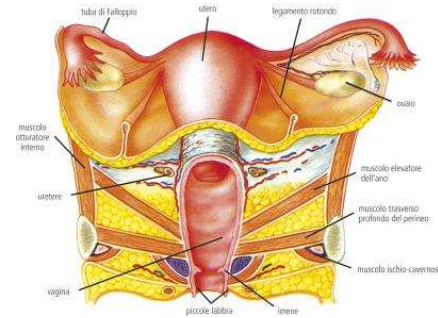


Apparato Genitale Femminile



Prof. Fabrizio Zanconati

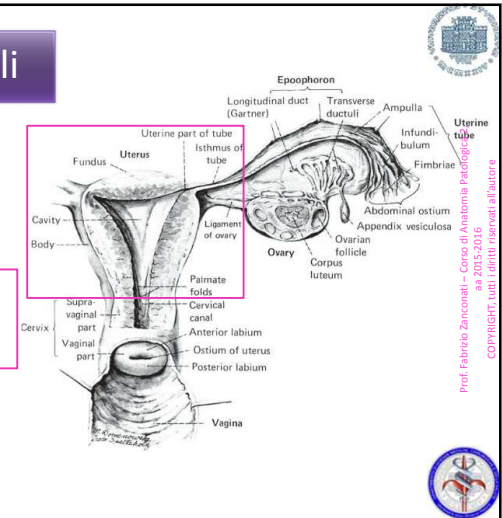


http://images.corriere.it/salute/dizionario/img/Salute/Volume4/Media/genitale_apparato_gallery.jpg

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Capitoli fondamentali

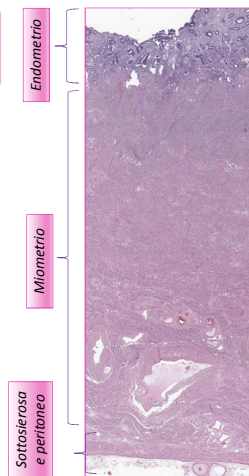
- **Cervice uterina**
 - Lesioni displastiche e HPV
 - Carcinoma invasivo della cervice uterine
 - Pap-test e programmi di screening
- **Vulva e vagina**
 - Lesioni neoplastiche benigne e maligne
 - Lesioni displastiche e distrofiche
- **Corpo dell'utero**
 - **Iperplasia endometriale**
 - **Neoplasie dell'endometrio**
 - **Neoplasie del miometrio**
- **Ovaie**
 - Neoplasie epiteliali
 - Neoplasie dello stroma gonadico specifico
 - Neoplasie delle cellule germinali



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

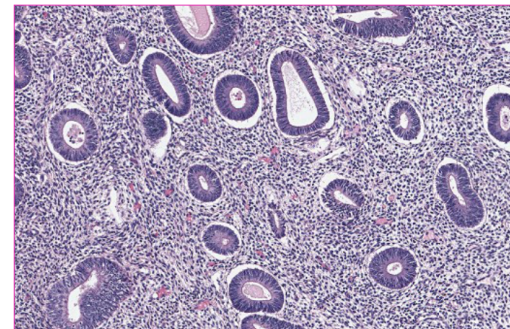
Corpo dell'utero - Anatomia

- Tonaca mucosa: **endometrio**
 - Epitelio e ghiandole endometriali
 - Stroma citogeno specializzato
- Tonaca muscolare: **miometrio**
- Tessuto sottosieroso
- Sierosa peritoneale (**perimetrio**)



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Endometrio



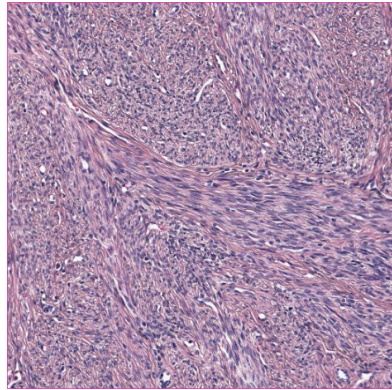
- **Ghiandole** tubulari semplici rivestite da epitelio cubico/cilindrico
- **Stroma citogeno** con cellule piccole con nuclei rotondeggianti e scarsissimo citoplasma

➤ Ghiandole e stroma dell'endometrio rispondono in maniera diversa alla stimolazione ormonale

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Miometrio

- Tralci di cellule muscolari lisce (fusiformi con nuclei allungati) intersecati tra loro in diverse direzioni
- Matrice extracellulare composta da collagene ed elastina



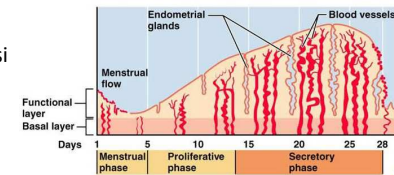
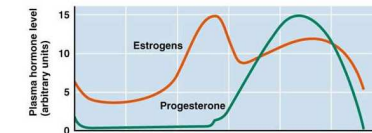
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Endometrio – Modificazioni fisiologiche

- Durante la vita fertile della donna, l'endometrio va incontro a **modificazioni strutturali sequenziali** finalizzate alla gravidanza, il **ciclo mestruale**
- Durata: 28 giorni
- Correlato alle increzioni estrogeniche e progestiniche del **ciclo ovarico**
- Se non si verifica il concepimento, l'endometrio si sfalda per poi ricostituirsi

- Fase proliferativa
- Fase secretiva
- Mestruazione



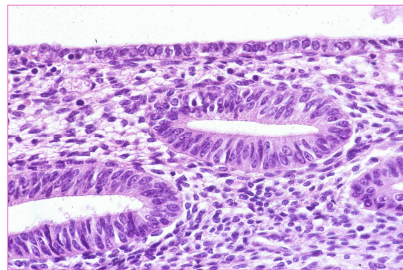
http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio211/Chap27/Reproductive_System.html

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Fase proliferativa

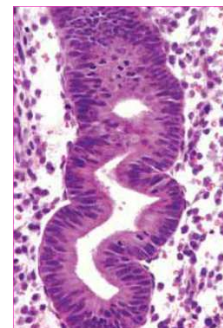
- Dal 3° al 15° giorno del ciclo mestruale, l'endometrio è sottoposto all'azione degli **estrogeni**, prodotti dalle cellule della granulosa.
- Questa fase, detta anche **follicolare** o **estrogenica**, dura in media 14 giorni, fino all'ovulazione.
- le ghiandole sono *omogeneamente distribuite* nel contesto di un letto costituito da stroma citogeno monomorfo.
- L'epitelio colonnare diviene pluristratificato.



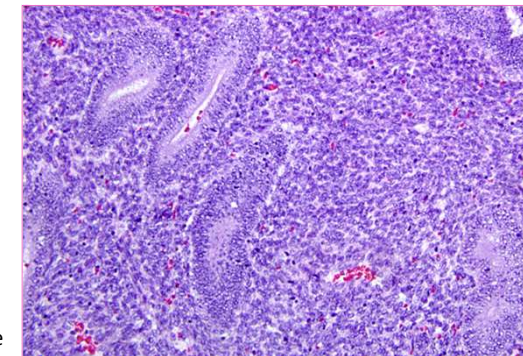
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Le ghiandole si spiralizzano e diventano progressivamente tortuose



- Anche lo stroma risponde allo stimolo estrogenico con una proliferazione cellulare



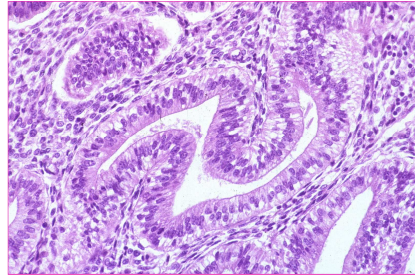
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Fase secretiva

- L'**ovulazione** si verifica circa 14 giorni dopo l'inizio del flusso mestruale. Il **follicolo di Graaf** (che ha espulso l'ovocita) si trasforma in un **corpo luteo**. Le cellule della granulosa del corpo luteo secernono **progesterone**, la cui produzione indirizza il passaggio dell'endometrio dalla fase proliferativa a quella secretiva, anche detta **luteale** o **progestinica**.

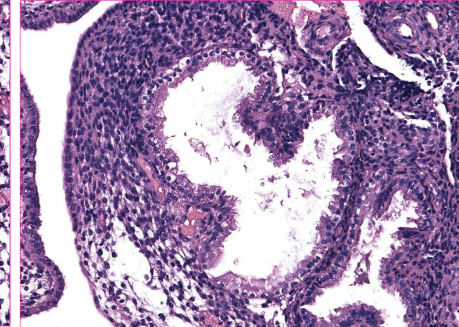
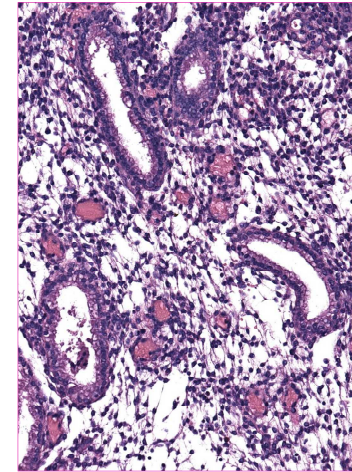
- Fase secretiva precoce (17°-19° giorno del ciclo):** le ghiandole endometriali si dilatano, aumentano di dimensioni, e diventano più spiralizzate. Le dimensioni del citoplasma delle cellule epiteliali aumentano, compaiono vacuoli nella porzione basale, i nuclei divengono apicali e aumentano le riserve di glicogeno.



