

Adenocarcinoma endometrioido poco differenziato in giovane donna. Case report

T.G. TOMASELLI, R. ZARBO, G. ZARBO

RIASSUNTO: Adenocarcinoma endometrioido poco differenziato in giovane donna. Case report.

T.G. TOMASELLI, R. ZARBO, G. ZARBO

L'adenocarcinoma endometriale, patologia frequente in post e perimenopausa, si verifica raramente nelle donne giovani.

Si riporta un caso in cui il tumore si è evidenziato in una donna di 36 anni, con ciclo mestruale regolare fino al 2005, epoca in cui fu diagnosticata AUB (abnormal uterine bleeding) trattata con estroprogestinici e, dopo insuccesso, con analoghi del GnRH e successiva miomectomia laparoscopica. Persistendo l'AUB, nei mesi successivi, fu sottoposta, ancora, a terapia medica, senza successo, per cui venne eseguito esame isteroscopico e biopsie dell'endometrio.

L'esame istologico ha evidenziato "adenocarcinoma endometrioido scarsamente differenziato (G3)".

In seguito a stadiazione clinica (T3), è stata sottoposta ad isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia sistemica.

Si vuole enfatizzare la necessità della valutazione endometriale anche nelle giovani donne, qualora presentino seppur lievi episodi di AUB, prima di prescrivere trattamenti ormonali che possono far ritardare la diagnosi.

SUMMARY: Poorly-differentiated endometrioid endometrial adenocarcinoma in young woman. A case report.

T.G. TOMASELLI, R. ZARBO, G. ZARBO

Adenocarcinoma of the endometrium is a frequent disease of post-perimenopausal; it seldom happens in young women.

We report the case of a 36-year-old woman with endometrial adenocarcinoma. Her menstrual period was normal until the onset of abnormal bleeding (2005). AUB (abnormal uterine bleeding) was treated with estroprogestin therapy and, after failure, with GnRh analogues and following laparoscopic myomectomy. Persisting AUB, in following months, she was subjected to medical therapy again, without success, so she underwent office hysteroscopy exam and endometrium biopsy.

Histopathologic examination revealed a grade 3 endometrioid endometrial adenocarcinoma.

Owing to clinical stages (T3), the woman was performed a total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy.

We emphasize also the need of endometrial evaluation in young females with abnormal bleeding, before starting any medical treatment, that could be responsible for the delay in diagnosis.

KEY WORDS: Carcinoma endometriale - Giovane donna.
Endometrial carcinoma - Young woman.

Introduzione

L'adenocarcinoma dell'endometrio si manifesta tipicamente in donne in post-menopausa (3), nel 15% in donne in pre-menopausa e nell'1-2% al di sotto dei 40 anni (8).

I fattori di rischio sono l'obesità, il diabete mellito, la nulliparità e la stimolazione continua ed incontra-

stata degli estrogeni (1); anche l'ovaio policistico è un ulteriore fattore di rischio (12). La predisposizione genetica la si riscontra nel 10% circa dei tumori endometriali; le donne con la sindrome di Lynch II (HNPCC) sono a rischio di carcinoma dell'endometrio (60%) e del colon-retto (40%). Per la diagnosi clinica della sindrome di Lynch è necessario che almeno un membro della famiglia abbia sviluppato un carcinoma endometriale o colonrettale prima dei 50 anni (1).

Dal punto di vista sintomatologico sono frequenti menometrorragie, metrorragie e/o leucorrea.

La diagnosi non è agevole; i sanguinamenti in età fertile sono comuni e dovuti, il più delle volte, a patologia benigna e/o a disfunzioni ormonali; pertanto, si

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Scienze Radiologiche
Clinica Ostetrica e Ginecologica
(Direttore: C. Montoneri)
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "G. Rodolico" Catania
© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

è spesso disorientati e non è infrequente evidenziare in ritardo la neoplasia.

