

Università' degli Studi di Pisa



Facolta' di Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia

Direttore Prof. Giuliano Giusti

Anno Accademico 2010-2011

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

“Diagnosi e stadiazione preoperatoria del carcinoma endometriale: la nostra esperienza”

RELATORE

Prof. Angiolo Gadducci

CANDIDATO

Dr.ssa Chiara Baldacci

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Gadducci, il Prof. Giusti e tutti coloro che hanno contribuito alla nostra formazione nei cinque anni di specializzazione.

Un grazie in particolare alla Dr.ssa Salerno per avermi dato l'opportunità di lavorare con lei e crescere professionalmente.

Alla Dr.ssa Perutelli, al Dr. Bonuccelli e a tutta la COGII: siete per me un esempio, mi avete insegnato tantissimo e non smetterò mai di esservi grata per questo.

Un ringraziamento speciale va alla Dr.ssa Fornari, già nota “Campatelli”, senza la quale questa tesi non sarebbe stata possibile: sei per me una grandissima maestra e se riesco a tenere una sonda in mano è tutto merito tuo!

Alla migliore compagna di viaggio che potessi desiderare, Silvia: turni interminabili, tante risate ma anche momenti duri... ci siamo fatte forza a vicenda e insieme ce l'abbiamo fatta!

A tutti i medici e specializzandi, infermiere, ostetriche, OSS e chi più ne ha più ne metta...ognuno di voi mi ha dato qualcosa...grazie

Un grazie di cuore va al mio Profs, maestro di vita e di “arte”, sempre accanto a me e dalla mia parte....

Per ultimi ma sempre primi nel mio cuore: la mia grandissima famiglia, nessuno escluso...tutto questo è solo grazie a voi e per voi.

A Luca...grazie per avere reso la mia vita meravigliosa e completa...

INDICE

1. RIASSUNTO

2. INTRODUZIONE

2.1 Epidemiologia del carcinoma endometriale

2.2 Patogenesi

2.3 Sintomatologia

2.4 Diagnosi

2.4.1 Screening

2.4.2 Iter diagnostico

2.5 Stadiazione

2.6 Isteroscopia e biopsai endometriale

2.7 Ecografia transvaginale

2.8 Metodiche di imaging a confronto: ecografia transvaginale vs. Tomografia computerizzata vs. Risonanza Magnetica Nucleare

2.9 Terapia

3. MATERIALI E METODI

4. RISULTATI

5. DISCUSSIONE

6. CONCLUSIONI

7. BIBLIOGRAFIA

8. TABELLE

RIASSUNTO

In Europa il carcinoma endometriale è la settima causa più comune di patologia maligna ed il quarto tumore per incidenza nella popolazione femminile, dopo il carcinoma della mammella, del colon-retto e del polmone, del corpo uterino, dello stomaco e dell'ovaio. L'iter diagnostico nella patologia maligna endometriale dovrebbe portare non solo alla diagnosi ma ad una stadiazione preoperatoria quanto più possibile precisa per poter modulare l'approccio chirurgico e/o terapeutico. Varie metodiche di imaging vengono attualmente utilizzate a questo scopo. L'ecografia transvaginale è l'approccio ottimale per lo studio dell'utero e in particolare per la cervice, l'endometrio, la zona di giunzione endometrio-miometrio, il miometrio e la sierosa periuterina, nonché per lo studio degli annessi e della pelvi in generale.

La Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica sono tecniche di imaging largamente utilizzate per lo studio delle patologie tumorali, incluse quelle ginecologiche.

Il vantaggio di queste tecniche rispetto all'ecografia transvaginale è la possibilità di valutare lo stato linfonodale e degli organi a distanza dalla pelvi.

Il nostro è stato uno studio retrospettivo su 74 pazienti sottoposte ad intervento chirurgico presso la nostra struttura per adenocarcinoma endometriale o iperplasia atipica dell'endometrio, in seguito a diagnosi istologica ottenuta da biopsia endometriale o revisione della cavità uterina. Scopo dello studio è stato la valutazione dell'affidabilità della nostra stadiazione preoperatoria delle pazienti, ottenuta mediante esami clinico-strumentali e di imaging (ecografia trans-vaginale, risonanza magnetica, tomografia computerizzata). I nostri risultati si allineano con quelli presenti in letteratura e mostrano una buona sensibilità e un'ottima specificità della tecnica ecografica, paragonabile a quella della MR.

2. INTRODUZIONE

2.1 Epidemiologia del carcinoma endometriale

Il carcinoma endometriale è la principale causa di morbidità e mortalità per la popolazione femminile, con circa 200 000 casi diagnosticati ogni anno (1).

Il carcinoma endometriale è il tumore del sistema riproduttivo femminile più comune negli Stati Uniti, con circa 50000 nuovi casi nel 2011 (2).

In Europa il carcinoma endometriale e' la settima causa più comune di patologia maligna ed il quarto tumore per incidenza nella popolazione femminile, dopo il carcinoma della mammella, del colon-retto e del polmone, del corpo uterino, dello stomaco e dell'ovaio. (3;5-6)

Se ne riscontrano circa 4000 casi/anno, risulta in aumento nei Paesi industrializzati, mentre è molto raro nei Paesi in via di sviluppo (dove è più comune il carcinoma della cervice da infezione da HPV).

Ha la maggior incidenza attorno ai 60-64 anni: l'età media di picco massimo è 61 anni; è raro prima dei 40 anni (3-5%), con meno del 10% di casi in pre-menopausa.

La forma tumorale si raggiunge dopo differenti stadi che passano per l'iperplasia complessa fino ad una iperplasia atipica, fortemente predisponente alla trasformazione tumorale.

Quando viene identificata tale forma di iperplasia, al momento dell'exeresi uterina si riscontra in un 10-15% dei casi già un carcinoma endometriale. Tale percentuale è influenzata dal tipo di esame diagnostico utilizzato (biopsia mirata o raschiamento diagnostico).

L'iperplasia lieve dell'endometrio non necessariamente evolve nel carcinoma, ma è una lesione a se' stante, comune nei casi di eccesso estrogenico da deficit progestinico per anovularietà o nel periodo peri-menopausale. È quindi evidente che una paziente con una iperplasia semplice o complessa tipica si potrà trattare clinicamente per tentare un recupero, mentre l'iperplasia atipica richiede praticamente sempre un trattamento chirurgico di

isterectomia; l'unico caso in cui un'iperplasia atipica può essere trattata clinicamente è quando si verifica in una donna giovane che desidera conservare l'utero. In tal caso è comunque necessario un follow up serrato, con esami istologici e isteroscopici frequenti, per valutare la risposta alla terapia estro-progestinica (più raramente induzione di menopausa iatrogena). Anche il carcinoma endometriale può manifestarsi in una donna giovane, in età pre-menopausale.

Sono state descritte due varianti anatomo-cliniche di questa neoplasia. L'adenocarcinoma di Tipo I, prevalentemente di tipo endometriode, rappresenta circa l'80% di tutti gli adenocarcinomi endometriali. È estrogeno-dipendente, è presente prevalentemente in donne in menopausa o perimenopausa, insorge frequentemente su un'iperplasia endometriale e spesso ha recettori per estrogeni e progesterone. Ha una prognosi generalmente favorevole e si presenta molto spesso negli stadi iniziali.

L'adenocarcinoma Tipo II rappresenta il 20% di tutti gli adenocarcinomi endometriali, comprende gli istotipi sieroso-papillifero, a cellule chiare, indifferenziato e l'adenosquamoso, non è estrogeno-dipendente, insorge su un endometrio atrofico, può spesso associarsi ad una lesione superficiale dell'endometrio detta "carcinoma endometriale intraepiteliale". Colpisce soggetti più anziani, ha un'aggressività biologica elevata ed una prognosi sfavorevole. Si presentano con grado di differenziazione G2-G3 e ad uno stadio generalmente più avanzato. Hanno la tendenza a dare recidive a distanza piuttosto che locali (3-5).