Prof. Fabrizio Zancopoli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



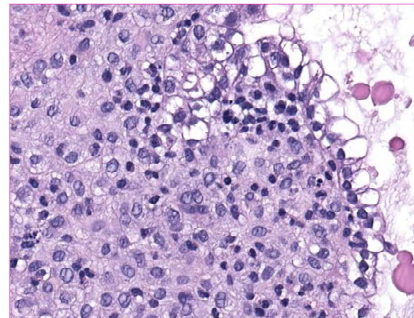
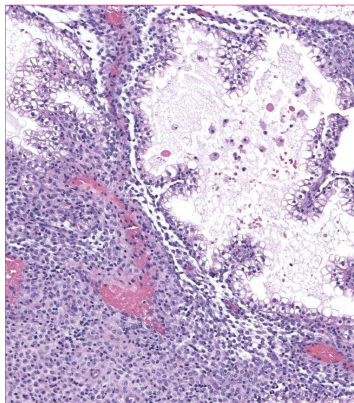
- Fase secretiva intermedia (20°-22° giorno del ciclo):** Lo stroma diviene progressivamente **edematoso** (aumentano gli spazi tra le cellule e tra le ghiandole); i vacuoli delle ghiandole aumentano di dimensioni e risalgono verso il lume.



Prof. Fabrizio Zancopoli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Fase secretiva tardiva (23°-27° giorno del ciclo):** le cellule stromali divengono ampie, hanno nuclei grandi, rotondeggianti e vescicolosi e abbondante citoplasma eosinofilo.



- Il citoplasma delle cellule epiteliali appare completamente vacuolizzato
- Le ghiandole assumono un profilo "a denti di sega"

Prof. Fabrizio Zancopoli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Menstruazione

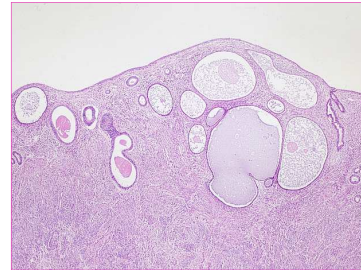
- In assenza di fecondazione **viene meno la spinta ormonale** (assenza di blastocisti secernente gonadotropina corionica umana), le cellule della granulosa ovarica e della teca degenerano e i **livelli di progesterone crollano**.
- Le mestruazioni iniziano al 28° giorno del ciclo, durano da 3 a 7 giorni, con perdita di circa 35 cc di sangue.
- Le arteriole spirali si contraggono e il loro lume si occlude: questo porta all'**ischemia** e quindi allo **sfaldamento dell'endometrio** (i 2/3 superiori dell'endometrio si desquamano e vengono persi con il flusso mestruale).
- La superficie endometriale rimane "denudata" ed è rivestita soltanto dall'epitelio ghiandolare residuo.

Prof. Fabrizio Zancopoli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Menopausa – atrofia endometriale

- Con la **menopausa** il numero di ghiandole e la quantità di stroma progressivamente diminuiscono.
- Le ghiandole residue sono spesso orientate parallelamente alla superficie dell'endometrio e lo stroma contiene abbondante collagene.
- Spesso le ghiandole dell'endometrio atrofico risultano **dilate**, costituendo quella condizione denominata **atrofia cistica senile**.



Atrofia cistica dell'endometrio

https://www.flickr.com/photos/bc_the_nath/893391749



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

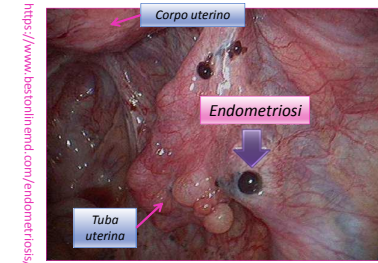


Endometriosi

- Presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) in un sito anormale (*ectopia*).
- Il tessuto endometriale ectopico è **responsivo agli ormoni** e va incontro alle stesse trasformazioni cicliche che avvengono nell'utero, causando sintomi che possono andare dalla **dismenorrea** all'**infertilità**.

➤ Sedi di più frequente insorgenza:

1. Tube
2. Ovaio
3. Miometrio (**adenomiosi**)
4. Peritoneo del cavo di Douglas
5. Diverticolo di Meckel



<https://www.pistonliniend.com/endometriosis/>



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Endometriosi – eziologia

- L'**eziopatogenesi** dell'endometriosi è tuttora dibattuta.
- Sono state proposte due teorie principali:
 - **Teoria metastatica** – ghiandole e stroma endometriali sfaldati durante la mestruazione vanno incontro a una **mestruazione retrograda** attraverso le tube e si impiantano nel peritoneo.
 - **Teoria metaplastica** – l'endometriosi deriva direttamente dall'epitelio celomatico (mesotelio di pelvi e addome), da cui originano durante lo sviluppo embrionale i dotti di Müller e infine l'endometrio stesso.

Robbins e Cotran – Le basi patologiche delle malattie. VIII edizione (2010)



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

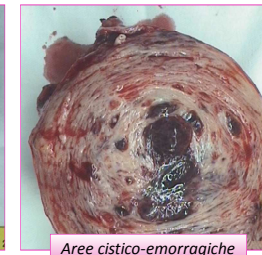


Adenomiosi

- Presenza di ghiandole e stroma endometriale (endometriosi) nello spessore del miometrio

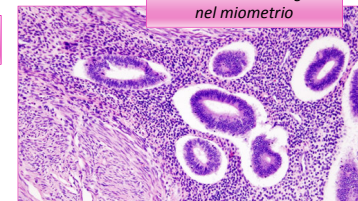


Utero di dimensioni aumentate



Aree cistico-emorragiche nel miometrio

- Frequente in donne tra i 40 e i 50 anni
- Foci di adenomiosi sono presenti nel 25% delle isterectomie



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Iperplasia endometriale

- Condizione caratterizzata da un'aumentata quota ghiandolare endometriale rispetto al normale endometrio proliferativo (**alterato rapporto ghiandole/stroma**).
- Associata a una prolungata stimolazione estrogenica dell'endometrio, che può essere dovuta a varie cause:

- Cicli anovulatori
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Tumori estrogeno-secrenti
- Terapie con estrogeni di natura esogena

➢ *Predisporre generalmente all'insorgenza del carcinoma dell'endometrio.*



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Iperplasia endometriale *senza atipie*

- Esagerata proliferazione di ghiandole di forma e taglia irregolare, con un aumento associato del rapporto ghiandole/stroma rispetto all'endometrio proliferativo, ma **senza una significativa atipia citologica**
- Origina da un'esposizione prolungata all'azione degli estrogeni non bilanciata da un equivalente stimolo progestinico
- Spesso riscontrata in **perimenopausa**, con sintomi di **sanguinamento vaginale anormale**, non correlato con la mestruazione

World Health Organization Classification of Tumours (2014)

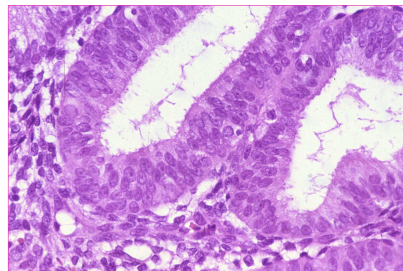


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Iperplasia senza atipie Caratteristiche istologiche

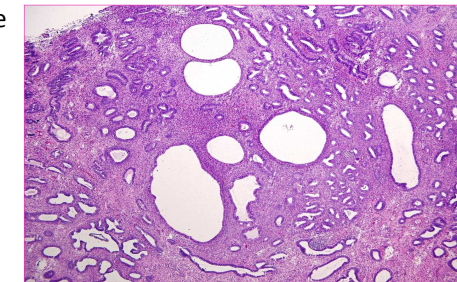
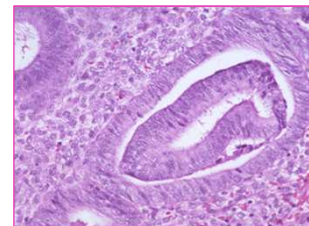
- Affollamento delle ghiandole "back-to-back", con pochissimo stroma interposto tra una ghiandola e l'altra
- Stratificazione dei nuclei
- Figure mitotiche