La terapia standard del carcinoma dell'endometrio è chirurgica; l'*early-stage* prevede l'isterectomia e l'annessiectomia bilaterale, data l'ormono-dipendenza del tumore. Con questa procedura si ottengono buoni risultati in pazienti con carcinoma endometriale allo stadio I_a-G₁ (4); negli stadi più avanzati è prevista anche la linfoadenectomia sistematica con radio e/o chemioterapia adiuvante. Con questo trattamento, ovviamente, viene abolita la possibilità di procreare. Questa situazione, vissuta drammaticamente dalle pazienti, spinge le stesse a richiedere un trattamento conservativo. A tal proposito, pur discordanti, esistono diversi studi sull'efficacia del trattamento conservativo in donne giovani con adenocarcinoma endometriale ben differenziato (G1) senza infiltrazione miometriale. Zannetta e Coll. (13), Mazzon e Coll. (5) ed altri AA (7, 11) dimostrano che la terapia conservativa dell'adenocarcinoma allo stadio I_a-G₁ è efficace, permettendo, così, alle donne di portare a termine gravidanze fisiologiche. In questi casi la terapia consiste nella resezione isteroscopica del carcinoma, con l'endometrio circostante, e del miometrio sottostante in aggiunta alla terapia ormonale con progestinici.

Vinker e Coll. affermano che il trattamento conservativo con somministrazione di medrossiprogesterone acetato non è privo di rischi, in quanto si ha una progressione della malattia in circa il 6% dei casi (2, 6, 12).

Negli stadi più avanzati con infiltrazione profonda del miometrio o con grado G₂-G₃ la chirurgia è indiscutibile.

Il caso riportato si riferisce ad una donna di 36 anni, nullipara con adenocarcinoma endometriale poco differenziato (G₃), infiltrante oltre la metà del miometrio.

Caso clinico

Donna di 36 anni nulligravida che si presenta presso l'U.O. di Ginecologia ed Ostetricia del Policlinico di Catania nel mese di febbraio 2007 per metrorragie.

Anamnesi familiare: padre deceduto per linfoma di Hodgkin, madre vivente in buona salute.

Anamnesi personale fisiologica: menarca a 9 anni, mestruazioni successive ogni 28-30 giorni, durata 6 giorni e di quantità regolare.

Anamnesi patologica remota: ricorda i comuni esantemi dell'infanzia, nessuna malattia degna di nota; riferisce allergia all'acido acetilsalicilico.

L'inizio della sintomatologia risale a luglio 2005, quando per la presenza di menorragie e stillicidio ematico intermestruale viene trattata con estroprogestinici,

che assume da settembre 2005 a marzo 2006. Poiché la sintomatologia non tende a regredire, viene sottoposta ad esame ecografico con il quale si evidenziano fibromiomi multipli, di cui il più voluminoso è del diametro di 4 cm; viene prescritta terapia con analoghi del GnRH (1fl ogni 28 giorni), per 4 mesi. Nel luglio 2006, dopo la terapia con gli analoghi del GnRH, viene sottoposta a miomectomia, che non mette fine agli episodi metrorragici; viene prescritta ulteriore terapia con E.P. che assume per 20 giorni ed analoghi del GnRh per ulteriori tre mesi; non riferisce la risoluzione della sintomatologia.

All'esame obiettivo generale risultano indenni l'apparato cardiovascolare, polmonare, gli organi addominali e l'apparato muscolo-scheletrico; alvo e minzione regolari.

All'esame ginecologico: portio ben epitelizzata ed apparentemente sana; utero antiflesso di volume poco superiore alla norma, a superficie regolare, mediano, mobile; i parametri sono soffici; l'annessio sinistro, del diametro di 4-5 cm, è aderente al corpo uterino, quello destro, è regolare.

Alla palpazione delle zone inguinali, bilateralmente, non si apprezzano linfonodi aumentati di volume o fissi.