Esistono tre gradi di differenziazione tumorale: il G1 o ben differenziato con componente solida non squamosa <5%. Il grado G2 o moderatamente differenziato con componente solida non squamosa tra 6% e 50% e il G3 o scarsamente differenziato con componente solida non squamosa >50%.

2.2 Patogenesi

Il carcinoma endometriale colpisce più frequentemente le donne in postmenopausa. Il più importante fattore di rischio è l'esposizione agli estrogeni non bilanciata. Studi caso-controllo hanno suggerito che il rischio per le donne che utilizzano estrogeni da soli è da due a dieci volte superiore rispetto alle donne che non ne fanno uso. (3)

I fattori di rischio comprendono il menarca precoce, la menopausa tardiva, la nulliparità, le disfunzioni ovariche con prevalenza estrogenica (quali la sindrome dell'ovaio policistico e stati di anovulatorietà), il diabete, l'ipertensione, l'obesità, la terapia estrogenica sostitutiva non bilanciata e l'utilizzo del tamoxifene. Viceversa i contraccettivi orali riducono il rischio di questa neoplasia di circa il 40% per un uso di 1-2 anni e del 60% per un uso di almeno 10 anni. (4)

Come risultato di una produzione di estrone da parte del tessuto adiposo, l'obesità è un importante fattore di rischio. Risultati di una meta-analisi mostrano che il carcinoma endometriale è uno dei carcinomi che più fortemente si associano ad obesità. (3)

Vari studi hanno dimostrato infine come le pazienti in terapia con Tamoxifene siano ad aumentato rischio di carcinoma endometriale, a causa degli effetti estrogenici che questa molecola esercita a carico dell'endometrio (9-11). Il rischio aumenta con la durata del trattamento risultando circa doppio dopo 1-2 anni e circa quattro volte superiore dopo 5 anni di trattamento. (10)

2.3 Sintomatologia

Il sintomo che più frequentemente si associa al carcinoma endometriale e che porta la paziente ad eseguire accertamenti, è la perdita ematica di vario tipo ed entità in pazienti in postmenopausa o la perdita ematica anomala in pazienti in premenopausa.

Le perdite ematiche possono presentarsi come perdite rosse similmestruali, a volte come

perdita emorragica ma molto spesso come perdite liquide rosate, le cosiddette perdite “a lavatura di carne”.

Altri sintomi possono essere la presenza di leucoxantorrea dovuta a fenomeni di congestione che si associano al tumore e talora a fatti di necrosi e colliquativi che si verificano nelle vegetazioni neoplastiche. A volte si tratta di perdite bianco giallastre maleodoranti.

Tardivamente può comparire anche dolore, legato al coinvolgimento di organi pelvici e/o addominali da parte della patologia tumorale. In fase più precoce tuttavia si può avere una lieve sintomatologia dolorosa dovuta alla distensione dell'utero provocata dal proliferare delle vegetazioni tumorali e dalle contrazioni uterine conseguenti a questa distensione.

2.4 Diagnosi

2.4.1 Screening

Non ci sono molte esperienze di screening del carcinoma endometriale probabilmente per il fatto che la patologia, pur frequente, ha una bassa letalità e generalmente è precocemente sintomatica presentandosi con stitlicidio ematico in Stadio I.

Tentativi di screening su popolazione non selezionata mediante citologia vaginale o endometriale non hanno dato risultati accettabili in passato, soprattutto per la bassa sensibilità.

Per avere un esame citologico valido predittivo della situazione endometriale, il prelievo vaginale esocervicale ed endocervicale non si è rivelato sufficiente. E' stata dimostrata infatti una percentuale di falsi negativi di circa il 40-50% in quanto le cellule esfoliate, avendo subito l'azione dell'ambiente vaginale e/o avendo impiegato alcuni giorni per giungere a livello della cervice, presentano alterazioni per cui perdono le caratteristiche che permettono di distinguere la cellula normale da quella neoplastica.

Analogo destino ha avuto l'ipotesi di uno screening mediante ecografia trans-vaginale su popolazione sana asintomatica.

La prevalenza di ispessimento endometriale asintomatico in donne in postmenopausa, perlopiù legato alla presenza di polipi endometriali benigni, è elevata e approssimativamente con un range dal 10% al 17%. Il rischio di malignità di questi polipi è bassa, approssimativamente dello 0.1%. L'incidenza di complicanze derivanti da un intervento operativo in queste pazienti in postmenopausa non è insignificante, attestandosi intorno al 1.3%-3.6% (48). Questo non giustifica quindi l'intervento in queste pazienti, in assenza di alcuna motivazione di alto rischio.

Non ci sono studi prospettici che abbiano validato quale sia il significato di un'eco endometriale ispessito riscontrato occasionalmente in pazienti sane asintomatiche. La pratica abituale che prevede che queste pazienti siano comunque sottoposte a biopsia endometriale non è fondata su alcuna evidenza scientifica (47).

L'ipotesi di uno screening per il carcinoma endometriale si è recentemente riaffacciata alla ribalta perché sono stati identificati gruppi a rischio elevato di malattia tra i soggetti trattati per carcinoma mammario e in trattamento con tamoxifene (10). Il rischio in questi soggetti è aumentato di circa 4-5 volte: il test di screening proposto è stato l'ecografia trans-vaginale, ma in considerazione della estrema variabilità dei quadri ecografici nelle pazienti in terapia con tamoxifene, lo screening anche in queste pazienti non è raccomandato. (11)

L'ipotesi di screening per carcinoma endometriale di soggetti post-menopausali asintomatici appare altrettanto poco percorribile: anche se in postmenopausa la rima è il più delle volte atrofica, il cut-off di normalità si pone abitualmente a 4 mm. Con questo limite, che comunque risulta assai poco specifico e comporterebbe l'approfondimento invasivo di un eccesso di soggetti sani, la sensibilità per carcinoma non è molto elevata. In base a tale evidenza non esiste al momento alcuna ragione di raccomandare lo screening di popolazione per il carcinoma endometriale con qualsivoglia test di screening (4).

2.4.2 Iter diagnostico

L' iter diagnostico nella patologia maligna endometriale dovrebbe portare non solo alla diagnosi ma ad una stadiazione preoperatoria quanto più possibile precisa per poter modulare l'approccio chirurgico e/o terapeutico.

La paziente giunge alla nostra attenzione a seguito di accertamenti effettuati per una perdita ematica vaginale. La perdita ematica in postmenopausa è stata definita come qualsiasi episodio di sanguinamento vaginale in una donna che non fa uso di terapia ormonale sostitutiva o un sanguinamento anomalo in una donna in corso di terapia ormonale sostitutiva (Davidson & Dubinsky, 2003).

Ci sono molteplici patologie endometriali benigne tra cui i fibromi, i polipi e l'iperplasia che si possono manifestare con una perdita ematica in postmenopausa.

Nel periodo postmenopausale quando i livelli estrogenici sono considerevolmente bassi, la semplice atrofia dell'endometrio può determinare sanguinamento perchè i vasi sanguigni dell'adiacente miometrio diventano esposti (Davidson & Dubinsky, 2003).

Il sanguinamento in postmenopausa è un'evenienza seria e non infrequente che obbliga una valutazione ginecologica (24). In passato si diceva che il sanguinamento in postmenopausa fosse segno di carcinoma endometriale fino a prova contraria. In realtà gli studi indicano che l'incidenza di patologia maligna in queste pazienti oscilla dall'1 al 14%, nei restanti casi la perdita è legata a condizioni di benignità (25).

L'iter diagnostico in una donna fertile con perdite ematiche anomale o in una donna in postmenopausa con perdita ematica prevede come primo step l'esecuzione di un'ecografia trans-vaginale e successivamente di un'isteroscopia con biopsia endometriale mirata, raramente viene eseguita una revisione della cavità a scopo diagnostico.

Fondamentale è avere una diagnosi istologica preoperatoria. L' esame istologico per essere

completo deve specificare l'istotipo (endometrioide o Tipo I, non-endometrioide o Tipo II) e il grado istologico. (21)

Per quanto riguarda il work-up preoperatorio, deve essere eseguita un'accurata visita ginecologica per la valutazione delle dimensioni e della mobilità dell'utero e dello stato dei parametri.