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Distribuzione irregolare delle ghiandole con densità variabile nello stroma (aree iperplastiche alternate ad aree normali e aree prevalentemente stromali)



- Ramificazione e dilatazioni cistiche delle ghiandole
- Aspetti "ghiandola in ghiandola"

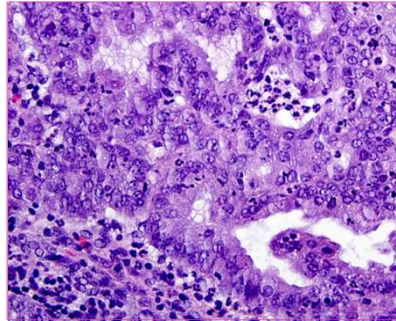


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Iperplasia endometriale *atipica*

- Anche detta **neoplasia endometriale intraepiteliale**
- Proliferazione esagerata di ghiandole endometriali che mostrano un certo grado di **atipia citologica** (intesa come atipia nucleare):
 - Ingrandimento dei nuclei
 - Pleomorfismo nucleare
 - Nuclei rotondi
 - Perdita di polarità
 - Nucleoli

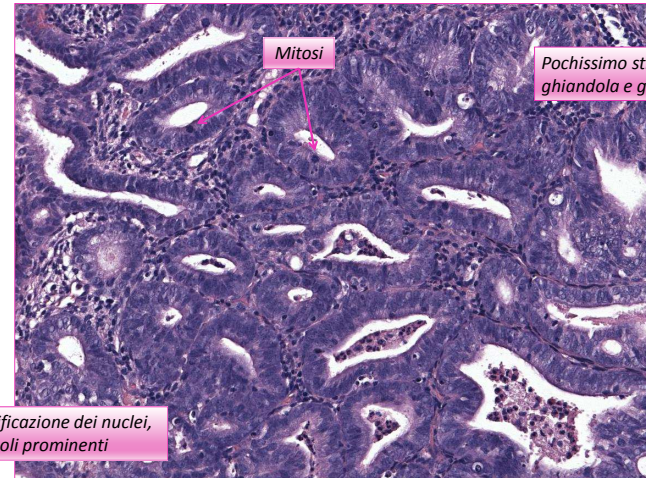


World Health Organization Classification of Tumours (2014)

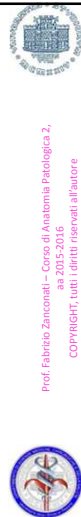


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Iperplasia endometriale atipica

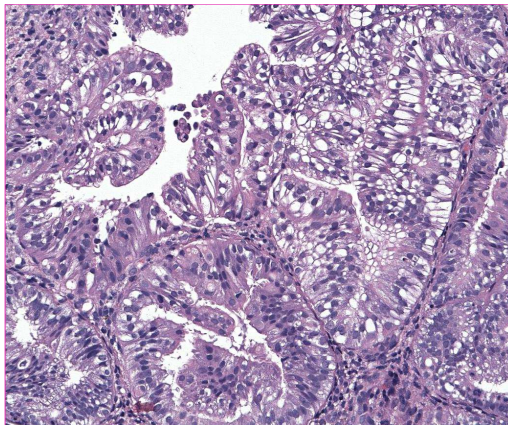


Stratificazione dei nuclei,
nucleoli prominenti

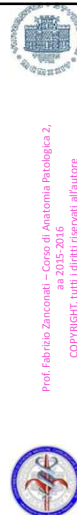


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Iperplasia endometriale atipica con aspetti secretori



- L'iperplasia ghiandolare può mostrare aspetti simili all'endometrio secretivo (vacuoli basali nelle cellule)
- Sono sempre evidenti le caratteristiche dell'iperplasia atipica:
 - Irregolarità dei profili ghiandolari
 - Ramificazione
 - Affollamento nucleare e cellulare
 - Pochissimo stroma interposto tra le ghiandole



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Iperplasia endometriale – *Rischio neoplastico*

- L'1-3% delle donne con iperplasia **senza atipie** sviluppa un carcinoma dell'endometrio
- Il 25-35% delle donne con diagnosi biotipica di iperplasia **atipica** ha un cancro infiltrante all'isterectomia o lo svilupperà entro un anno di follow-up.

Kurmar RJ et al. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer (1985); 56:403-412



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Polipi endometriali

- **Polipo endometriale** = proliferazione localizzata e disorganizzata di elementi ghiandolari e stromali che forma una massa protrudente al di sopra della superficie dell'endometrio adiacente.

World Health Organization Classification of Tumours (2014)

- Comuni in età perimenopausale
- Presenti nel 20% delle pazienti sottoposte ad approfondimento isteroscopico per sanguinamento anomalo
- Incidenza aumentata in donne in terapia ormonale sostitutiva o in terapia con *tamoxifene*

Mazur MT, Kurmar RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curetting: A practical approach (2005); 2nd edition Springer: New York

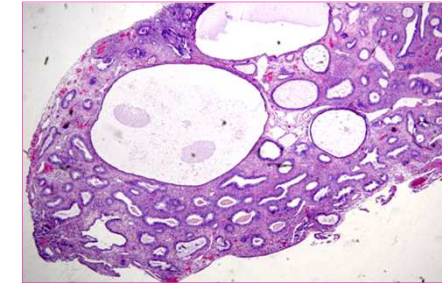


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Polipi endometriali – Morfologia

- Possono essere singoli o multipli (10-20%), sessili o peduncolati
- Diametro da alcuni mm a più di 5 cm
- Ghiandole endometriali spesso cistiche immerse in uno stroma di solito fibrotico con vasi a parete spessa

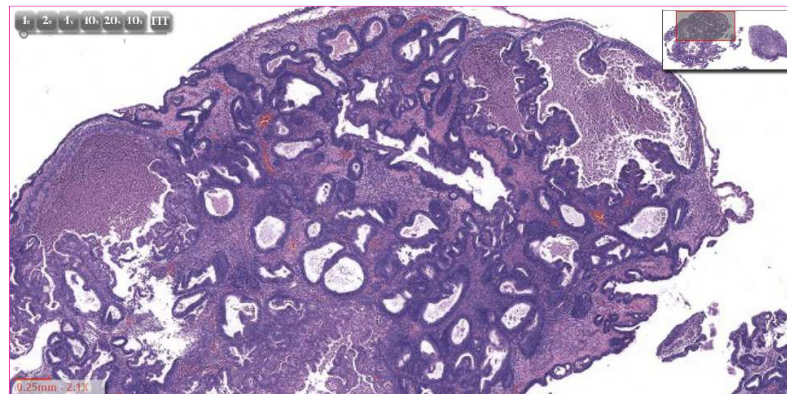


➤ I polipi che insorgono dopo la menopausa comportano un rischio aumentato di neoplasie endometriali associate (5% dei casi)

Lee SC et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol (2010); 166: 1197-1205



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Vetrino digitalizzato: polipo endometriale con aree di iperplasia atipica e focus di adenocarcinoma
<https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/e4510c59374048b434fc3ad033d58a73>



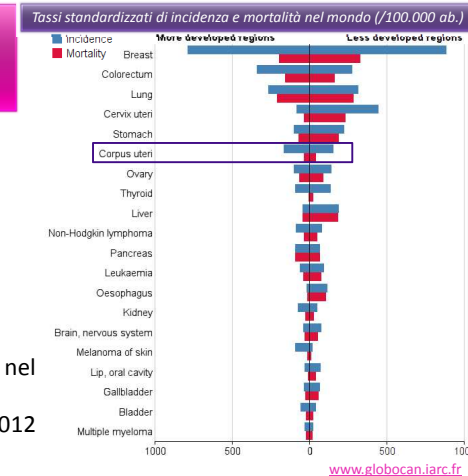
Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cancro del corpo dell'utero

- È la sesta neoplasia maligna a livello mondiale nel sesso femminile per incidenza.
- Rispetto al carcinoma della cervice è meno frequente nel mondo, ma più frequente nei paesi industrializzati

- 319.605 nuovi casi nel mondo nel 2012
- 76.160 morti nel mondo nel 2012

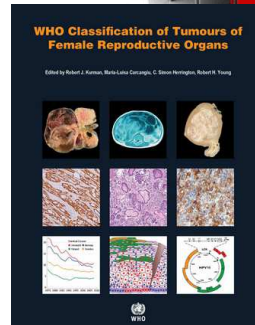


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Classificazione W.H.O. 2014

- **Tumori epiteliali**
 - Carcinoma *endometriode*
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma sieroso
 - Carcinoma a cellule chiare
 - Tumori neuroendocrini
 - di basso grado (carcinoidi)
 - di alto grado (piccole e grandi cellule)
 - Carcinoma indifferenziato
- **Tumori mesenchimali**
 - Leiomioma
 - Leiomiosarcoma
 - Nodulo stromale endometriale
 - Sarcoma stromale di basso grado
 - Sarcoma stromale di alto grado
- **Tumori misti epiteliali/mesenchimali**
 - Adenomioma/adenofibroma
 - Carcinosarcoma