La paziente viene sottoposta ad esame isteroscopico con il quale si evidenzia, a livello del canale cervicale, *"tessuto ipervascolarizzato e friabile, la cui massima rappresentazione è a livello istmico con interessamento della cavità uterina"*.

L'esame istologico dei prelievi bioptici depone per *"iperplasia ghiandolare complessa atipica di tipo micropapillare"*. Si procede, quindi, a raschiamento endouterino. Il referto istologico depone per *"adenocarcinoma endometriale scarsamente differenziato, con focali aspetti papillari"*.

Si provvede alla stadiazione clinica con la esecuzione di RM dell'addome inferiore e dello scavo pelvico senza e con mezzo di contrasto, che documenta *"la presenza di formazione espansiva/infiltrante del fondo-corpo uterino, con epicentro sul versante anteriore. Infiltrazione del miometrio superiore al 50%. La tuba uterina sinistra appare di calibro aumentato; gli annessi appaiono in sede, con presenza di piccole cisti bilateralmente. Presenza di linfonodi in sede iliaca comune, esterna destra ed otturatoria destra; piccoli linfonodi in sede inguinale bilateralmente ed in sede paraortica sinistra"*. Lo studio TC, invece, è stato realizzato in fase di *"over contrast enhancement"* per valutare il grado di vascolarizzazione della componente mucosa e, soprattutto, muscolare dell'utero. L'esame mostra una *"spiccata ipervascolarizzazione sul versante sinistro dell'utero con evidenti circoli neoformati"*. La paziente, inoltre, esegue rettosigmoidoscopia e cistoscopia, che risultano negative per patologia.

La classificazione clinica orientava per un tumore stadio T₃; pertanto la paziente è stata sottoposta a chirurgia radicale. Il trattamento ha comportato l'isterectomia totale (Piver II) con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica.

Il referto istologico definitivo depono per "adenocarcinoma endometriode poco differenziato (G₃) con aspetti papillari, focale differenziazione mucinosa, infiltrante oltre la metà del miometrio. Cervice, parametri, ovaie e tube indenni da neoplasia. Assenza di metastasi nei 47 linfonodi reperiti. Nel liquido di lavaggio peritoneale non si identificano cellule neoplastiche. Secondo la classificazione pTNM siamo di fronte a pT1c NO Mx." (Figg. 1-2).

Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente è stata dimessa in decima giornata.

S'invia per trattamento radioterapico per campi esterni e successiva brachiterapia sul fondo vaginale.

Conclusioni

Il caso clinico presentato è particolarmente emblematico, poiché si tratta di una donna ancora giovane, lontana dalla menopausa, senza fattori di rischio significativi per l'adenocarcinoma dell'endometrio (sono presenti soltanto la nulliparità e l'ovaio policistico).

L'unico elemento patologico riscontrato all'ecografia è stata la fibromatosi dell'utero che, peraltro, ha contribuito a fuorviare la diagnosi.

Tutto ciò conferma ancora una volta quanto affermato da molti AA. e cioè che il carcinoma dell'endometrio che insorge nelle donne in premenopausa viene generalmente diagnosticato dopo oltre 6 mesi dall'inizio dei sintomi, sia per la rarità di questa patologia nelle giovani donne sia per la maggiore frequenza con cui, in questa fascia d'età, si riscontrano le disfunzioni mestruali (9, 10).

In buona sostanza il ritardo nella diagnosi è causato dal fatto che, nella maggior parte dei casi, non viene presa in considerazione la possibilità che dietro una metrorragia in età fertile possa nascondersi il carcinoma dell'endometrio.

È, quindi, di fondamentale importanza tenere bene in mente che la possibilità di un adenocarcinoma endometriale deve essere tenuta sempre presente in sede di diagnosi differenziale in qualunque caso di AUB. Pertanto, prima di iniziare una terapia di qualsiasi ti-



Fig. 1 - Adenocarcinoma endometriode poco differenziato.

