

# Corpo uterino

## Informazioni cliniche

- Stato mestruale. Anamnesi del ciclo, compresa la data dell'ultimo periodo, alterazioni del sangue
- Informazioni sulla gravidanza precedente / attuale
- Terapia ormonale: tipologia e durata dell'assunzione
- IUD (Intra Uterine Device, dispositivo intrauterino)
- Terapie precedenti (interventi, radioterapia, chemioterapia)
- Risultati della diagnostica per immagini relativi alla stadiazione tumorale
- Risultati intraoperatori rilevanti: ottenuti dall'isteroscopia, dalla laparoscopia
- Tipologia di intervento:  
biopsia, curettage frazionato, polipectomia. Ablazione endometriale transcervicale, miomectomia (transcervicale o laparoscopica mediante morcellamento),  
isterectomia semplice: isterectomia vaginale, addominale (sopracervicale)  
isterectomia radicale senza/con annessi, stadiazione dei linfonodi pelvici/paraortici
- Tipologia del preparato con indicazione delle topografie in caso di più campioni inviati separatamente
- Altre patologie rilevanti, anamnesi familiare relativa ai carcinomi, in particolare il carcinoma del colon

## Macroscopia

- Tipologia del tessuto:  
biopsia, polipectomia, curettage, ablazione endometriale, miomectomia.  
Isterectomia, semplice o sopracervicale.  
Isterectomia radicale senza/con annessi, cupola vaginale, perimetri.  
Linfonodi pelvici/paraortici. Biopsie dell'omento e del peritoneo
- Stato del tessuto: nativo o fisso, orientato o meno

## Biopsie endometriali

- Quantità di biopsie e dimensioni in mm

## Polipectomia

- Polipo intero: misurare le dimensioni; se diviso in parti, misurare il diametro della quantità di tessuto indicando le dimensioni delle particelle
- Conformazione: colorazione, spugnoso, cistico, solido

## Curettage, ablazione endometriale:

- Quantità di tessuto, diametro in mm o peso in g (se > 2 g)
- Conformazione: mucoide, spezzettato (lunghezza in mm)

## Miomectomia:

- Quantità e peso totale dei noduli, nonché dimensioni del nodulo più piccolo e di quello più grande.  
In caso di morcellamento con tessuti multipli spezzettati, peso e dimensioni della quantità di tessuto

- Conformazione: consistenza evidente, ad esempio sottolineare le necrosi, le emorragie

**Isterectomia in assenza di tumore maligno:**

- Isterectomia semplice: vaginale, addominale, sopracervicale, con/senza annessi
- Utero completo, intatto o aperto o in più parti (2-3 parti oppure sottoposto a morcellazione), deformato.
- Per un fissaggio ottimale dell'endometrio, subito dopo l'arrivo in laboratorio, si deve aprire l'utero longitudinalmente dal portio (parte anteriore dall'esocervice) fino al fondo e allargare l'incisione a forma di T fino agli angoli tubarici. In questo modo si riesce ad avere una visione ottimale della mucosa. All'occorrenza, chiedere al chirurgo di praticare nell'utero un'incisione ventrale (se il referente è esterno)
- Per un fissaggio migliore, incidere i noduli di dimensioni grandi (> 5 cm).
- In caso di utero deformato, nodulare asimmetrico (miomatoso), inserire una sonda nella cavità e aprire lungo essa sul lato dello spessore della parete più sottile.
- Utero completo: misurare la lunghezza totale, le dimensioni trasversali del portio e del corpo uterino.
- Utero in più parti: misurare le dimensioni della porzione del portio e del corpo, nonché degli eventuali noduli acclusi.
- Descrivere la conformazione della superficie del portio, della cervice e del muco cervicale.  
Polipi cervicali presenti: determinare le dimensioni
- Endometrio: misurare lo spessore, superficie liscia o polipoide liscia.  
Polipi endometriali: misurare le dimensioni.
- Specificare lo spessore del miometrio. Consistenza miometriale a fibre sottili oppure nodulare.  
Se i noduli sono visibili, descriverne la quantità e la posizione: sottomucosa, intramurale o sottosierosa, all'interno del corpo, della cervice o del perimetrio.  
Conformazione: fibro-fascicolare, biancastra oppure consistenza evidente: colore giallastro o beige, aspetto omogeneo, necrosi, emorragie.