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinomi dell'endometrio

• Tipo 1: associati all'iperplasia endometriale

- Carcinoma endometriode
 - Ben differenziato (G1)
 - Mediamente differenziato (G2)
 - Scarsamente differenziato (G3)
- Carcinoma mucinoso

• Tipo 2: non associati all'iperplasia endometriale

- Carcinoma sieroso (papillifero)
- Carcinoma a cellule chiare



Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* (1983); 15:10-17



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma di tipo I Fattori di rischio e fattori protettivi

• Fattori di rischio:

- Alte concentrazioni di ormoni
- Sindrome dell'ovaio policistico o tumori ovarici secernenti
- Menarca precoce
- Menopausa tardiva
- Nulliparità
- Obesità
- Storia familiare positiva
- Sindrome di Lynch
- Sindrome di Cowden

• Fattori protettivi:

- Età tardiva del primo e dell'ultimo parto
- Terapia ormonale sostitutiva in menopausa
- Contraccettivi orali
- Progestinici da iniezione
- Dispositivi intrauterini
- Fumo
- Legatura delle tube

Dossus L et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* (2010);127:442-451

Zhou B et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta analysis. *Am J Med* (2008);121:501-508

Attner B et al. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden. *Cancer Causes Control* (2012); 23:769-777



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma endometriode

- Neoplasia ghiandolare a configurazione **acinare**, **papillare** o in parte **solida** *priva delle caratteristiche nucleari del carcinoma sieroso dell'endometrio*
- Rappresenta il 70-80% dei carcinomi dell'endometrio
- Età media alla diagnosi: 63 anni
- Sintomatico nel 90% dei casi con **perdite vaginali** (sanguinamenti)

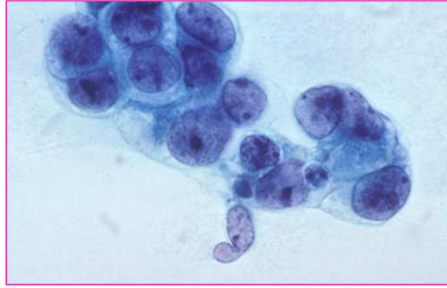
World Health Organization Classification of Tumours (2014)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Cellule ghiandolari maligne si possono riscontrare nei preparati citologici cervicali



Li Z et al. Histologic follow up in patients with Papanicolaou test findings of endometrial cells: results from a large academic women's hospital laboratory. Am J Clin Pathol (2012);138:79-84

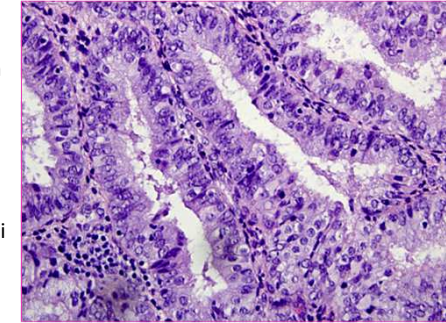


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma endometrioide Caratteristiche istologiche

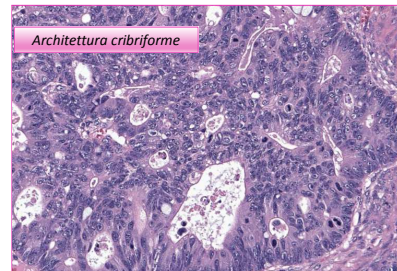
- Architettura tipicamente ghiandolare o villoghiandolare
- Epitelio colonnare stratificato con affollamento nucleare
- Architettura complessa e ramificata
- Citoplasma eosinofilo e granulare
- Atipia nucleare lieve o moderata con nucleoli piccoli o non evidenti (a eccezione del carcinoma poco differenziato – G3)
- Indice mitotico molto variabile



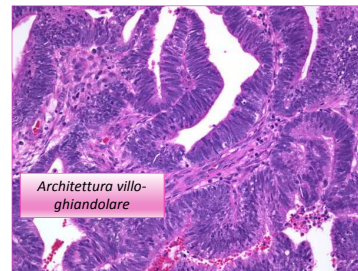
World Health Organization Classification of Tumours (2014)



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Architettura cribriforme



Architettura villoghiandolare

- Si differenzia dall'iperplasia endometriale atipica per la presenza di:
 - **Invasione stromale** – perdita dello stroma che separa le ghiandole, architettura cribriforme
 - Alterazione dello **stroma** circostante, che da *citogeno* diventa **desmoplastico**
 - Architettura papillare o villoghiandolare

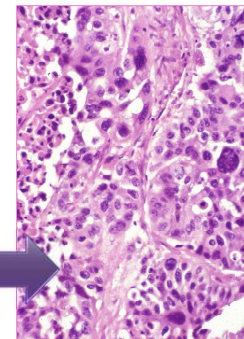


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Grading del carcinoma endometriale

- Il grado del carcinoma endometriale è un importante fattore prognostico e correla bene con lo stadio alla diagnosi.
- Si basa principalmente sull'**architettura** della neoplasia:
 - 5% o meno di aree solide – G1
 - 5-50% di aree solide – G2
 - 51% o più di aree solide – G3
- La presenza di **nuclei fortemente atipici** in più del 50% delle cellule neoplastiche è associata a una **prognosi significativamente peggiore** e quindi peggiora il grado finale di 1 punto.

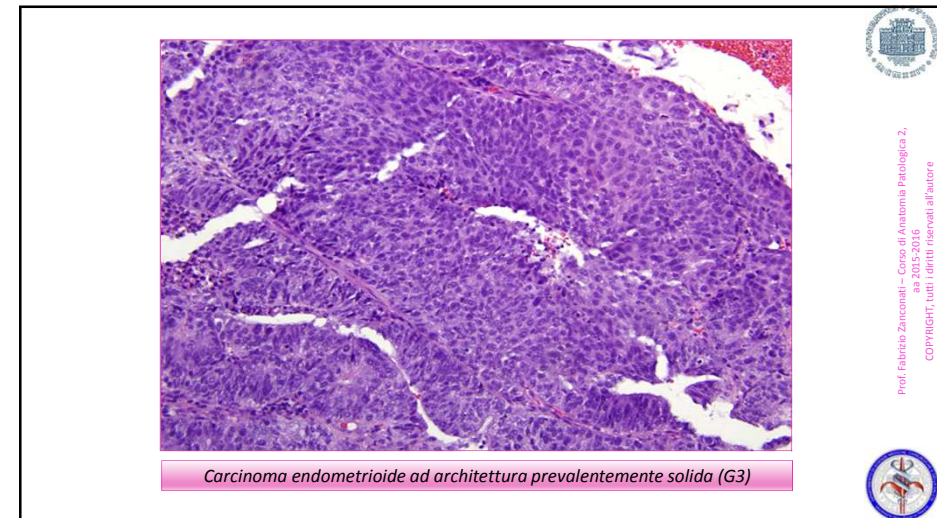
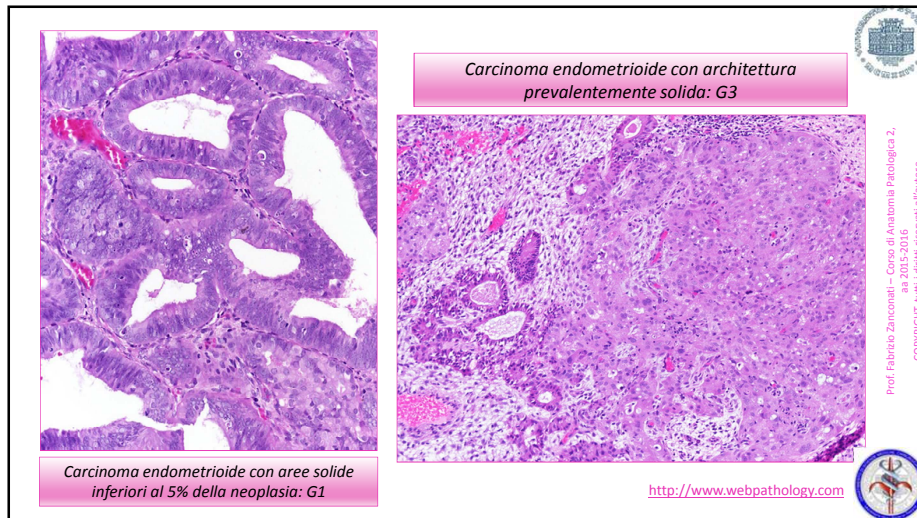


Zaino RJ et al. The utility of the revised International Federation of Gynaecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer (1995);75:81-86