La paziente deve eseguire una Rx torace ed eventualmente un'ecografia addomino-pelvica per escludere i rari casi di pazienti con evidenza clinica di diffusione a distanza (Stadio IV clinico).

Gli esami strumentali come l'ecografia pelvica transvaginale, la TC e/o la RMN possono essere utilizzate per valutare l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale, lo stato linfonodale e l'eventuale presenza di malattia peritoneale ed epatica. (15,17)

La RMN e l'ecografia trans-vaginale si sono dimostrate più affidabili della TC soprattutto per quanto riguarda la valutazione dell'infiltrazione miometriale. (16,18,20)

Ulteriori indagini (cistoscopia, colonscopia, ecc.) sono eseguite su indicazione clinica.

Deve essere considerata la presenza di comorbidità, frequente in queste donne, fonte di importante rischio operatorio fino all'inoperabilità: obesità, cardiopatie, ipertensione, pregressi fatti tromboembolici, complicanze diabetiche.

2.5 Stadiazione

La stadiazione FIGO stratifica il rischio legato alla malattia in funzione della sua diffusione, e come altre stadiazioni oltre ad indirizzare la terapia dovrebbe permettere di confrontare i trattamenti tra gruppi omogenei di pazienti.

L'edizione del 1988 è stata recentemente aggiornata e modificata nel 2009 (tab. 1) (8).

Con la versione del 1988 veniva trasformata la stadiazione dell'adenocarcinoma

dell'endometrio da clinica ad anatomo-patologica post-chirurgica, in conseguenza della scarsa accuratezza della prima. Attraverso la valutazione istologica definitiva vengono stabiliti con accuratezza i fattori prognostici che guideranno l'eventuale trattamento post-chirurgico (grading istologico, infiltrazione miometriale, infiltrazione spazi linfo-vascolari, interessamento linfonodale, diffusione extrauterina della malattia).

Negli anni successivi sono apparse numerose critiche a questa stadiazione che hanno portato a formulare quattro fondamentali modifiche e alla versione aggiornata del 2009 (8).

E' infatti emerso come le categorie prognostiche potessero essere semplificate negli stadi iniziali, poiché la sopravvivenza tra pazienti con malattia con invasione solo dello stroma endometriale (IA 1988) o della prima metà del miometrio (IB 1988) era sovrapponibile. I due sottostadi sono stati quindi accorpati in uno unico (IA 2009).

Al secondo stadio è apparso come l'evento prognostico sfavorevole non fosse l'estensione superficiale alle pseudoghiandole endocervicali (IIA 1988) ma fosse l'infiltrazione dello stroma della cervice (IIB 1988), lo stadio II è quindi attualmente unico e prevede la diffusione della malattia allo stroma cervicale (8,21).

Al terzo stadio è apparso come la presenza isolata di washing positivo in assenza di interessamento extrauterino di malattia non fosse di per se' un indice di peggioramento della prognosi e attualmente è un dato che viene raccolto ma che non cambia lo stadio (8).

Per stratificare meglio il rischio rappresentato dalle metastasi linfonodali regionali, è stato deciso di differenziare la stadiazione in funzione della positività dei linfonodi pelvici o dei linfonodi lombo aortici suddividendo il IIIC del 1988 in IIIC1 (Linfonodi pelvici positivi) e IIIC2 (linfonodi lombo aortici positivi, indipendentemente dai pelvici) (8).

Le pazienti con carcinoma endometriale devono essere sottoposte a terapia primaria chirurgica, ad eccezione di quelle che presentano alla valutazione iniziale una diffusione

istologicamente confermata alla vescica e/o al retto (Stadio IV) o presentano metastasi a distanza, ad esempio lesioni polmonari (21).

In un numero piccolo di casi, le pazienti con carcinoma endometriale non possono essere sottoposte a trattamento chirurgico neppure per via vaginale per l'età o le scadenti condizioni generali, e vengono quindi indirizzate ad un trattamento radiante con intento radicale o palliativo. In questi casi la malattia dovrebbe essere stadiata clinicamente secondo la classificazione FIGO 1971.

2.6 Isteroscopia e biopsia endometriale

L'isteroscopia è una tecnica endoscopica diagnostico-terapeutica, che permette di visualizzare direttamente la vagina, il collo dell'utero, il canale cervicale, la cavità uterina e gli orifici tubarici.

In donne asintomatiche la ricerca di carcinoma endometriale non ha dimostrato essere una procedura con buon rapporto costo/beneficio.

In pazienti anche sintomatiche, se lo spessore dell'endometrio è inferiore a 4 millimetri il rischio di lesioni iperplastiche o neoplastiche è molto basso e l'ACOG non prevede l'esecuzione di biopsia endometriale in questi casi.

Tuttavia altri ritengono che nelle pazienti sintomatiche in postmenopausa l'esame ecografico non possa sostituire l'isteroscopia poiché vi è la possibilità che si tratti di un carcinoma endometriale di Tipo II, che tipicamente insorge su un endometrio atrofico. Per questo in pazienti sintomatiche è comunque comunemente consigliata l'esecuzione di isteroscopia diagnostica con biopsia endometriale mirata o l'esecuzione di raschiamento diagnostico della cavità uterina.

L'isteroscopia dovrebbe essere considerata come secondo step nello studio della paziente sintomatica, dopo l'esecuzione di una ecografia transvaginale.

L'isteroscopia ha dimostrato essere una tecnica molto affidabile nell'identificazione di lesioni benigne, come polipi endometriali e miomi sottomucosi, ma dimostra una scarsa validità nell'escludere la presenza di iperplasia endometriale e carcinoma endometriale nelle pazienti che si sottopongono all'esame per sanguinamento in postmenopausa e ispessimento endometriale.(35)

Inoltre la sola diagnosi visiva isteroscopica ha dimostrato di avere un tasso elevato di falsi negativi, è quindi necessario accompagnare all'isteroscopia l'esecuzione di una biopsia mirata (36).

Molti ginecologi ritengono che l'esecuzione della biopsia endometriale sia il primo step nella valutazione di un sanguinamento in postmenopausa. In realtà la negatività del risultato non assicura che non sia presente una patologia maligna endometriale e questo perchè, come dimostrato in molti studi, il carcinoma endometriale è spesso focale e non globale. Di conseguenza eseguire un prelievo biotico alla cieca non assicura di prelevare un campione della lesione.

2.7 Ecografia trans-vaginale

Lo studio ecografico dell'endometrio permette di identificare le condizioni benigne che possono aver determinato la perdita ematica, cosa difficilmente ottenibile con la sola biopsia alla cieca. Anche per questo motivo l'ecografia trans-vaginale dovrebbe essere considerata un approccio di prima linea nello studio della paziente con perdita ematica in postmenopausa (24).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists nel 2009 ha suggerito che nelle pazienti con perdita ematica vaginale in postmenopausa, il riscontro ecografico di una linea endometriale sottile e regolare e di spessore inferiore o uguale a 4 mm permetta di evitare l'esecuzione di biopsia endometriale per il valore predittivo negativo estremamente alto che ha

il riscontro di un'eco endometriale sottile e regolare, quando adeguatamente visualizzato (25).

Ci sono alcune condizioni che possono determinare difficoltà o impossibilità nella valutazione dello spessore endometriale, come precedente chirurgia, obesità importante, miomi o adenomiosi, utero in posizione assiale intermedia. In questi casi dovrebbe essere considerata la possibilità di eseguire una sono-isterografia, ovvero l'esecuzione di ecografia trans-vaginale iniettando in cavità endometriale una soluzione salina che distenda la cavità e ne permetta una corretta visualizzazione (25-29). Questa metodica permette inoltre di definire in modo più preciso se l'ispessimento endometriale visualizzato ecograficamente è diffuso o focale, regolare o irregolare e permette di riconoscere patologie benigne come polipi endometriali o miomi che potrebbero essere la causa del sanguinamento.