**Isterectomia in presenza di tumore maligno:**

- Tipo di resezione: isterectomia semplice, isterectomia radicale (con perimetri), Organi resecati: annessi (o solo le tube uterine, le ovaie), linfadenectomia (pelvica, paraortica), omento, biopsie peritoneali, citologia urinaria.
- Orientamento dell'utero.
- Per un fissaggio ottimale dell'endometrio, incidere l'utero il prima possibile:  
Variante A: aprire l'utero in modo longitudinale ventralmente o dorsalmente dal portio fino al fondo ed estendere l'incisione a forma di T sul fondo fino agli angoli tubarici. In questo modo si ottiene una visione ottimale della mucosa dalla cervice al fondo, compresi gli angoli tubarici.  
Variante B: anche la divisione dell'utero in modo longitudinale nella parte anteriore consente di avere un'ottima visione della mucosa. Tuttavia, le due parti dell'utero si deformeranno durante la fissazione in formalina.
- Dimensioni dell'utero: misurare la lunghezza dell'organo, le dimensioni trasversali del portio e del corpo, nonché l'ampiezza dei perimetri.

- Determinare il peso uterino senza annessi.
- Descrivere i difetti delle pareti
- Tumore: sì / no.  
Indicazione della posizione del tumore: anteriore, posteriore, inclusione della parete laterale sinistra/destra, tumore cresciuto in modo circolare, nel fondo, estensione fino agli angoli tubarici, all'istmo (passaggio cervice-corpo), nel canale cervicale
- Conformazione del tumore: poliposo, piatto infiltrante.  
Dimensioni del tumore: determinare la lunghezza, la dimensione trasversale più ampia e lo spessore del tumore
- Infiltrazione della cervice presente o meno, in caso affermativo in quale area
- Infiltrazione del miometrio, sì/no. In caso affermativo, determinare la profondità dell'infiltrazione (metà interna/esterna del miometrio). All'occorrenza, effettuare un prelievo di tessuto per la sezione congelata.
- Interessamento tumorale della sierosa, dei perimetri
- Infiltrazione degli annessi rimossi ed eventualmente del grande omento.
- Linfonodi regionali: quantità dei linfonodi per topografia, sospetto di tumore sì/no.

## Trattamento/Recisione

### Biopsia endometriale

- Analizzare completamente tutte le biopsie inviate.
- Filtrare oppure centrifugare i campioni minuscoli / appena visibili e incorporarli nel citoblocco

### Polipi

- Recidere completamente i polipi, all'occorrenza incorporarli in blocchi separati, dividendo a metà oppure sezionando quelli di dimensioni maggiori longitudinalmente

### Curettaggio/ablazione endometriale

- Analizzare completamente tutte le biopsie inviate e, all'occorrenza, suddividerle in più blocchi.
- Se possibile, incorporare le parti orientate in modo ortogrado.

### Colorazioni supplementari di biopsie, polipi e curettaggio:

colorazione PAS (Periodic Acid Schiff, acido periodico reattivo Schiff) o Alcian blu-PAS opzionale: attività secretoria, formazione di muco dell'endometrio, ad esempio nella metaplasia mucinosa, e nel carcinoma dell'endometrio

### Miomectomia

- Incorporazione rappresentativa, cioè 1 blocco ogni 1 o 2 cm di tessuto
- Incorporazione completa se la quantità di tessuto è inferiore a 2 cm.  
Documentare le zone evidenti.
- Incorporare la zona marginale dei noduli di dimensioni maggiori per rilevare la crescita infiltrativa.
- In caso di morcellamento con tessuti multipli spezzettati: 1 blocco per ogni dimensione della quantità di tessuto con diametro in cm. In particolare, incorporare le aree evidenti. Incorporare le percentuali di zone marginali in cui è visibile

**Isterectomia in assenza di tumore maligno:**

- Portio: incorporazione del labbro anteriore e posteriore della cervice.
- Documentare la sezione trasversale della cervice.
- Incorporare i polipi e le cisti intramurali situate in profondità
- Dissezionare il corpo uterino in sezioni trasversali con 5-10 mm di spessore. Incorporare almeno 2 campioni del miometrio endometriale vicino al fondo, se possibile includendo tutto lo spessore del miometrio e la sierosa.
- In caso di diagnosi precedente di iperplasia con/senza atipia, incorporare abbastanza campioni con il miometrio adiacente in diversi blocchi
- Documentazione di tutte le lesioni rilevate con esame macroscopico.
- Incorporare un campione di miomi di una grandezza almeno di > 5 cm per 1 blocco, mentre in caso di mioma con superfici sezionate evidenti (necrosi, emorragia, aspetto carnosio) oppure con contorno sfuocato, diversi blocchi per escludere un sarcoma.