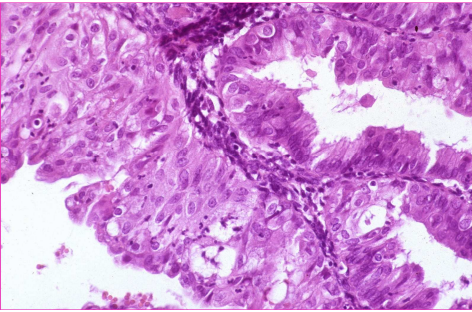


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore





- Il 30% dei carcinomi endometrioidi contiene foci di **differenziazione squamosa**



- Componente squamosa ben differenziata = **adenoacantoma** (22% dei carcinomi endometrioidi)
- Componente squamosa poco differenziata = **carcinoma adenosquamoso** (7% dei carcinomi endometrioidi)

- Queste aree **non vengono contate** per l'attribuzione del **grading**

Zaino RJ et al. Conventional and Novel Prognostic Factors in Endometrial Adenocarcinoma: A Critical Appraisal. *Pathology Case Reviews* (2000);138-152

Prof. Fabrizio Zancopati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma endometriode

Prognosi

- La prognosi è legata a:
 - Stadio
 - Età
 - Grado
 - Invasione linfo-vascolare

L'invasione della metà esterna del miometrio è associata a una significativa riduzione della sopravvivenza

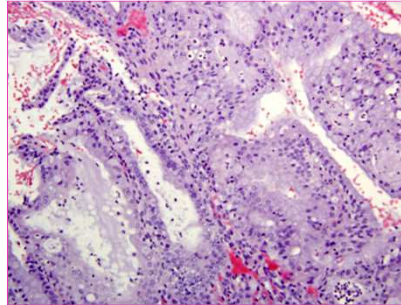


World Health Organization Classification of Tumours (2014)

Prof. Fabrizio Zancopati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma *mucinoso*

- Neoplasia ghiandolare in cui più del 50% della quota neoplastica è composto da cellule mucinose
- Rappresenta l'1-9% dei carcinomi dell'endometrio
- Caratteristiche cliniche simili all'endometrioide classico
- È solitamente **ben differenziato** e si comporta come un endometrioide di basso grado



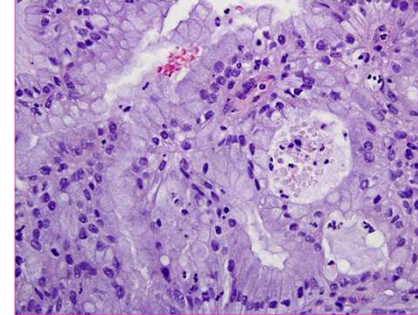
World Health Organization Classification of Tumours (2014)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma mucinoso *Caratteristiche istologiche*



- Minima stratificazione dei nuclei
- Citoplasma vacuolizzato, chiaro
- Possibile metaplasia squamosa
- Atipia nucleare lieve o moderata
- In genere basso indice mitotico

World Health Organization Classification of Tumours (2014)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma *sieroso*

- È il **prototipo** dei tumori endometriali di **tipo II**
- Caratterizzato da una complessa **architettura papillare** e/o ghiandolare con diffuse e **marcate alterazioni nucleari**.
- Fattori di rischio:
 - Multiparità
 - Fumo
 - Legatura tubarica
 - Storia di carcinoma mammario e/p uso di tamoxifen
 - Donne in genere "meno obese" rispetto a quelle con carcinoma endometrioide

Brinton LA et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynaecological Obstetric Group trial. *Gynecol Oncol* (2013);129:277-288

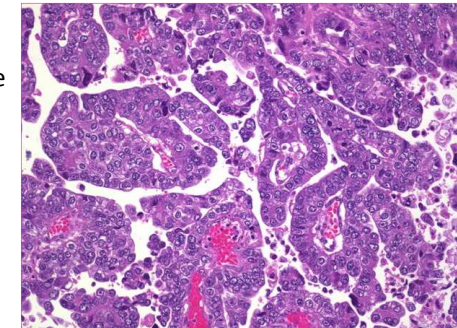


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma sieroso *Caratteristiche istologiche*

- Architettura papillare o micropapillare (non sempre evidente)
- Cellule epiteliali con grandi nuclei atipici, nucleoli prominenti e scarso citoplasma
- Numerose figure mitotiche

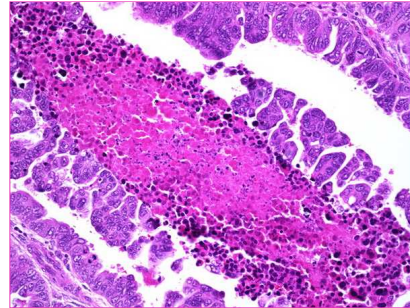
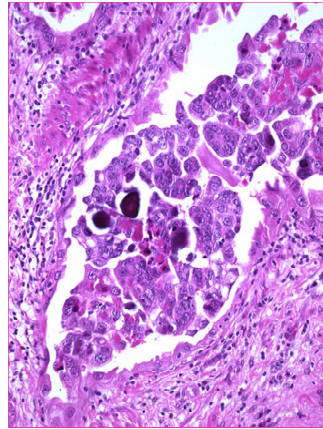


<http://www.webpathology.com>



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



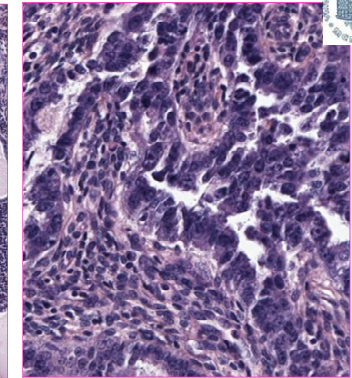
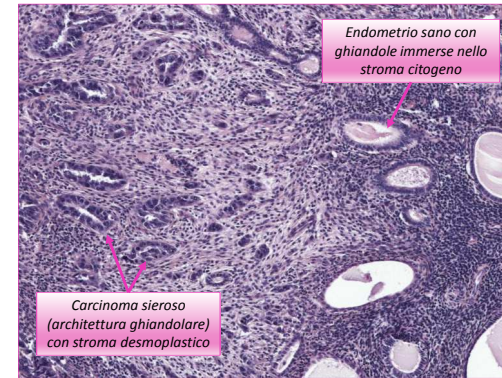


- Altre caratteristiche peculiari:
 - **Corpi psammomatosi** (presenti nel 30% dei casi)
 - Focolai di necrosi

<http://www.webpathology.com>



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- In certi casi gli aspetti istologici possono essere ambigui e può esserci una certa sovrapposizione con le caratteristiche del carcinoma **endometriode**, dal quale deve essere distinto (*diversa prognosi, diverso management*).

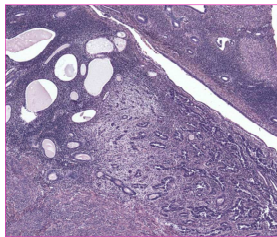


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

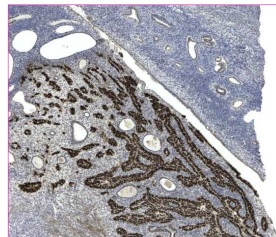


• Immunistoichimica:

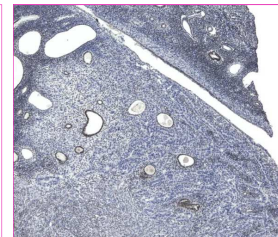
- **p53 +** (o completamente negativo, in caso di mutazione troncante)
- **Estrogeni/progesterone –**
- Ki-67 molto elevato



Ematossilina & Eosina



Immunistoichimica: p53



Immunistoichimica: ER

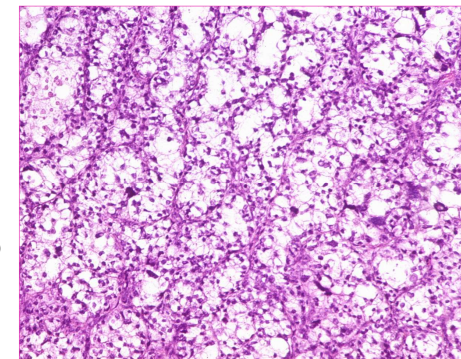


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma a cellule chiare

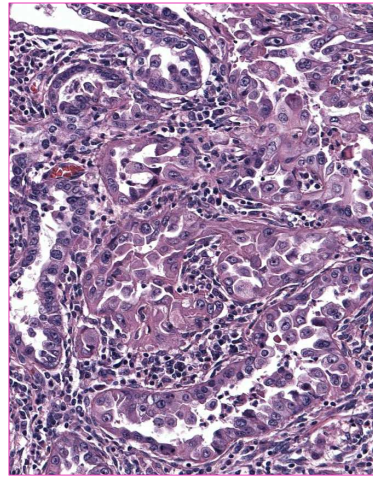
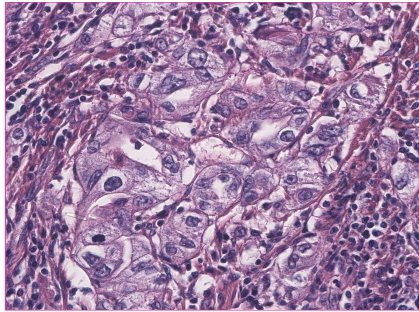
- Costituisce il 5% dei carcinomi dell'endometrio
- Le cellule che lo compongono appaiono **otticamente vuote** in seguito alla fissazione
- **Scarsamente differenziato**
- Strutture ghiandolari, papillari, solide.



