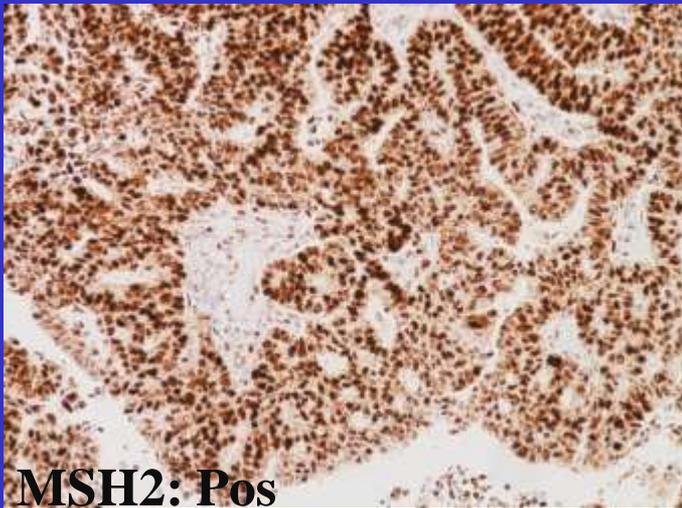
**MLH1: Neg**



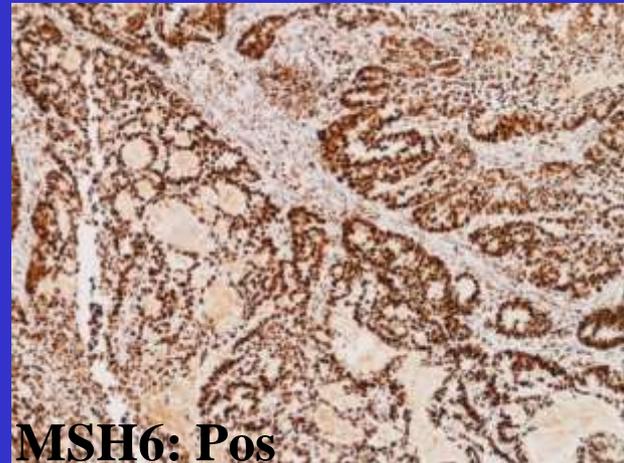
**PMS2: Neg**



**MSH2: Pos**



**MSH6: Pos**



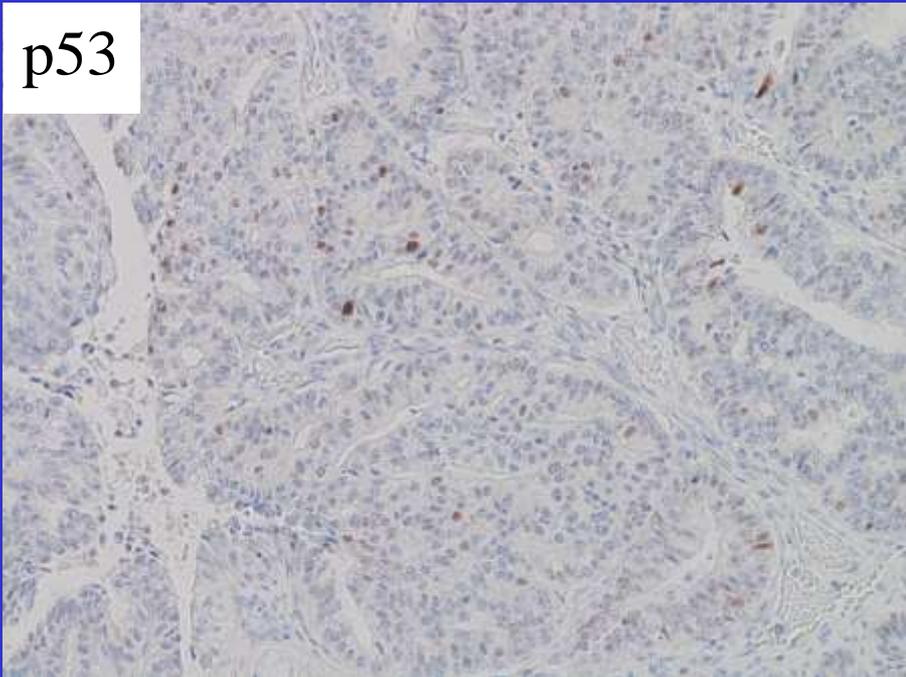
## TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis

Antonio Raffone <sup>1</sup>, Antonio Travaglino <sup>2</sup>, Massimo Mascolo <sup>3</sup>, Luigi Carbone <sup>1</sup>, Maurizio Guida <sup>1</sup>,  
Luigi Insabato <sup>3</sup>, Fulvio Zullo <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 31472940 DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.019

p53



L'Immunoistochimica per p53 è un surrogato estremamente accurato del sequenziamento molecolare TP53. Una espressione intensa in  $\geq 70$ -80% delle cellule neoplastiche sembra un criterio ottimale per identificare le mutazioni

1° step valutazione  
immunoistochimica MMR

Deficit MMR

MMR espresse

**Instabilità dei Microsatelliti**

Fenotipo Stabile

2° Sequenziamento POLE

POLE Mutato

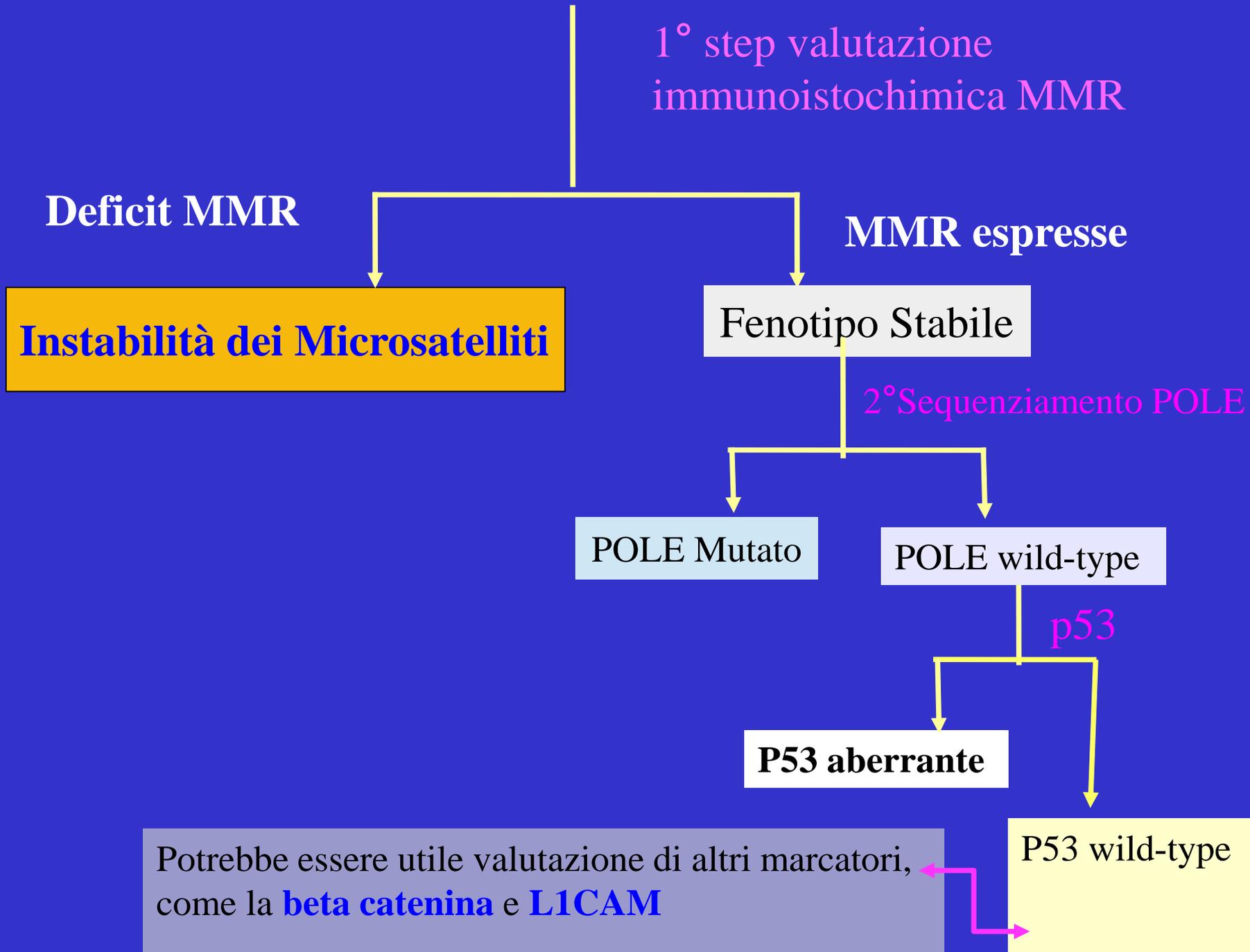
POLE wild-type

p53

P53 aberrante

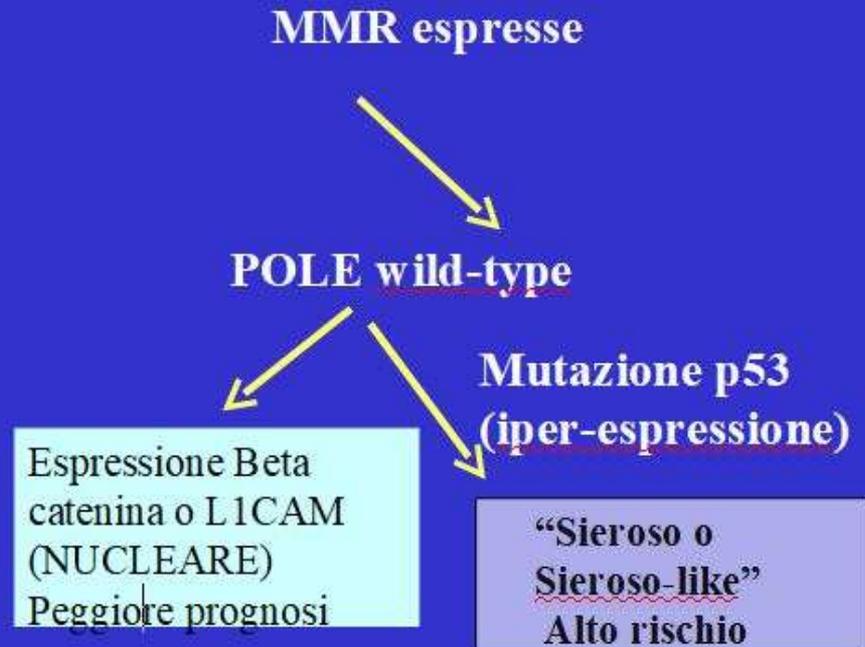
P53 wild-type

Potrebbe essere utile valutazione di altri marcatori,  
come la **beta catenina** e **L1CAM**



POLE-ultramutati associati a  
prognosi favorevole

Associati ad alterazioni  
Mismatch repair, instabilità e  
S. di Lynch,  
**POTENZIALMENTE**  
responsive ad immunoterapici  
di nuova generazione



P53 WILD TYPE

# Sul campione di isterectomia con annessiectomia

## REFERTO

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

ADENOCARCINOMA DELL'UTERO. pT pN stadio FIGO

Sede:

Tipo istologico:

Grado istologico (sec FIGO):

Grado nucleare ( solo per tipo endometrioides):

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:

Dati prognostici di  
immunoistochica:  
MMR espressione  
p53, Beta catenina

DA INTERGRARE  
dati di studio  
molecolare  
(MUTAZIONE  
POLE)

*Per una corretta stadiazione: Da sommare a dati riguardanti altri prelievi  
(citologia, peritoneo, omento, linfonodi sentinella O altri linfonodi)*

Fine



per l'attenzione