**Isterectomia in presenza di tumore dell'endometrio maligno:****Tumore riconoscibile con esame macroscopico:**

- Segnare i margini di resezione con inchiostro (paracervicale e perimetri)
- Tumore: incorporare almeno 1 blocco per ogni diametro maggiore in cm con una sezione trasversale completa.
- Documentazione della massima profondità di infiltrazione miometriale, nel caso di un miometrio ampio eventualmente suddividerlo in due blocchi (metà interna/esterna)
- Incorporare la transizione all'endometrio adiacente.
- Documentare la transizione dal corpo alla cervice.
- Margini di resezione: sui perimetri, della cervice e, se presente, della cupola vaginale.
- Portio: incorporazione del labbro anteriore e posteriore della cervice.
- Documentare la sezione trasversale della cervice
- Incorporare le ulteriori lesioni dell'utero come i polipi, i noduli intramurali (ad esempio i miomi).

**Nessun tumore riconoscibile con esame macroscopico:**

- Incorporare completamente l'endometrio con il miometrio adiacente.
- Incorporare le ulteriori lesioni dell'utero come i polipi, i noduli intramurali (ad esempio i leiomiomi).
- Rimuovere una porzione trasversale del canale cervicale.
- Portio: incorporare un campione di entrambe le labbra della cervice.

**Tube e ovaie:**

- Se viene rilevato un tumore, incorporarne abbastanza per la tipizzazione e la classificazione ('grading').
- Incorporare altre lesioni, se presenti

**Linfonodi:**

- Incorporare tutti i linfonodi ottenuti in toto, incorporare i linfonodi grandi in contenitori separati.

**Biopsie dell'omento / del peritoneo:**

- Campionatura dei campioni.

**Isterectomia in caso di lesioni mesenchimali:**

- Portio: incorporazione del labbro anteriore e posteriore della cervice.
- Documentare la sezione trasversale della cervice.
- Incorporare i polipi e le cisti intramurali situate in profondità
- Endometrio: Incorporare almeno 2 campioni del miometrio endometriale vicino al fondo, se possibile includendo tutto lo spessore del miometrio e la sierosa.
- Documentazione delle lesioni rilevate con esame macroscopico
- Incorporare campioni dei noduli poliposi, intramurali e della sottomucosa, miomi con consistenza fibrosa biancastra, > 5 cm 1 blocco per cm di tessuto. Dal nodulo più grande diversi blocchi con zona marginale.
- Tumori con superficie sezionata evidente o contorno sfuocato in diversi blocchi
- Incorporare il punto con la massima profondità di infiltrazione, ossia l'intero spessore della parete con la transizione ai perimetri oppure ai tessuti molli / margine della resezione posteriori/anteriori. Eventualmente, suddividere l'intero spessore della parete in più blocchi.
- Documentare la transizione al tessuto normale adiacente.
- Incorporare separatamente i linfonodi parametrici.
- Restanti organi resecati: documentare l'infiltrazione del tumore. Per la recisione, vedi i capitoli separati specifici degli organi

In caso di rilevamento di neoplasia intraepiteliale o di carcinoma della cervice, vedi la linea guida "Cervice".

In caso di rilevamento di carcinoma endometriale, delle lesioni preneoplastiche o del carcinosarcoma: vedi la linea guida "Endometrio".

**Relazione:****1. Endometrio****Tutte le tipologie di campioni:**

- Carcinoma, carcinosarcoma / trasformazione preneoplastica: tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS:
  - Iperplasia dell'endometrio: senza/con atipia
  - Carcinoma intraepiteliale
  - Carcinomi endometrioidi con sottotipi (con distinzione a cellule squamose, villoghiandolare, secretorio)
  - Adenocarcinomi non endometrioidi: mucinosi, sierosi, a cellule chiare
  - Tumori neuroendocrini: tumori neuroendocrini a basso grado (carcinodi), carcinomi neuroendocrini ad alto grado (con cellule piccole e grandi)
  - Carcinomi misti differenziati (endometriode con cellule sierose/chiare o componenti indifferenziati), componenti con >5% di tessuto tumorale
  - Carcinomi indifferenziati/dedifferenziati
  - Tumori misti epiteliali-mesenchimali: Carcinosarcoma, stimare la quantità del tessuto carcinomatoso e dei componenti del sarcoma in %
  - Metastasi
- Grado di differenziazione degli adenocarcinomi endometrioidi secondo il sistema di classificazione FIGO:
 

Stadio 1	≤ 5% di un modello di crescita solido e non squamoso
Stadio 2	6 - 50% di un modello di crescita solido e non squamoso

Stadio 3 >50% di un modello di crescita solido e non squamoso  
Upgrade allo stadio 1 se nell'architettura ghiandolare sono presenti atipie nucleari significativamente più numerose del previsto.