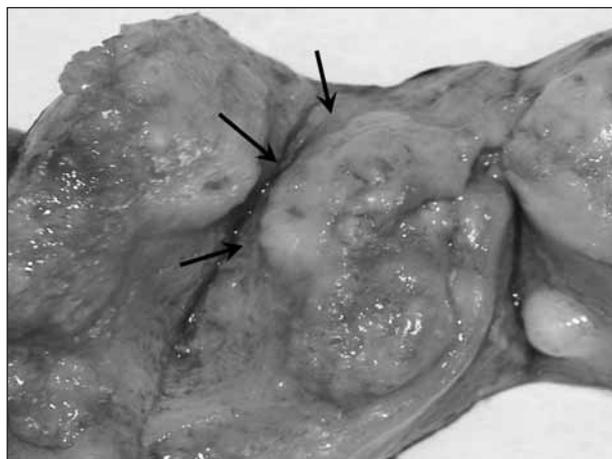


Fig. 2 - Infiltrazione di oltre la metà del miometrio.

po, è doveroso valutare sempre e comunque lo stato dell'endometrio tramite isteroscopia ed eventuale biopsia, a prescindere dall'età della paziente, dalla presenza o meno dei fattori di rischio o da qualunque altra considerazione.

Ciò è sempre più vero poiché negli ultimi decenni stiamo assistendo ad un significativo abbassamento dell'età di insorgenza dei tumori ginecologici, con particolare riferimento a quelli ormonodipendenti, per tutta una serie di motivi legati alle abitudini alimentari, all'inquinamento ambientale, ai comportamenti sessuali, ecc.

Bibliografia

1. COHN DE, RESNICK KE, RAMIREZ NC, MORRISON CD. *Advanced endometrial cancer with serous metastasis in a 17-year-old*. Gynecol Oncol 2006; 101: 356-359.
2. FERRANDINA G, ZANNONI GF, GALLOTTA V, FOTI E, MANCUSO S, SCAMBIA G. *Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report*. Gynecol Oncol. 2005; 99(1): 215-7.
3. GIRSCH G, HANZAL B, JENSEN D, HACKER NF. *Endometrial cancer in premenopausal woman 45 years and younger*. Obstet Gynecol 1995; 85: 504-48.
4. *International Federation of Obstetrics and Gynecology annual report on the results of treatment in gynecologic cancer*. Int J Gynecol Obstet 2003; 83(suppl 1): 1-129.
5. MAZZON I, CORRADO G, MORRICONE D, SCAMBIA G. *Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection*. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 974-8.
6. MITSUSHITA J, TOKI T, KATO K, FUJII S, KONISHI I. *Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate*. Gynecol Oncol 2000; 79 (1): 129-32. Review.
7. PARK JC, CHO CH, RHEE JH. *A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial cancer*. J Korean Med Sci 2006; 21(3): 567-71.
8. QUINN MA, KNEALE BJ, FORTUNE DW. *Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study*. Gynecol Oncol 1985; 20: 298-306.
9. SCHMELER KM, SOLIMAN PT, SUN CC, SLOMOVITZ BM, GERSHENSON DM, LU KH. *Endometrial cancer in young, normal-weight women*. Gynecol Oncol 2005; 99: 388-92.
10. SCURRY J, BRAND A, SHEEHAN P, PLANNER R. *High-grade endometrial carcinoma in secretory endometrium in young women: a report of 5 cases*. Gynecol Oncol 1996; 60: 224-7.
11. SPARAC V, UJEVIC B, UJEVIC M, PAGON-BELINA Z, MARTON U. *Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome*. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 suppl 1: 442-5.
12. VINKER S, SHANI A, OPEN M, FENIG E, DGANI R. *Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients. Is it appropriate?* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1999; 83: 63-65.
13. ZANETTA G, GABRIELE A, LOSA G, CAPPELLINI A, MANGIONI C. *Conservative management of endometrial carcinoma with prolonged preservation of the uterus in a young patient*. Int J Gynecol Cancer 1997; 7: 332-4.