Altra condizione che può determinare quadri ecografici di difficile interpretazione è la terapia con Tamoxifene (10). Le esperienze di screening hanno dimostrato molto chiaramente che i soggetti in trattamento con tamoxifene manifestano molto spesso un apparente ispessimento sospetto della rima endometriale e spesso con aspetti di disomogeneità del tutto suggestivi di carcinoma endometriale. La verifica a tappeto di questi quadri mediante revisioni di cavità o isterectomia ha dimostrato che nella stragrande maggioranza si tratta in realtà di quadri atrofici, con un ispessimento e ipertrofia delle ghiandole del connettivo subendometriale, assolutamente privo di significato patologico, che peraltro simula all'ecografia quadri decisamente sospetti di tipo neoplastico. In definitiva il tamoxifene induce quadri ecografici che, in mano di operatori poco esperti, possono essere interpretati nel modo sbagliato con un alto tasso di falsi positivi e un conseguente elevato numero di accertamenti invasivi inutili (12-13).

Il Tamoxifene può determinare un ampio spettro di anomalie uterine incluse patologie benigne come polipi endometriali, atrofia cistica, iperplasia endometriale, adenomiosi, come anche carcinoma endometriale e sarcoma uterino.

Ecograficamente le pazienti in terapia con tamoxifene presentano molto frequentemente un endometrio ispessito. Il pattern ecografico più comune riscontrato nelle pazienti con Tamoxifene è di endometrio ispessito con aree cistiche definito pattern “Swiss cheese” (12). Questo aspetto ecografico è però comune a più condizioni endometriali sia benigne che maligne. Risulta quindi fondamentale, in caso di aspetto ecografico dubbio, l'utilizzo di istero-sonografia che permette di differenziare i polipi endometriali da quadri di atrofia cistica, tipici in queste pazienti (13-14).

Il ruolo dell'ecografia pelvica transvaginale nella diagnosi di carcinoma endometriale è di sempre maggior rilievo (18).

L'ecografia trans-vaginale permette una valutazione accurata della rima endometriale, e può evidenziare segni sospetti per la presenza di un carcinoma, quali l'aumento di spessore, la perdita di ecogenicità e la vacuolizzazione dell'endometrio, o la scomparsa dell'alone peri-endometriale.

Lo spessore endometriale superiore a 4 mm è uno dei valori predittivi più importanti nel definire il rischio di carcinoma endometriale di una paziente in postmenopausa con sanguinamento anomalo (49). La variabile ecografica più importante, associata allo spessore, sembra essere la presenza di ecogenicità eterogenea nello spessore endometriale. Il confine endometrio-miometriale irregolare si è dimostrato essere associato a molti casi di carcinoma endometriale, ma rispetto agli altri aspetti considerati in precedenza, sembra avere una predittività minore di patologia endometriale. Il confine endometrio-miometriale interrotto o sfumato si associa infatti anche a patologie del tutto benigne, come l'adenomiosi (49).

La presenza di branche irregolari dei vasi ematici endometriali aumentano il rischio di malignità di circa 11 volte. La presenza di aree con vasi ematici densamente affollati e la presenza di vasi a decorso irregolare nello spessore dell'endometrio o a livello del confine endometrio-miometriale aumenta il rischio di patologia maligna di circa 4 volte (49).

Il problema della valutazione delle immagini ecografiche e della loro interpretazione è legata alla soggettività, e dipendono strettamente dall'esperienza dell'ecografista.

L'ecografia transvaginale sta assumendo un ruolo sempre più centrale anche nella stadiazione preoperatoria del carcinoma endometriale permettendo di definire l'estensione locale della malattia, in particolare il grado di infiltrazione miometriale, il coinvolgimento dello stroma cervicale, che sappiamo essere un fattore prognostico determinante, nonché l'eventuale presenza di lesioni ovariche secondarie (18).

L'ecografia transvaginale è una tecnica operatore-dipendente ed è quindi fondamentale che, per la diagnosi e la valutazione dell'estensione della patologia endometriale, venga eseguita da operatore esperto e dedicato (22).

Tutte le pazienti ginecologiche oncologiche dovrebbero essere esaminate sistematicamente e con attenzione usando la sonda endocavitaria, per via trans-vaginale o trans-rettale, e con sonda trans-addominale per la valutazione di eventuale diffusione della patologia tumorale in cavità addominale (22).

L'ecografia transvaginale è l'approccio ottimale per lo studio dell'utero e in particolare per la cervice, l'endometrio, la zona di giunzione endometrio-miometrio, il miometrio e la sierosa periuterina, nonché per lo studio degli annessi e della pelvi in generale.

Per lo studio del carcinoma endometriale l'ecografia trans-vaginale nei piani sagittali e trasversali è la metodica di scelta (22).

Idealmente lo spessore di invasione tumorale dovrebbe essere misurato a partire dall'interfaccia endometrio-miometrio alla punta più profonda dell'estensione tumorale nello spessore del miometrio e dovrebbe essere messo in relazione allo spessore del miometrio normale.

In alcuni casi però il miometrio normale non è accessibile a causa del coinvolgimento da parte

del tumore o per la pressione della massa tumorale che può determinare assottigliamento della parete miometriale normale. La tecnica più precisa per la misurazione dell'infiltrazione miometriale è determinare il rapporto tra lo spessore tumorale massimo (d1) e il diametro antero-posteriore dell'utero in scansione sagittale (d2). L'invasione di meno della metà del miometrio si definisce quando il rapporto tra d1 e d2 è inferiore al 50%. L'invasione è uguale o maggiore alla metà del miometrio quando questo rapporto è uguale o superiore al 50%. (18,22)

Questo approccio sembra essere meno operatore-dipendente, anche se l'estensione dell'invasione miometriale potrebbe essere sovrastimata in caso di grandi tumori esofitici polipoidi con miometrio intatto ma assottigliato perchè compresso dalla massa tumorale. Entrambe le tecniche hanno comunque un'accuratezza superiore all'80%. (17,18,22,23)

Utile per la miglior definizione dei margini del tessuto tumorale può essere l'utilizzo del doppler che, all'interno dell'area tumorale, dimostrerà un'anomala vascolarizzazione, come descritto precedentemente (22).

L'ecografia pelvica è inoltre in grado di determinare il coinvolgimento dello stroma cervicale (28) e di stabilire l'eventuale presenza di lesioni secondarie a livello pelvico, risultando essere una metodica ottimale per la stadiazione locale di questa patologia.

Al fine di escludere il coinvolgimento dello stroma cervicale da parte del tumore, è importante visualizzare il livello di entrata dell'arteria uterina nella parete dell'utero su un piano sagittale. Questo livello corrisponde approssimativamente all'orifizio uterino interno. In caso che la massa tumorale protruda all'interno del canale senza coinvolgere lo stroma, applicando una leggera pressione con la sonda si può assistere all'effetto di scivolamento della massa attraverso il canale. (18,22).

2.8 Metodiche di imaging a confronto: ecografia trans-vaginale vs. Tomografia Computerizzata (TC) vs. Risonanza Magnetica Nucleare (RM)

La Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica sono tecniche di imaging largamente utilizzate per lo studio delle patologie tumorali, incluse quelle ginecologiche.

Il vantaggio di queste tecniche rispetto all'ecografia transvaginale è la possibilità di valutare lo stato linfonodale e degli organi a distanza dalla pelvi.

La risonanza magnetica riveste un ruolo importante però anche nella stadiazione locale del carcinoma endometriale e la sua accuratezza diagnostica è stata confrontata con quella dell'ecografia in molti studi.

Un recente studio prospettico ha valutato l'efficacia dell'ecografia trans-vaginale e della risonanza magnetica nella stadiazione del carcinoma endometriale in 74 pazienti. Entrambe le metodiche di esame erano effettuate sempre dallo stesso operatore esperto.

I risultati hanno dimostrato una sensibilità del 84% e una specificità del 83% dell'ecografia nel determinare la percentuale di invasione miometriale. Simili risultati (84% e 81%) sono stati ottenuti con la risonanza magnetica dimostrando come l'ecografia trans-vaginale, in mani esperte possa essere una metodica altrettanto valida ma con costi decisamente inferiori e migliore riproducibilità.