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Possibili cellule con citoplasma fortemente eosinofilo
- Aspetto «a chiodo di scarpone»
- Atipie nucleari marcate



Prof. Fabrizio Zancopoli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



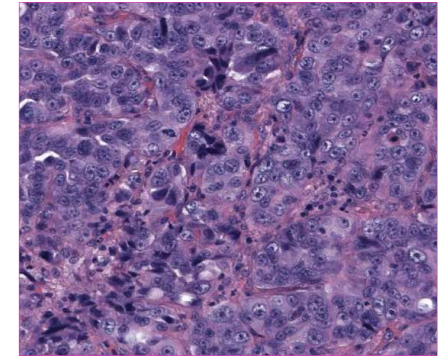
Carcinoma *indifferenziato* e *dedifferenziato*

- **Indifferenziato** = assenza di una linea differenziativa riconoscibile
- **Dedifferenziato** = una componente differenziata (qualsiasi istotipo) e una indifferenziata

World Health Organization Classification of Tumours (2014)

- Comportamento molto aggressivo, recidiva e morte per neoplasia nel 55-95% dei casi

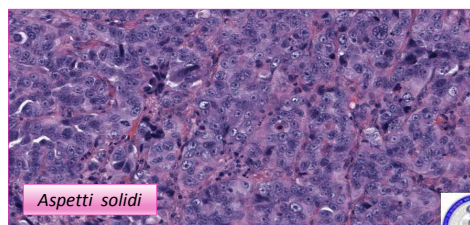
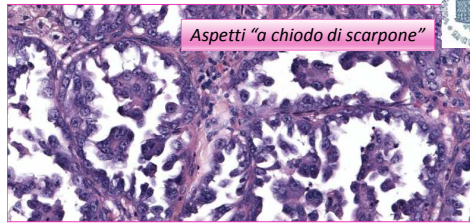
Altrabusi B et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol* (2005); 29: 1316-1321



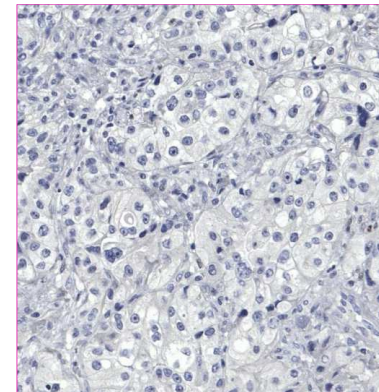
Prof. Fabrizio Zancopoli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



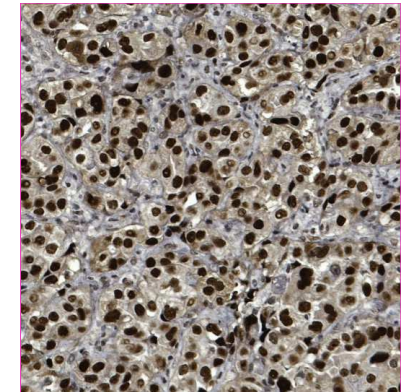
- Voluminoso carcinoma endometriale con infiltrazione del miometrio
- Cellule fortemente atipiche
- Diversi pattern architetturali



Prof. Fabrizio Zancopoli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Immunistoichimica: recettore estrogenico



Immunistoichimica: p53



Prof. Fabrizio Zancopoli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Stadiazione TNM (parametro T) e F.I.G.O.

TNM	F.I.G.O.	Descrizione
Tx	-	Tumore primitivo non valutabile
T0	-	Non evidenza di tumore primitivo
Tis	-	Carcinoma in situ
T1	I	Tumore confinato al corpo dell'utero
T1a	IA	Tumore limitato all'endometrio o che invade meno di metà del miometrio
T1b	IB	Tumore che invade metà o più del miometrio
T2	II	Tumore che invade lo stroma cervicale ma non si estende oltre l'utero
T3	III	Diffusione locale e/o regionale, come specificato di seguito e/o N1
T3a	IIIA	Tumore che invade la sierosa del corpo dell'utero o degli annessi (estensione diretta o metastasi)
T3b	IIIB	Coinvolgimento vaginale o parametrico (estensione diretta o metastasi)
N1	IIIC	Metastasi in linfonodi pelvici o para-aortici
T4	IVA	Tumore che invade la mucosa della vescica o dell'intestino
M1	IVB	Metastasi a distanza



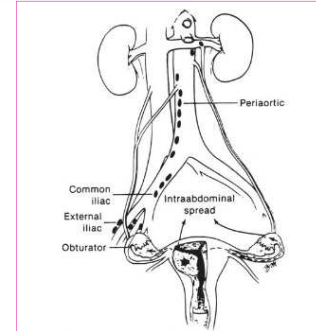
Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Stadiazione TNM (parametri N e M)

TNM	Descrizione
Nx	Status linfonodale non valutabile
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ai linfonodi regionali

TNM	Descrizione
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza (sono escluse le metastasi alla vagina, alla sierosa pelvica o agli annessi; sono comprese le metastasi nei linfonodi inguinali e in linfonodi intra-addominali diversi dai para-aortici o dai pelvici)



Stazioni linfonodali di drenaggio del carcinoma dell'endometrio

Stacey E Mills - Histology for Pathologists (2012); fourth edition



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Utero con carcinoma dell'endometrio infiltrante la cervice uterina



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma endometriale avanzato infiltrante il retto e la vescica



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma dell'endometrio - Trattamento

- La diagnosi su biopsia è di solito seguita dalla **chirurgia** a scopo **terapeutico e stadiativo**
 - **Isteroannessectomia bilaterale** e sampling/dissezione dei linfonodi pelvici e para-aortici
- Radioterapia** per tumori di tipo II o neoplasie che invadono più di metà del miometrio (Stadio 1b)
- La sola radioterapia può essere proposta nelle pazienti inoperabili
- Chemioterapia** per tumori di tipo II o malattia in stadio III o superiore



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Altre neoplasie dell'endometrio

- Noduli stromali benigni
- Sarcoma dello stroma endometriale
 - Di basso grado
 - Di alto grado
- Tumore Mülleriano misto (carcino-sarcoma)



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



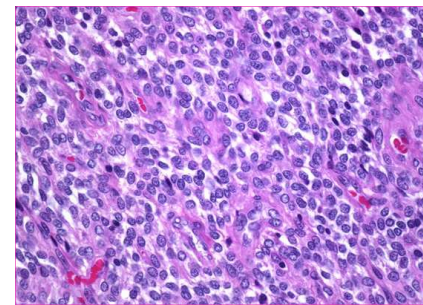
Noduli stromali

- Noduli ben circoscritti di tessuto stromale che si localizzano all'interno dell'endometrio
- Non invadono vasi ematici o linfatici né miometrio
- Prognosi eccellente (nessuna recidiva dopo asportazione completa)

<http://www.jpgo.org/2014/11/endometrial-stromal-nodule.html>



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

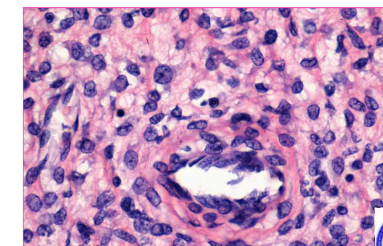


<http://www.webpathology.com>

- Le cellule stromali circondano piccoli vasi sottili che assomigliano alle arteriole spirali dell'endometrio

- Disposizione casuale (*non fascicolata*) di **piccole cellule uniformi** simili a quelle dello stroma citogeno normale

- Cellule rotonde, ovali o lievemente fusate
- Piccola taglia, citoplasma scarso, nuclei piccoli e uniformi



<http://www.jpgo.org/2014/11/endometrial-stromal-nodule.html>



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sarcoma dello stroma endometriale

• Può essere suddiviso in:

- Sarcoma di **basso grado**
- Sarcoma di **alto grado**

➤ Possibili recidive locali
➤ Rare metastasi (15%, di solito **tardive**)

➤ Frequenti recidive locali
➤ **Metastasi a distanza**
➤ **Cattiva prognosi** (sopravvivenza a 5 anni 50%)

➤ La distinzione si basa sulla **conta mitotica**

- **BASSO GRADO** < 10 mitosi /10 HPF (di solito <5)
- **ALTO GRADO** ≥ 10 mitosi / 10 HPF