Ulteriori osservazioni sulla classificazione secondo la FIGO:

- a) Nessuna classificazione dei componenti epiteliali squamocellulari del carcinoma endometriode.
  - b) Stessa classificazione del carcinoma mucinoso (cioè > 50% di tessuto carcinomatoso differenziato mucinoso).
  - c) Nessuna classificazione dei carcinomi e dei carcinosarcomi sierosi, a cellule chiare, grandi/piccole, neuroendocrini, differenziati/differenziati che sono considerati tumori con un elevato grado di malignità.
  - d) Nei carcinomi differenziati misti, deve essere assegnato il grado più alto.
- Infiltrazione dello stroma cervicale
  - Classificazione TNM, se determinabile
  
  - Trasformazioni non neoplastiche: alterazioni causate dagli ormoni, metaplasie, adenomiosi, tipo di altre lesioni (ad es. infiammazione)
  - Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS)

#### **Biopsia endometriale, curettage, polipi**

- Diagnostica del ciclo mestruale, alterazioni causate dagli ormoni, metaplasie, adenomiosi, tipo di altre lesioni (ad es. infiammazione)
- Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS)
- Carcinoma, carcinosarcoma / trasformazione preneoplastica: tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS

#### **Ablazione endometriale**

- Diagnostica del ciclo mestruale, alterazioni causate dagli ormoni, metaplasie, adenomiosi, tipo di altre lesioni (ad es. infiammazione)
- Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS)

#### **Leiomiomi e altri tumori mesenchimali:**

- Vedi capitolo "Tumori mesenchimali uterini"

#### **Isterectomia in assenza di tumore maligno:**

- Cervice: metaplasie, ectopia ghiandolare, alterazioni infiammatorie, polipi
- Neoplasie intraepiteliali (epiteliali squamocellulari o ghiandolari) della cervice. Se presente, determinare la relazione con il margine di resezione vaginale.
- Endometrio:
  - Iperplasia endometriale, con o senza atipia
  - Trasformazioni non neoplastiche: alterazioni causate dagli ormoni, adenomiosi, tipo di altre lesioni (ad es. infiammazione)
  - Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS): polipi, metaplasie, fenomeno di Arias Stella
- Leiomiomi, tumore adenomatoide: indicare la dimensione massima del tumore, per ulteriori informazioni vedi anche la linea guida "Tumori mesenchimali uterini"

#### **Isterectomia in presenza di tumore dell'endometrio maligno:**

- Tipologia istologica secondo la classificazione dell'OMS attualmente in vigore:

- Grado di differenziazione degli adenocarcinomi endometrioidi secondo il sistema di classificazione FIGO, vedi sopra per i dettagli.
- Espansione tumorale orizzontale
- In caso di carcinoma endometriale, i risultati dell'esame intraoperatorio, se presente. Correlazione con l'istologia definitiva
- Profondità di infiltrazione nel miometrio: sul preparato dell'isterectomia, indicare almeno se la metà del miometrio è esterna o interna, preferibilmente la cifra in mm di profondità di infiltrazione della quantità in mm di spessore del miometrio
- Infiltrazione della sierosa, misurare la distanza dalla sierosa.