Inoltre l'ecografia dimostrava avere una sensibilità e una specificità maggiori nel determinare il coinvolgimento dello stroma cervicale (93% e 92% rispetto ai 79% e 87% della risonanza magnetica) (18). Questo è probabilmente dovuto al fatto che l'ecografia ha il vantaggio di essere un esame real-time e in movimento e che permette di comprimere e muovere gli organi oggetto di studio durante l'esecuzione dell'esame.

Un altro studio del 2010 con l'obiettivo di confrontare l'affidabilità diagnostica dell'ecografia trans-vaginale (TVS), della risonanza magnetica (RM) e dell'esame istologico estemporaneo

riguardo al coinvolgimento cervicale del carcinoma endometriale in 64 pazienti ha dato risultati diversi. L'accuratezza diagnostica della TVS, della RM e dell'esame estemporaneo è risultata rispettivamente del 90.6%, 92.2% e 95.5%. Non c'erano differenze statistiche tra le due metodiche nella performance diagnostica globale riguardo al coinvolgimento cervicale.

Una review del 2011 ha valutato e ha messo a confronto l'efficacia delle tecniche comunemente utilizzate nella stadiazione preoperatoria delle pazienti affette da carcinoma endometriale, tra cui l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

E' risultato come l'ecografia pelvica svolga un ruolo principe nel determinare e caratterizzare la patologia endometriale ed eventualmente il coinvolgimento annessiale. La TC è risultata la tecnica migliore per la stadiazione globale e per identificare eventuali ricorrenze di malattia. Infine la RM è caratterizzata da una migliore risoluzione dell'immagine e in una migliore specificità (15).

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono state ampiamente utilizzate per stabilire il coinvolgimento linfonodale nelle pazienti con patologie maligne, inclusa la patologia endometriale.

L'identificazione di linfonodi metastatici in entrambe le metodiche è basata sulla misurazione delle dimensioni linfonodali, il criterio più ampiamente accettato per la diagnosi di coinvolgimento linfonodale è la presenza di un diametro dell'asse corto maggiore di 8-10 mm. Comunque queste tecniche di imaging hanno dimostrato avere una bassa sensibilità: il range di sensibilità di diagnosi di metastasi linfonodali nel carcinoma endometriale è risultato tra il 27% e il 66%, mentre la specificità tra il 73% e il 99% (41).

Una review del 2012 pubblicata dal Royal College of Radiologists ha evidenziato come la risonanza magnetica abbia in media un'accuratezza del 82% nel determinare la percentuale di

invasione miometriale e del 94% per il coinvolgimento linfonodale (42).

Recentemente varie modalità di imaging funzionale sono state utilizzate per stabilire lo stato linfonodale in pazienti affette da patologie tumorali. Queste modalità comprendono la risonanza magnetica con ossido ferroso supermagnetico ultrapiccolo (USPIO) e la tomografia ad emissione di positroni associata alla tomografia computerizzata utilizzando il 18F-fluorodesossiglucosio (18 FDG PET/TC).

Uno studio del 2009 ha valutato l'accuratezza di questa metodica nella detezione dei linfonodi metastatici nelle pazienti con carcinoma endometriale precoce ma ad alto rischio di metastasi linfonodali. E' stato evidenziato che la 18F-FDG PET/CT è una metodica con un'accuratezza del 100% per la valutazione preoperatoria delle metastasi dei linfonodi pelvici.

Inoltre l'elevato valore predittivo negativo potrebbe essere utile nel selezionare le pazienti che potrebbero beneficiare della linfoadenectomia, minimizzando le possibili complicanze legate alla chirurgia (43-44).

2.9 Terapia

Le pazienti che vengono sottoposte a terapia chirurgica devono essere sottoposte a washing peritoneale con esame citologico, isterectomia totale extrafasciale o radicale, annessiectomia bilaterale ed eventuale exeresi dei linfonodi pelvici e lombo-aortici (3).

Tradizionalmente tutti gli interventi chirurgici per carcinoma endometriale venivano effettuati per via laparotomica, mentre attualmente molti interventi vengono effettuati con tecniche di chirurgia mininvasiva, quando disponibile. L'isterectomia per via vaginale è un'altra opzione, ma questo approccio riduce l'esplorabilità della cavità addominale, la possibilità di effettuare un lavaggio peritoneale, la dissezione linfonodale ed eventualmente l'omentectomia.

L'approccio chirurgico tradizionale nel carcinoma endometriale è quello laparotomico, ma negli anni novanta è stata dimostrata la possibilità di trattare questa patologia mediante

tecnica laparoscopica, che permetteva anche la dissezione linfonodale. Da quel momento le tecniche mininvasive sono state ampiamente studiate e migliorate con l'avvento della chirurgia roboticamente assistita. Lo studio più importante effettuato per comparare le due tecniche chirurgiche è stato il LAP-2 Trial, che ha coinvolto più di 1600 pazienti (40). Questo studio mostrava che la tecnica laparoscopica presentava tempi operatori più lunghi rispetto all'approccio laparotomico ma vantaggi in termini di ripresa più veloce, minore ospedalizzazione e morbidità più bassa. Comunque la laparoscopia era associata con solo piccoli miglioramenti nella qualità della vita. Il follow-up per stabilire l'effetto della laparoscopia sulla percentuale di recidive e la sopravvivenza è tuttora in corso (40).

La diffusione ai linfonodi locoregionali è il fattore prognostico più importante nelle pazienti affette da carcinoma endometriale. Molti studi hanno associato alcuni fattori di rischio locale come il grado tumorale, l'invasione miometriale, il coinvolgimento degli spazi linfovaskolari e l'invasione dello stroma cervicale con un aumentato rischio di metastasi linfonodale e di ridotta sopravvivenza (38,39). Ad esempio, il rischio di metastasi linfonodali sembra essere cinque volte maggiore in donne con tumori che presentano elevata infiltrazione miometriale rispetto a quelle con invasione superficiale. I carcinomi scarsamente differenziati presentano una capacità sei volte maggiore di diffondersi ai linfatici regionali rispetto alle lesioni ben differenziate. La presenza o assenza di malattia linfonodale e dei fattori di rischio uterino incidono sulla scelta di trattamento adiuvante per le donne affette da carcinoma endometriale. L'importanza di questi fattori di rischio è stata riconosciuta nel 1988, quando i criteri di stadiazione del carcinoma endometriale sono stati cambiati da un sistema clinico a uno chirurgico.

E' ancora argomento di discussione la via di approccio e il ruolo dello staging esteso, in modo specifico se e quanto estensivamente è necessario effettuare una dissezione linfonodale, e se le ovaie debbano essere preservate in alcune pazienti (40).

Molte donne affette da questa patologia sono anziane e molte hanno comorbidità associate. Questi fattori vanno considerati nella scelta del trattamento chirurgico primario e nella terapia adiuvante.

Sebbene la principale via di disseminazione dei carcinomi endometriali sia linfonodale, il ruolo della linfadenectomia nelle donne con carcinoma endometriale in stadi precoci è controverso. Alcuni oncologi propongono un sampling linfonodale selettivo nelle donne ad alto rischio di metastasi linfonodali (con tumori di alto grado o con invasione miometriale profonda), mentre altri raccomandano una linfadenectomia sistematica di routine per tutte le pazienti (40-43).

Le strategie che prevedono una dissezione selettiva dei linfonodi sono potenzialmente limitate dalla difficoltà di stabilire intraoperatoriamente l'entità dell'invasione miometriale tumorale e il grado tumorale. Non raramente infatti la diagnosi preoperatoria sottostima il grado tumorale e la percentuale di invasione miometriale.

Coloro che propongono la linfadenectomia sistematica giustificano il loro approccio sostenendo che questa procedura permette di avere importanti informazioni diagnostiche che permettono una migliore selezione delle pazienti che potrebbero avere giovamento dalla terapia adiuvante. Molti studi hanno valutato il potenziale terapeutico della linfadenectomia e i suoi effetti sulla sopravvivenza (42). L'estensione necessaria della dissezione linfonodale è tuttora dibattuta.