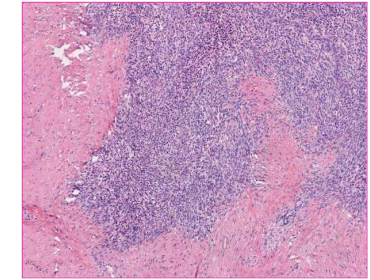


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sarcoma dello stroma endometriale Basso grado

- Assomiglia al nodulo stromale benigno
 - Di solito *poca atipia cellulare*
 - **Indice mitotico basso**
- Margini **infiltrativi** nei confronti del **miometrio**
- Possibile infiltrazione vascolare



Sarcoma di basso grado - Infiltrazione del miometrio

Anche detto "**miosi stromale endolinfatica**"

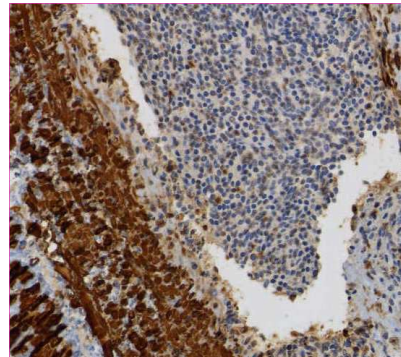
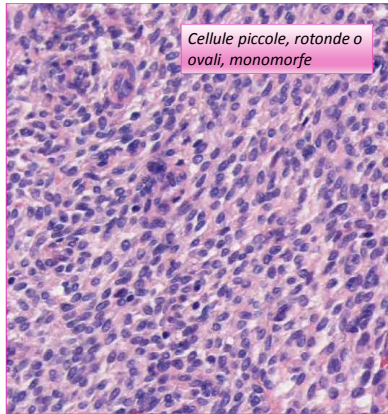
www.pathologyoutlines.com



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cellule piccole, rotonde o ovali, monomorfe



Immunistoichimica per actina muscolare liscia:
positiva nel miometrio, negativa nel sarcoma stromale

www.pathologyoutlines.com

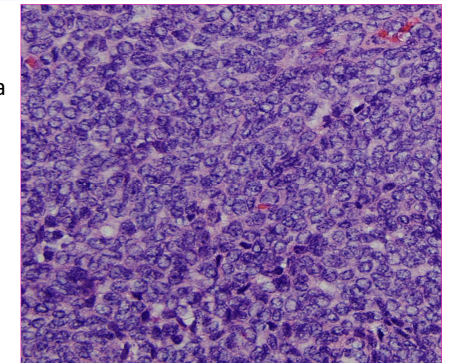


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



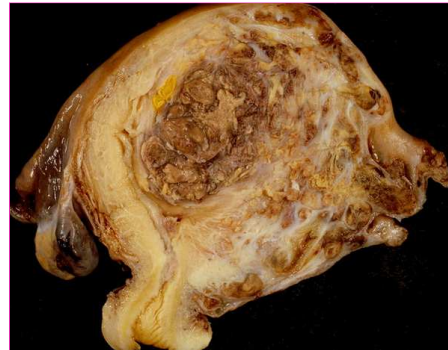
Sarcoma dello stroma endometriale Alto grado

- Mostra spesso **atipie citologiche marcate**, può essere di difficile distinzione da altre neoplasie stromali di alto grado (**leiomiosarcoma**)
- Frequenti focolai di emorragia e necrosi
- Infiltra l'utero e i suoi vasi, ha margini mal definiti
- Può dare **metastasi a distanza**



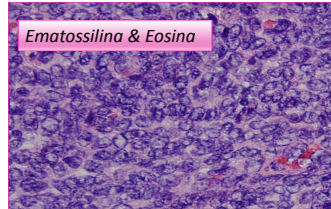
Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



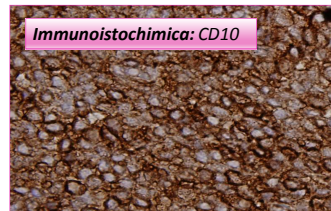


www.webpathology.com

Sarcoma di alto grado, aspetto macroscopico



Ematossilina & Eosina



Immunohistochimica: CD10



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Stadiazione dei sarcomi dello stroma endometriale

➤ Stadiazione TNM 7^{ma} ed – corrisponde alla stadiazione F.I.G.O.

TNM	F.I.G.O.	Descrizione
T1	I	Tumore limitato all'utero
T1a	IA	Tumore di dimensione massima non superiore a 5 cm
T1b	IB	Tumore di dimensione massima superiore a 5 cm
T2	II	Tumore che si estende oltre l'utero nella pelvi
T2a	IIA	Tumore che coinvolge gli annessi
T2b	IIB	Tumore che coinvolge altri tessuti pelvici
T3	III	Tumore che coinvolge tessuti addominali
T3a	IIIA	Una sede
T3b	IIIB	Più di una sede
T4	IVA	Tumore che invade la mucosa vescicale o rettale
M1	IVB	Metastasi a distanza

Lo stadio è il più importante fattore prognostico per i sarcomi di basso grado. La sopravvivenza a 5 anni per gli stadi I e II è del 90% contro un 50% per lo stadio III. I sarcomi di alto grado si presentano di solito a uno stadio più avanzato, hanno un maggior tasso di recidive e rispondono meno alle terapie adiuvanti.

Abeler VM et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* (2009); 54: 355-364

NB: i tumori simultanei del corpo dell'utero e dell'ovaio/della pelvi in associazione con endometriosi ovarica/pelvica devono essere classificati come tumori primitivi indipendenti



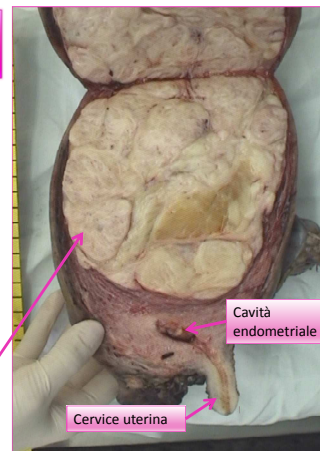
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Neoplasie del miometrio

- Leiomioma (*fibroma*)
- Leiomiosarcoma

➤ Voluminoso leiomioma del corpo uterino



Cavità endometriale

Cervice uterina



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomiomi

- Neoplasie **benigne** delle cellule muscolari lisce del miometrio
- Spesso indicati come “fibromi”
- **Estremamente frequenti**, presenti nel 75% delle donne in età riproduttiva
- Tendono a crescere durante la gravidanza
- Possibile **causa di infertilità**



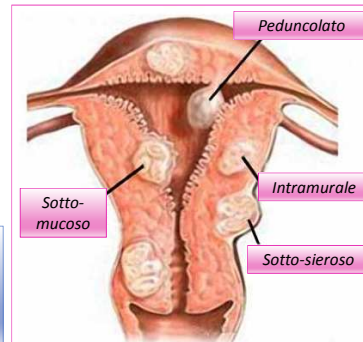
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomiomi - Localizzazione

- Pedunculati
- Intramurali
- Sottomucosi
- Sottosierosi

L'eventuale *sintomatologia* (sanguinamento, pollachiuria, stipsi, poliabortività) è strettamente legata alle **dimensioni** e alla **localizzazione** dei noduli



<http://www.pyroenergen.com/articles12/uterine-fibroids.htm>



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomiomi – Aspetto macroscopico

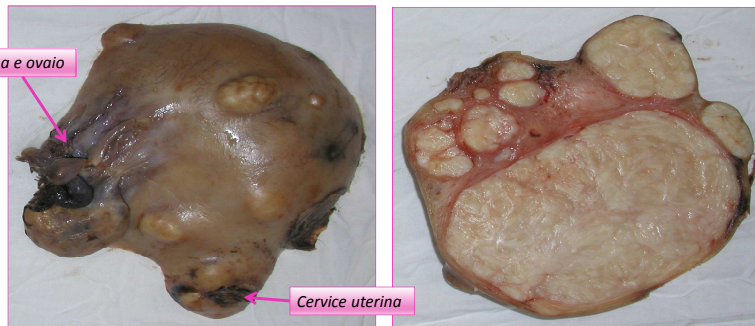
- Ben circoscritti, tondeggianti
- Consistenza duro-elastica
- Grigio biancastri
- Dimensioni variabili
- Caratteristico aspetto **fascicolato** al taglio



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tuba e ovaio



Cervice uterina

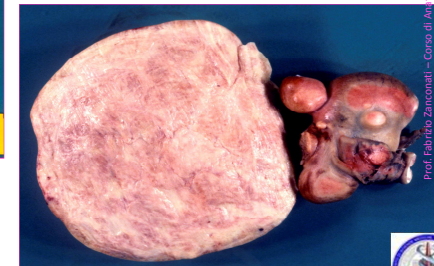
Utero con leiomiomi multipli intramurali e sottosierosi