#### Misurare la profondità di infiltrazione:

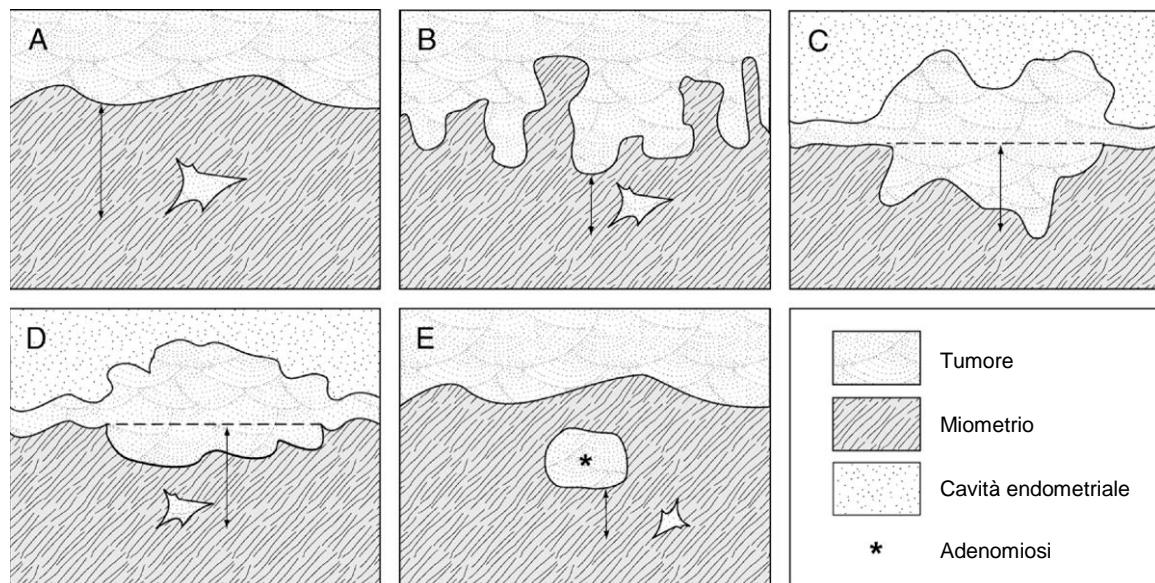


Fig. 1: identificazione della profondità di infiltrazione:

A Tumore con transizione graduale nel miometrio

B Tumore con zona di transizione irregolare

C e D Tumore con crescita esofitica

E Tumore derivante da adenomiosi

La diffusione del carcinoma all'interno dell'adenomiosi senza invasione del miometrio adiacente non deve essere considerata come un'infiltrazione del miometrio.

- Iperplasia endometriale, con o senza atipia nell'endometrio residuo
- Infiltrazione nello stroma cervicale
- Invasione linfo-vascolare
- Relazioni con i margini di resezione: paracervicale, vaginale, perimetriale. Sierosa.
- Relazione con i margini di resezione
- Stato dei linfonodi: indicare separatamente i linfonodi pelvici (destra/sinistra) e i linfonodi paraortici dopo l'interessamento
- Metastasi all'interno di organi che sono stati resecati: annessi, omento, biopsie peritoneali
- Stadio TNM secondo la classificazione TNM attualmente valida

#### **Ulteriori risultati:**

- Cervice: metaplasie, ectopia ghiandolare, alterazioni infiammatorie, polipi

- Neoplasie intraepiteliali (epiteliali squamocellulari o ghiandolari) della cervice. Se presente, determinare la relazione con il margine di resezione vaginale.
- Endometrio:
  - Trasformazioni non neoplastiche: alterazioni causate dagli ormoni, adenomiosi, tipo di altre lesioni (ad es. infiammazione)
  - Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS): polipi, metaplasie, fenomeno di Arias Stella
- Leiomiomi, tumore adenomatoide: indicare la dimensione massima del tumore, per ulteriori informazioni vedere anche la linea guida "Lesioni mesenchimali"

**Linfonodi:**

- Determinare separatamente il numero di linfonodi esaminati e quello di linfonodi positivi a seconda della localizzazione.
- Dimensioni delle metastasi  
Infiltrazione nel tessuto adiposo perinodale.

**Annessi e grande omento**

- Tumore nelle tube o ovaia con tumore: sì/no
- Parere sulla compatibilità dei risultati con l'infiltrazione per continuità, le metastasi o il tumore primario separato

**Esami supplementari (all'occorrenza/su richiesta clinica)****Immunoistologia**

L'esame immunoistochimico ottimale è facilitato da una buona fissazione in formalina tamponata per almeno 6 ore. I risultati sono migliori sul materiale di curettage rappresentativo rispetto che sui preparati di isterectomia.