Uno studio del 2010 condotto da Fotopoulou et al. ha mostrato un'alta incidenza di metastasi nei linfonodi para-aortici sopra il livello dell'arteria mesenterica inferiore. Sebbene risultati da studi retrospettivi suggeriscano che la sopravvivenza è migliorata nelle donne sottoposte a dissezione linfonodale estesa, i risultati di due studi randomizzati non hanno mostrato un beneficio di sopravvivenza per questa procedura (41).

Lo studio prospettico randomizzato ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial

Cancer) ha coinvolto più di 1400 donne randomizzate in due gruppi e sottoposte a isterectomia e annessiectomia bilaterale con o meno linfadenectomia. Dopo chirurgia le pazienti venivano nuovamente randomizzate in uno studio di radioterapia. E' stato riscontrato che la linfadenectomia non dava nessun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia. Altri studi hanno avuto risultati simili (42). Entrambi gli studi hanno inoltre riscontrato un piccolo ma significativo incremento delle complicazione peri-operatorie e dei tempi operatori nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia. Questi risultati hanno quindi sollevato interrogativi sul ruolo terapeutico della linfadenectomia nel carcinoma endometriale (42).

3. MATERIALI E METODI

Studio retrospettivo di 74 casi di pazienti sottoposte ad intervento chirurgico presso la nostra struttura per adenocarcinoma endometriale o iperplasia atipica dell'endometrio, in seguito a diagnosi istologica ottenuta da biopsia endometriale o revisione della cavità uterina.

Scopo dello studio è la valutazione dell'affidabilità della nostra stadiazione preoperatoria delle pazienti, ottenuta mediante esami clinico-strumentali e di imaging (ecografia trans-vaginale, risonanza magnetica, tomografia computerizzata).

Le pazienti sono state sottoposte ad intervento con tecnica laparotomica o mininvasiva roboticamente assistita in base alla stadiazione pre-operatoria.

Varie caratteristiche delle pazienti sono state raccolte tra cui: BMI, età alla diagnosi, parità, precedenti patologie tumorali e familiarità per patologie tumorali, abitudine al fumo, sintomatologia, stato menopausale.

Alcuni esami preoperatori sono stati considerati al fine dello studio.

Il referto istologico pre-operatorio ottenuto mediante biopsia, isteroscopia/resettoscopia, solo in cinque casi in seguito a revisione della cavità uterina. E' stata valutata la concordanza di queste diagnosi con la diagnosi istologica definitiva.

E' stato valutato, quando presente, il referto ecografico pelvico trans-vaginale che indicava la percentuale di invasione miometriale stimata e l'interessamento o meno dello stroma cervicale.

In quindici pazienti la valutazione locale pelvica era stata effettuata mediante risonanza magnetica. La valutazione ecografica come anche quella di imaging erano state effettuate da personale esperto e dedicato.

Le pazienti con diagnosi pre-operatoria di carcinoma endometriale erano state sottoposte anche a tomografia computerizzata per la valutazione dello stato linfonodale ed eventuali localizzazioni a distanza.

Infine sono state valutate anche le valutazioni istologiche intraoperatorie estemporanee.

Tutte le pazienti avevano una diagnosi preoperatoria di adenocarcinoma endometriale o iperplasia endometriale. Era stata effettuata isteroscopia e/o resectoscopia nell'86% delle pazienti. Solo in 5 pazienti la diagnosi è stata ottenuta da biopsie endometriali effettuate alla cieca e per altre 5 era stata effettuata la revisione della cavità endometriale.

Sessantatre (63) pazienti erano state sottoposte pre-operatoriamente ad ecografia ginecologica con sonda trans-vaginale da ginecologo esperto per la valutazione locale della malattia, dell'invasione miometriale e l' eventuale presenza di lesioni secondarie pelviche.

Quindici (15) pazienti sono state studiate per gli stessi target mediante tecnica RM.

Trentaquattro (34) pazienti erano state sottoposte a TC addome per la valutazione dello stato linfonodale ed eventuali localizzazioni a distanza della malattia.

In cinquantasei (56) casi era stato ottenuto un esame istologico estemporaneo in corso di intervento chirurgico per la valutazione dell'infiltrazione miometriale o, in alcuni casi per l'analisi di linfonodi sospetti per metastasi.

Tutte le pazienti incluse nello studio erano state sottoposte ad intervento chirurgico: nel 61% dei casi era stato effettuato un intervento per via laparotomica con washing peritoneale, isterectomia totale e annessiectomia bilaterale con asportazione o sampling dei linfonodi loco-regionali, e in sei (6) pazienti era stata effettuata la sola isterectomia e/o annessiectomia. Di queste sei pazienti, due avevano un'età avanzata (87 anni) e comorbidità, una paziente presentava solo micro-infiltrazione alla valutazione estemporanea, una paziente aveva un concomitante carcinoma mammario, una paziente aveva localizzazioni secondarie a distanza all'esame estemporaneo intraoperatorio e una paziente è stata trattata conservativamente con sola isterectomia per l'età giovanile (34 anni) e una diagnosi pre-operatoria di iperplasia focalmente atipica.

Il 39% delle pazienti con stadiazione pre-operatoria di carcinoma iniziale o con diagnosi

istologica pre-operatoria di iperplasia endometriale atipica erano state sottoposte a chirurgia mini-invasiva roboticamente assistita con isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica.

L'analisi dei pezzi operatori è stata effettuata dalla medesima equipe che non era a conoscenza della stadiazione preoperatoria della paziente.

E' stato calcolata la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e il negativo delle metodiche studiate. I valori lineari sono espressi come media \pm deviazione standard.

4. RISULTATI

Nello studio retrospettivo sono state inserite 74 pazienti con diagnosi definitiva di adenocarcinoma endometriale, sottoposte ad inquadramento diagnostico e trattamento chirurgico presso la nostra struttura.

Lo scopo dello studio era di valutare l'attendibilità dei nostri strumenti di valutazione preoperatoria delle pazienti a partire dai referti istologici delle biopsie endometriali preoperatorie fino alle metodiche di imaging, in particolare l'ecografia transvaginale, che utilizziamo per effettuare una stadiazione preoperatoria locale della paziente da cui derivano in parte le strategie terapeutiche.

I risultati di queste indagini sono state messe a confronto con i risultati dei referti istologici postoperatori.

In considerazione dell'attendibilità che gli studi più recenti attribuiscono alle varie metodiche strumentali, abbiamo considerato diversi target per i diversi accertamenti effettuati, in particolare abbiamo considerato per l'ecografia transvaginale e la RMN lo spessore di infiltrazione miometriale (superiore o inferiore al 50%), per la TC la valutazione dello stato linfonodale. Per ogni esame è stata valutata la concordanza con l'esame istologico definitivo.

L'età media \pm SD alla diagnosi era di 65.7 ± 13.6 anni, con un range 33-88 anni. Solo 5 pazienti non erano in menopausa al momento della diagnosi, con un'età tra 38 e 49 anni ed età media di $42,6 \pm 4,2$ anni. Il BMI medio \pm SD delle pazienti era di 29.7 ± 7.6 , con un range 18-45.

Il 13,5% delle pazienti era fumatrice.

Sessanta pazienti su settantaquattro (81%) presentava una condizione di comorbidità. La patologia più frequente era l'ipertensione, seguita dall'ipercolesterolemia e dal diabete.

Una sola paziente era asintomatica ed ha avuto un riscontro occasionale di ispessimento endometriale al controllo ecografico ginecologico. Un'altra paziente si presentava con sintomatologia urinaria, riferendo comparsa di pollachiuria e urgenza minzionale.

Per il resto, tutte le pazienti erano giunte all'attenzione del ginecologo per perdita ematica genitale anomala, che variava dallo stillicidio ematico alla menometrorragia, o alla perdita ematica anomala sotto terapia sostitutiva ormonale.

La diagnosi definitiva è stata di adenocarcinoma endometriale istotipo endometrioidi in 66 pazienti (89 %), altre tre pazienti avevano una diagnosi di carcinoma sieroso, due casi di carcinoma solido e due di carcinoma mucinoso, un solo caso di carcinoma a cellule chiare.