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Voluminoso leiomioma sottosieroso

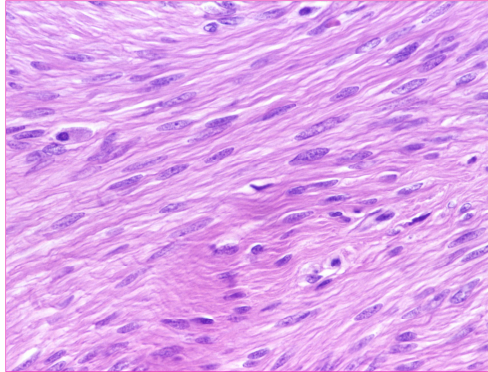


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomiomi – Aspetto istologico

- Fasci intrecciati di cellule muscolari lisce uniformi, con nucleo ovale e lunghi processi citoplasmatici bipolari
- Scarsissime figure mitotiche

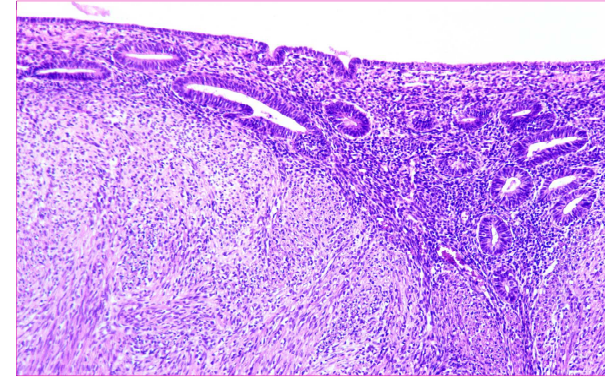


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



• Leiomioma sottomucoso del corpo uterino

➤ Compressione dell'endometrio soprastante



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

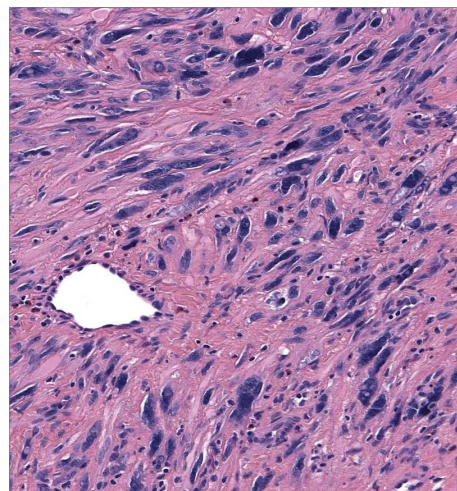


- Possibili caratteristiche "insolite"

- Atipia nucleare
- Cellule giganti
- Ipercellularità
- Possibili figure mitotiche

➤ Leiomioma "atipico"

La distinzione con il leiomiosarcoma è fatta primariamente sulla base dell'indice mitotico (>10 mitosi/10HPF)



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomiosarcoma

➤ Neoplasia maligna del muscolo liscio, di solito a morfologia fusocellulare, più raramente con caratteristiche epitelioidi o mixoidi

- Il più comune tra i sarcomi uterini
- 1-2% di tutti i tumori maligni dell'utero
- Incidenza 0,4/100.000 donne per anno
- Donne > 50 anni
- L'incidenza aumenta in donne in trattamento con tamoxifene

Harlow BL et al. The epidemiology of sarcomas of the uterus. J Natl Cancer Inst (1986); 76: 399-402



Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomyosarcoma – Aspetto macroscopico

- Tipicamente grosse dimensioni (solo il 25% è < 5 cm)
- Massa voluminosa, carnosa che invade la parete uterina.
- Massa polipoide
- Possibili aree necrotico-emorragiche

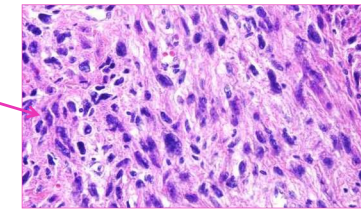
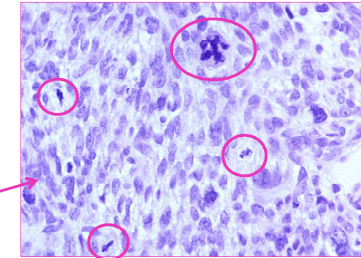


Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomyosarcomi – Aspetto istologico

- Forme molto ben differenziate (d.d. con leiomiomi, in tal caso è essenziale la valutazione dell'**indice mitotico**)
- Lesioni **anaplastiche** con severe **atipie citologiche**



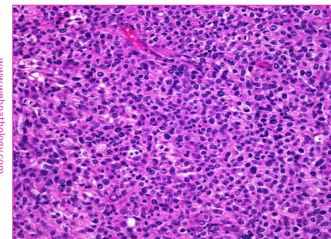
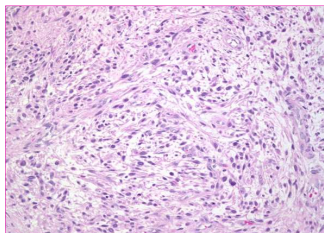
Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomyosarcoma – varianti

Leiomyosarcoma epitelioid

- Composto in parte o completamente da cellule rotonde o poligonali con citoplasma eosinofilo che crescono formando nidi o cordoni. Assomiglia morfologicamente a un carcinoma o al sarcoma dello stroma endometriale



Leiomyosarcoma mixoide

- Abbondante stroma mixoide, può avere aree ipocellulate e rare mitosi, caratteristiche che possono renderne difficile la diagnosi o l'identificazione su piccole biopsie

World Health Organization Classification of Tumours (2014)

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Leiomyosarcoma – decorso clinico

- Al momento della diagnosi, la maggioranza dei leiomyosarcomi è di grandi dimensioni e in stadio avanzato.
- Nonostante la combinazione di chirurgia, chemioterapia e radioterapia, la maggioranza dei leiomyosarcomi ha prognosi infausta.
- Il 50% delle metastasi ha sede polmonare.
- Sopravvivenza globale a 5 anni 20%

Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine (2012); 6th edition

Prof. Fabrizio Zancanelli – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinosarcoma (Tumore Mülleriano misto)

Definizione: Neoplasia maligna con una duplice componente:

- **Adenocarcinoma**
- **Sarcoma**

➤ Probabilmente entrambe le componenti originano dallo stessa cellula precursore. Questa ipotesi è suffragata dal fatto che le cellule del sarcoma contengono componenti epiteliali e viceversa.

- La prognosi è condizionata dal grado di differenziazione della componente non epiteliale
- Sopravvivenza globale a 5 anni 25%

Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine (2012); 6th edition



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinosarcoma – Aspetto macroscopico

- Aspetto carnoso
- Masse voluminose e polipoidi, talvolta protrudono attraverso il canale cervicale

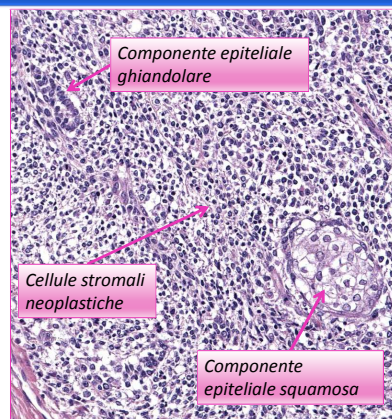


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinosarcoma – Aspetto istologico

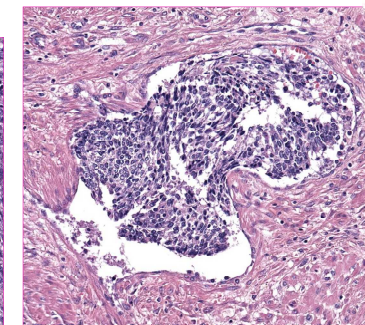
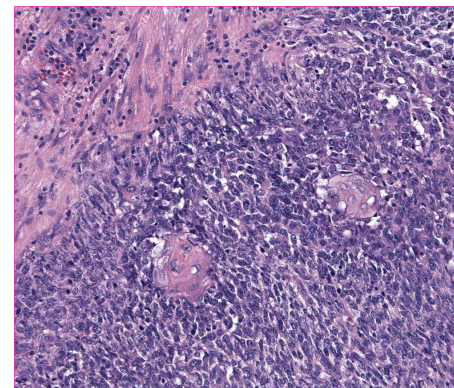
- Componente epiteliale neoplastica
- Componente sarcomatosa, che può differenziarsi anche verso linee cellulari non presenti nell'utero (es. muscolo striato, cartilagine, tessuto adiposo...)
- Talvolta le due componenti sono morfologicamente separate



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



➤ *Infiltrazione del miometrio*



➤ *Presenza di emboli vascolari neoplastici*



Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