- Recettori ormonali: indicazione della % di nuclei cellulari del carcinoma positivi in analogia con il carcinoma mammario.
- Vimentina, CEA (antigene carcinoembrionario), p16, recettore degli estrogeni
- Carcinoma sieroso: p53 con elevata espressione in > 90% dei nuclei cellulari o perdita completa di espressione, p16 diffusamente o intensamente positivo, espressione nucleare conservata del gene PTEN e scarsa espressione del recettore del progesterone.
- Carcinoma a cellule chiare: espressione di napsina A, nessuna espressione del recettore degli estrogeni, modello wild-type per p53.
- Proteine per la riparazione degli errori di appaiamento e, eventualmente, test di metilazione del promotore MLH1, se applicabile

**2. Lesioni mesenchimali****Tutte le tipologie di campioni:**

- Tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS:
  - Leiomioma con varianti, soprattutto cellulari, con nuclei bizzarri o mitoticamente attivi, leiomiomi epitelioidi e mixoidi.
  - Tumore muscolare liscio ad incerto potenziale di malignità (STUMP)
  - Leiomiosarcoma (variante epitelioidi e mixoidi), tumori stromali endometriali e tumori associati allo stroma:  
noduli stromali endometriali, sarcoma stromale endometriale di basso grado, sarcoma stromale endometriale di grado elevato,



- sarcoma uterino indifferenziato, tumore uterino che assomiglia a un tumore dello stroma dei cordoni sessuali ovarici (UTROSC)
- Altri tumori mesenchimali: rhabdomyosarcoma, tumori perivascolari a cellule epitelioidi
- Tumori misti epiteliali-mesenchimali: adenomioma, adenofibroma, adenosarcoma
- Altre tipologie di tumori: tumore adenomatoide
- Completezza dell'escissione
- Dimensioni del tumore
- Localizzazione o espansione nelle strutture adiacenti (ad es. perimetri)
- Classificazione TNM
- Classificazione FIGO

### **Tumori mesenchimali benigni (noduli stromali endometriali e leiomiomi)**

- Tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Restanti risultati dell'utero: per altri tumori maligni e le rispettive lesioni preneoplastiche della cervice uterina e dell'endometrio, cfr.

### **Tumore muscolare liscio ad incerto potenziale di malignità (STUMP)**

- Tipologia del preparato, biopsia, curettage, isterectomia e, eventualmente, tipo di isterectomia
- Tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Dimensioni del tumore, infiltrazione nel miometrio, cervice, perimetriale sì/no
- Presente necrosi sì/no
- Numero di mitosi su 10 HPF
- Presente invasione dei vasi ematici o linfatici sì/no
- Riferimento ai margini di resezione: privi di tumore o meno, oppure non valutabile (ad. es. in caso di morcellamento)
- Relazioni con i margini di resezione: vaginale, perimetriale. Sierosa.
- Distanza minima del tumore dalla sierosa in mm.

### **Tumori mesenchimali maligni**

- Tipologia del preparato, biopsia, curettage, tessuto resecato, isterectomia e, eventualmente, tipo di isterectomia
- Tipologia istologica secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Dimensioni del tumore, infiltrazione nel miometrio, cervice, perimetriale sì/no
- Presente invasione dei vasi ematici o linfatici sì/no
- Presente necrosi sì/no
- Numero di mitosi su 10 HPF
- Riferimento ai margini di resezione: privi di tumore o meno, oppure non valutabile (ad. es. in caso di morcellamento)
- Relazioni con i margini di resezione: vaginale, perimetriale. Sierosa.
- Distanza minima del tumore dalla sierosa in mm.
- Stato dei linfonodi: indicare separatamente i linfonodi pelvici (destra/sinistra) e i linfonodi paraortici dopo l'interessamento
- Metastasi all'interno di organi che sono stati resecati: annessi, omento, biopsie peritoneali, se presenti.
- Stadio TNM secondo la classificazione TNM attualmente valida e categorizzazione FIGO
- L'applicazione sistematica del punteggio della FNCLCC non è considerata standard.

**Ulteriori risultati:**

- Cervice: alterazioni infiammatorie rilevanti, polipi
- Neoplasie intraepiteliali della cervice, epiteliali squamocellulari o ghiandolari sì/no.  
Se è presente una neoplasia intraepiteliale, indicare se è coinvolto un RR ectocervicale.
- Endometrio:
  - Trasformazioni non neoplastiche: ad esempio adenomiosi, altre lesioni rilevanti
  - Lesioni simil-tumorali (secondo la classificazione dell'OMS): polipi

**Allegato:**

**tipologie di tumori istologici ed esami supplementari immunoistochimici/biologici molecolari in caso di tumori mesenchimali (vedi anche l'attuale classificazione dell'OMS)**

**Leiomiomasarcoma:**

suddivisione dei leiomiomasarcomi secondo la classificazione dell'OMS in leiomiomasarcomi a cellule fusiformi, epitelioidi e mixoidi.