Tutti i carcinomi non endometrioidi si presentavano localmente avanzati, con infiltrazione miometriale superiore al 50%.

Il grading istologico prevalente era il G2, presente nel 55% dei casi, nel 25% era presente un G1 e nel restante 20% era G3 (di cui il 57% legato ai carcinomi non endometrioidi).

La diagnosi istologica preoperatoria era disponibile nel 94.6% dei casi.

Un referto istologico per considerarsi completo deve specificare l'istotipo e il grado istologico del tumore. Solo una parte dei referti istologici preoperatori delle pazienti studiate erano completi, ovvero facevano menzione non solo della presenza di adenocarcinoma endometriale, ma specificavano l'istotipo e il grado istologico. Solo poco meno di un terzo dei referti era concordante con l'istologico definitivo e completo nella diagnosi (31.4%). Altrettanti 26 referti (37.1%) diagnosticavano la presenza di patologia tumorale endometriale, senza peraltro specificarne l'istotipo o il grado.

I referti con diagnosi diversa dalla definitiva sono risultati 22 (31.4%). La maggioranza di questi (90%) risultavano essere iperplasie complesse atipiche, solo 2 casi risultavano come iperplasie semplici e in un solo caso endometrio atrofico.

Erano state effettuate 63 ecografie pelviche per via transvaginale dal medesimo operatore. Il parametro considerato per definire un'ecografia corretta è stata la concordanza con il referto definitivo nella percentuale stimata di invasione miometriale (ovvero se inferiore al 50% oppure superiore o uguale al 50%) .

Sono risultate corrette 51 ecografie, ovvero l'81% dei casi, mentre sono risultate errate le restanti 12 (19%).

Dei 12 referti non corretti 7 hanno sottostimato l'infiltrazione, 3 hanno sovrastimato, in altri 2 casi non è stata riconosciuta la patologia endometriale.

Solo in 15 pazienti era stata effettuata una risonanza magnetica (MR). Nel 74% dei casi la percentuale di infiltrazione miometriale stimata con questa metodica è risultata concordante con l'esame istologico definitivo. L'accuratezza diagnostica e l'utilità di queste metodiche è riassunta nella tabella 2.

Trentadue pazienti erano state sottoposti a tomografia computerizzata (TC) per la stadiazione a distanza. Il 91% di queste sono risultate corrette. A causa dell'esiguità dei casi risultati con linfonodi positivi, non è stato possibile stimare la sensibilità e il valore predittivo positivo di questa metodica nel nostro studio. I risultati sono riassunti nella tabella 3.

Erano stati eseguiti 56 esami istologici intraoperatori che sono risultati concordanti con il definitivo nel 73% dei casi. Nel 5% dei casi la diagnosi risultava incompleta non indicando la percentuale di infiltrazione miometriale o il grado istologico tumorale. Nei restanti casi non concordanti con il referto definitivo, l'infiltrazione miometriale veniva sottostimata nel 90% dei casi.

5. DISCUSSIONE

Sebbene la stadiazione definitiva del carcinoma endometriale si basi sul referto dell'esame istologico definitivo, un accurato staging preoperatorio che fornisca informazioni sull'estensione del coinvolgimento miometriale della neoplasia è necessario per decidere l'appropriata chirurgia da effettuare, consigliare in modo appropriato le pazienti, ed evitare la morbidità associata a linfadenectomia o isterectomia radicale non necessaria.

Nel nostro studio retrospettivo abbiamo valutato i vari step diagnostici preoperatori.

Nel 31.4% dei casi l'istologia endometriale preoperatoria non ha posto una corretta diagnosi, essendo risultata come iperplasia endometriale di vario grado. Il carcinoma endometriale di tipo I prende origine da un continuum di alterazioni cellulari che evolvono progressivamente da un'iperplasia semplice ad una forma atipica, e le varie fasi possono presentarsi nella stessa paziente in contemporanea.

La spiegazione del fatto che alcuni referti istologici delle biopsie effettuate su campioni di endometrio non sia corrispondente alla diagnosi definitiva, che deriva dall'analisi di tutta la cavità endometriale, si potrebbe dare considerando che il carcinoma endometriale è molto frequentemente focale e non è insolito avere zone di iperplasia atipica in stretta vicinanza del carcinoma stesso.

Uno dei due casi diagnosticati come iperplasia semplice alla biopsia preoperatoria, al referto definitivo risultava come iperplasia semplice distrettualmente atipica e con un minuto focolaio di adenocarcinoma endometriode ben differenziato microinfiltrante, a conferma di quanto detto precedentemente. Il carcinoma dell'endometrio può insorgere in qualsiasi punto della cavità uterina e macroscopicamente può presentarsi sotto due forme: una forma circoscritta e una diffusa.

La forma circoscritta può apparire come una formazione polipoide o come una ulcerazione o un rilievo nodulare limitato ad una precisa area endometriale.

La forma diffusa occupa di solito gran parte della cavità uterina e può anche essere dovuta all'estendersi di una forma primitivamente circoscritta oppure può essere dovuta all'origine multicentrica del tumore. Il rischio che si corre nell'esecuzione di biopsie alla cieca è quella di effettuare il prelievo in una zona distante dalla lesione tumorale.

Nel caso risultato come endometrio atrofico, sia il referto isteroscopico che quello ecografico mostrano una concordanza descrivendo l'endometrio come ipotrofico e sottile rispettivamente. Il referto definitivo risultava: adenocarcinoma endometrioidale G2 con distrettuale componente solida.

L'ecografia transvaginale ha mostrato una buona accuratezza diagnostica, con una specificità del 93%. La risonanza magnetica ha mostrato risultati simili.

Nei casi che sono stati sovra o sottostimati all'ecografia transvaginale erano molto frequentemente presenti noti fattori di confondimento per la valutazione dell'aggiunzione endometrio-miometriale come: obesità, presenza di miomi o adenomiosi, utero in posizione assiale o retroversa (18,37). Nel 71% dei casi erano presenti noti fattori di difficoltà diagnostica: in 2 casi infatti l'ecografia era stata effettuata dopo una resectoscopia, in 3 casi erano presenti miomi uterini. Anche in un caso di sovrastima erano presenti miomi uterini.

In due casi non è stata riconosciuta la patologia endometriale. In una paziente la diagnosi definitiva ha mostrato un carcinoma endometriale a partenza dall'istmo uterino che interessava tutta la cavità endometriale e il canale cervicale ed era stato definito ecograficamente come carcinoma di origine dal canale cervicale. Nell'altro caso la lesione è stata confusa con una lesione annessiale per gli aspetti ecografici atipici del carcinoma stesso, più simili ad una formazione ovarica a contenuto ematico. Inoltre questa paziente era obesa e gli annessi non erano visibili, e questo ha reso più difficoltosa la diagnosi differenziale.

Diverse tecniche sono state studiate per la valutazione dell'infiltrazione miometriale, ma tutte mostrano delle limitazioni e gli studi che hanno comparato le varie tecniche mostrano risultati

contrastanti.

In uno studio prospettico del 2009 sono state studiate 64 donne con diagnosi di carcinoma endometriale per valutare l'efficacia diagnostica dell'ecografia transvaginale e della risonanza magnetica nel determinare l'invasione miometriale. L'ecografia transvaginale e la risonanza magnetica non hanno mostrato differenze significative nella performance diagnostica globale (16).

In uno studio prospettico del 2008, Savelli et al. mostrano come l'ecografia e la risonanza magnetica diano risultati del tutto paragonabili in termini di accuratezza diagnostica, nella stadiazione preoperatoria locale del carcinoma endometriale, dimostrando come, in mani esperte, l'ecografia transvaginale possa essere considerata una modalità diagnostica economica, riproducibile e con un'accuratezza diagnostica paragonabile alla risonanza magnetica. Quest'ultima potrebbe essere riservata nei casi selezionati in cui l'ecografia mostra difficoltà diagnostiche (18).