Criteri diagnostici per la classificazione dei tumori leiomiomatosi:

Necrosi delle cellule tumorali	Atipia	Mitosi/10HPF	Diagnosi
Disponibile	Diffusa, da moderata a intensa	Qualsiasi numero	Leiomiomasarcoma
Disponibile	Nessuna o ridotta	≥10	Leiomiomasarcoma
Disponibile	Nessuna o ridotta	<10	STUMP
Nessuna	Diffusa, da moderata a intensa	≥10	Leiomiomasarcoma
Nessuna	Diffusa, da moderata a intensa	5-9 o mitosi atipiche	STUMP
Nessuna	Nessuna o ridotta	<5	Leiomioma
Nessuna	Nessuna o ridotta	≥5	Leiomioma mitoticamente attivo
Nessuna	Focale, da moderata a intensa	≥5	STUMP

L'epitelioide e i leiomiomasarcomi mixoidi sono spesso meno pleomorfi e hanno una minore attività mitotica (< 10/10 HPF). La diagnosi si basa essenzialmente sulla crescita infiltrativa sfuocata.

**Sarcomi stromali:**

distinzione secondo l'OMS in sarcomi endometriali stromali di basso grado, sarcomi endometriali stromali di grado elevato, sarcomi uterini indifferenziati e adenosarcomi

**Sarcomi endometriali stromali di basso grado**

- Caratteristiche istologiche: invasione a forma di dito ≥3 mm o più di 3 foci invasivi oltre il margine del nodulo tumorale
- Immunoistochimica: generalmente per CD10, WT1, recettore degli estrogeni e del progesterone
- Esame molecolare (opzionale): in circa il 60% della traslocazione t(7;17) con una fusione di 2 geni zinc-finger (JAZF1/JJAZ1). Cave: questa traslocazione è rilevabile in parte anche nei noduli stromali endometriali.

**Sarcomi endometriali stromali di grado elevato**

- Caratteristiche istologiche: istologia parzialmente bifasica con transizione da aree di basso grado ad aree di tumore epitelioide a cellule rotonde con atipie nucleari di grado elevato.

- Immunoistochimica: perdita di CD10 e recettori ormonali in aree di grado elevato; positività alla ciclina D1; eventualmente positività a CD99 e CD117; negatività a DOG-1 negativo.
- Esame molecolare (opzionale): t(10/17) con la fusione del gene YWHAE/FAM22A/B.

#### **Sarcoma uterino indifferenziato**

- Caratteristiche istologiche: sarcomi di grado elevato senza differenziazione specifica, spesso morfologia cellulare epitelioida con elevato polimorfismo dei nuclei cellulari e elevato tasso di mitosi. Immunoistochimica: spesso positività focale per EMA (antigene epiteliale della membrana); citocheratine, soprattutto CK18 e p53, sono spesso sovraesprese. Cave: carcinoma indifferenziato

#### **Adenosarcoma**

- Caratteristiche istologiche: tipica morfologia a foglia con formazione sporgenze a cupola periglandolari. Tasso di mitosi di 2 o più per HPF.
- Ulteriori informazioni sul grado istologico:
  - Grado basso
  - Grado elevato
  - Presente crescita eccessiva sarcomatosa (“sarcomatous overgrowth”, cioè almeno il 25% del tessuto del sarcoma è espanso e puro senza componente epiteliale) sì/noImmunoistochimica: positività ai CD10, recettori ormonali, WT1. Eventuale positività agli SMA (anticorpi antimuscolo liscio). Nelle aree di grado elevato, perdita di CD10 e di recettori ormonali e, eventualmente, espressione di altri marcatori (ad es. miogenina in caso di componenti rhabdomyosarcomatosi).

#### **Tumori rari**

Suddivisione secondo la classificazione dell'OMS

- Rhabdomyosarcoma
- PEComa (tumore a cellule epiteliodi perivascolari)
- UTROSCT (tumore uterino che assomiglia a un tumore dello stroma dei cordoni sessuali ovarici)
- Tumori stromali gastrointestinali