Altri studi ancora sembrano invece mostrare una lieve superiorità della risonanza magnetica rispetto alla tecnica ecografica (20).

Trentadue pazienti erano state sottoposte a tomografia computerizzata, e il 91% di queste sono risultate corrette. In 28 casi su 29 dei referti corretti, si mostrava assenza di adenomegalie. Infatti solo in due casi i linfonodi sono risultati interessati da malattia, e solo un caso su due è stato segnalato alla TC. Non è possibile trarre delle valutazioni sulla sensibilità della metodica a causa dell'esiguità di casi disponibili.

In trenta pazienti su trentadue i linfonodi sono risultati negativi all'esame istologico definitivo, solo in due casi negativi la TC segnalava presenza di adenomegalie. La specificità è risultata comunque elevata.

6. CONCLUSIONI

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti della sfera genitale femminile, dopo il carcinoma della mammella e generalmente si presenta in stadi iniziali e con prognosi favorevole.

La stadiazione preoperatoria della malattia è cruciale nel determinare le scelte terapeutiche e per ridurre il numero di pazienti sottotrattate ma anche la morbidità legata a potenziali overtreatment.

Presentandosi generalmente agli stadi iniziali, è fondamentale la stadiazione locale della patologia, ovvero il grado di infiltrazione miometriale ed eventualmente la presenza di infiltrazione cervicale, che deve indirizzare la chirurgia ad un approccio locale radicale.

Molte tecniche di imaging sono state studiate per la valutazione locale della malattia, tra cui l'ecografia transvaginale e la risonanza magnetica. I nostri risultati si allineano con quelli presenti in letteratura e mostrano una buona sensibilità e un'ottima specificità della tecnica ecografica, paragonabile a quella della MR.

Il limite principale dello studio è il fatto che essendo uno studio retrospettivo le pazienti non sono state studiate in modo omogeneo e la quantità di dati disponibili sulla MR è risultata esigua rispetto ai dati disponibili sull'ecografia transvaginale. Inoltre, mentre l'operatore ecografico era sempre lo stesso, gli esami di imaging sono state effettuati da vari operatori.

Questo fattore può aver creato un bias perchè , come è noto, tutti gli esami diagnostici sono operatore-dipendente.

Sarebbe quindi utile, a nostro parere, ripetere le valutazioni in merito alla nostra accuratezza diagnostica, attraverso uno studio prospettico in cui tutte le pazienti arruolate venissero sistematicamente sottoposte alle stesse tecniche diagnostiche, effettuate dal medesimo operatore dedicato.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Feb;26(1):1-12. Epub 2011 Nov 25.
- (2) National Cancer Institute [NCI] 2011
- (3) JD Wright et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012; 379: 1352–60
- (4) Il carcinoma endometriale, linee guida SIOG 2006
- (5) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
- (6) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- (7) Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005; 117: 123–31.
- (8) HMJ Werner et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecologic Oncology* 2012;125:103-108
- (9) ACOG committee opinion.No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1475-8.
- (10) Lasset C, Bonadona V, Mignotte H, Bremond A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357: 66-7.
- (11) Machado F, Rodriguez JR, Leon JP, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 257-65.
- (12) Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 258-68.
- (13) Sandra A. Polin and Susan M. Ascher. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* (2008) 8, 135-145.
- (14) Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology* 2000; 214: 29-38.
- (15) Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet*

- Gynecol Clin North Am.* 2011 Mar;38(1):45-68
- (16) Ozdemir S et al. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Aug;19(6):1085-90.
 - (17) Selman TJ et al. A systematic review of tests for lymphnode status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008 May 5;8:8
 - (18) Savelli L et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560-566
 - (19) Ascher SM, Takahama J, Jha RC. Staging of gynecologic malignancies. *Top Magn Reson Imaging.* 2001 Apr;12(2):105-29.
 - (20) Saarelainen SK et al. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by 3D ultrasound vs. MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 May 2
 - (21) Sopracordevole F. Il trattamento dell'adenocarcinoma dell'endometrio. *La Colposcopia in Italia Anno XXIII-N 1* pgg 19-27
 - (22) Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:246-266
 - (23) Karlsson B et al. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:35-39.
 - (24) Goldstein SR. Sonography in postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 2012;31:333-336
 - (25) Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116:168-176
 - (26) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009;113:462-464.
 - (27) Valentin L et al. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 332-340

- (28) Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(Jul (1)):160–167
- (29) de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2003;110(Oct (10)):938–947
- (30) Celik C, [Ozdemir S](#), Emlik D, Tazegül A, Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;30(3):302-7.
- (31) Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000;89(Oct (8)):1765–1772
- (32) Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002;288(Oct (13)):1610–1621
- (33) van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimpos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2007;114 Jun 6:664–675
- (34) Fambrini M, Buccoliero AM, Pieralli A, Andersson KL, Mattei A, Scarselli G, Taddei G, Marchionni M. Tamoxifen, endometrial cancer risk and liquid based cytology. A paradigmatic case. *Minerva Ginecol.* 2011 Oct;63(5):465-70.
- (35) Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2012 Mar;285(3):839-43.
- (36) Costa Hde L, Costa LO. Hysteroscopy in menopause: analysis of the techniques and accuracy of the method. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008 Oct;30(10):524-530
- (37) Chung HH et al., Accuracy of MR imaging in the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 654-659
- (38) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825–32.
- (39) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 274–80.
- (40) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5331–36.
- (41) Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J.

- Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 199–203.
- (42) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823–30.
 - (43) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3668–75.
 - (44) Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clin Radiol*. 2012 Jun;67(6):523-30. Epub 2012 Mar 6
 - (45) Signorelli M, Guerra L, Buda A, Picchio M, Mangili G, Dell’Anna T, Sironi S, Messa C. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol*. 2009;115:231–235.
 - (46) Kitajima K, Yamasaki E, Kaji Y, Murakami K, Sugimura K. Comparison of DWI and PET/CT in evaluation of lymph node metastasis in uterine cancer. *World J Radiol*. 2012 May 28;4(5):207-14.
 - (47) Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):5-11.
 - (48) Goldstein SR. Significance of incidentally thick endometrial echo on transvaginal ultrasound in postmenopausal women. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):434-6.
 - (49) Opolskiene, P. Sladkevicius and L. Valentin. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *G. Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 332–340

8. TABELLE

Tabella 1.

Stadiazione del carcinoma endometriale FIGO 2009

Description	
Stage I	Tumour 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	Tumour invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus*
Stage III	Local or regional spread of tumour, or both
IIIA	Tumour invades the serosa of the corpus uteri or adnexae, or both†
IIIB	Vaginal or parametrial involvement, or both†
IIIC	Metastases to pelvic or para-aortic lymph nodes, or both†
IIIC1	Positive pelvic nodes
IIIC2	Positive para-aortic lymph nodes with or without positive pelvic lymph nodes
Stage IV	Tumour invades bladder, or bowel mucosa, or distant metastases, or all three
IVA	Tumour invasion of bladder or bowel mucosa, or both
IVB	Distant metastases, including intra-abdominal metastases or inguinal lymph nodes, or both

At all stages, tumour grade can be 1, 2, or 3. *Endocervical glandular involvement should be considered only as stage I and no longer as stage II. †Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Tabella 2.

Risultati: accuratezza ed utilità dell'ecografia transvaginale (TVS) e della risonanza magnetica (MRI) nella valutazione dell'invasione miometriale nel carcinoma endometriale

Istologia definitiva							
	≥ 50%	< 50%	Total	Sens. %	Specif. %	PPV %	NPV %
TVS				73	91	86.3	82
≥ 50%	19	3	22				
< 50%	7	32	39				
Total	26	35	61				
MRI				80	60	80	60
≥ 50%	8	2	10				
< 50%	2	3	5				
Total	10	5	15				

Tabella 3.

Risultati: Accuratezza ed utilità della tomografia computerizzata nella valutazione dello stato linfonodale nel carcinoma endometriale.

Istologia definitiva							
	LN +	LN -	Total	Sens. %	Specif. %	PPV %	NPV %
TC				---	93	---	99
LN +	1	2	3				
LN -	1	28	29				
Total	2	30	32				