## Riferimenti endometrio:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014. World Health Organization Classification of Tumors. 4th ed.
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2017.
3. FIGO Cancer Report. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131 (Suppl 2);S96-S104.
4. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g090-dataset-for-histopathological-reporting-of-endometrial-cancer.html>
5. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:45-65.
6. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;2547-2559.
7. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. *Cancer* 1995;75:81-86.
8. Longacre TA, Chung MH, Jensen DN, Hendrickson MR. Proposed criteria for the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma: a diagnostic test for myoinvasion. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:371-406.
9. Zaino RJ, Kurman RJ. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma. *Sem Diagn Pathol*. 1988;5:154-171.
10. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:347-355.
11. Gatus S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol* 2016;29:S45-S58(suppl 1).
12. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX et al. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. *Am J Surg Pathol* 2014;38:189-196.
13. Darvishian F, Hummer A, Thaler H, et al. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1568-1578.
14. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumours) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:687-690.
15. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy JB, Collard O et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277.
16. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26:115-123.
17. Chattopadhyay S, Galaal KA, Patel A, Fisher A, Nayar A, Cross P et al. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *BJOG* 2012;119:1162-1170.
18. Hanley KZ1, Dustin SM, Stoler MH, Atkins KA. The significance of tumour involved adenomyosis in otherwise low-stage endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:445-451.
19. Krizova A, Clarke BA, Bernardini MQ, James S, Kalloger SE, Boerner SL et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens: a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol* 2011;35:115-126.
20. Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG. WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology* 2009;55:478-482.
21. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1419-1424
22. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26:5965-5971
23. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med*. 1994;96:516-520.
24. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet*. 1999;23:142-144.
25. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1501-1509.
26. Geurts-Giele WR, Leenen CH, Dubbink HJ, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol*. 2014;234(4):548-559.

27. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):306-310.
28. Rabban JT, Calkins SM, Karnezis AN, Grenert JP, Blanco A, Crawford B et al. Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients: implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2014;38:793-800.
29. Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009;33:925-933.
30. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/endometrium-16biomarker-1100.pdf>
31. NCCN Guidelines: Uterine Neoplasms, Version 1.2018
32. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

## Riferimenti lesioni mensesimali:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014. World Health Organization Classification of Tumors. 4th ed.
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2017.
3. McCluggage WG, Fisher C, Hirschowitz L. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histological reporting of uterine sarcomas, 3rd ed, 12.2016, The Royal College of Pathologists. <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>
4. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, Birdsong GG et al. Protocol for the examination of Specimens from patients with primary sarcoma of the uterus. 6.2017. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-uterine-sarcoma-17protocol-4000.pdf>
5. D'Angelo E, Spagnoli LG, Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. *Hum Pathol*. 2009;40:1571-1585.
6. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:403-412.
7. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms: a clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:535-558.
8. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:326-332.
9. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112:820-830
10. Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L, Collin F, Bertrand G, Trassard M et al. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:385-390.
11. King ME, Dickersin GR, Scully RE. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1982;6:589-598.
12. Prayson RA, Goldblum JR, Hart WR. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *Am J Surg Pathol* 1997;21:383-391.
13. Veras E, Zivanovic O, Jacks L, Chiappetta D, Hensley M, Soslow R. "Low-grade leiomyosarcoma" and late-recurring smooth muscle tumors of the uterus: a heterogeneous collection of frequently misdiagnosed tumors associated with an overall favorable prognosis relative to conventional uterine leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1626-1637.
14. Garg G, Shah JP, Liu JR, Bryant CS, Kumar S, Munkarah A et al. Validation of tumor size as staging variable in the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I leiomyosarcoma: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1201-1206.
15. Ip PP, Lam KW, Cheung CL, Yeung MC, Pun TC, Chan QK et al. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1215-1224.
16. McClean G, McCluggage WG. Unusual morphologic features of uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: massive lymphoid infiltration and vasculitis. *Int J Surg Pathol* 2003;11:339-344.
17. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms: a clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:415-438.
18. Chiang S, Ali R, Melnyk N, et al. Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1364-1372.
19. Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98(11):6348-6353.
20. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:641-653.
21. Nucci MR, Harburger D, Koontz J, Dal Cin P, Sklar J. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:65-70.
22. Ohta Y, Suzuki T, Omatsu M, et al. Transition from low-grade endometrial stromal sarcoma to high-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:374-377.
23. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, Marino-Enriquez A, Zhu M, Guo X et al. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1562-1570.

24. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol.* 1990;21:363-381.
25. Clement PB. Mullerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth: a clinicopathological analysis of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:28-38.
26. Gallardo A, Prat J. Mullerian adenosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:278-288.
27. McCluggage WG. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:122-129.
28. Soslow RA, Ali A, Oliva E. Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1013-1021.
29. Fadare O. Heterologous and rare homologous sarcomas of the of the uterine corpus: a clinicopathologic review. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:60-74.
30. Ferguson SE, Gerald W, Barakat RR, Chi DS, Soslow RA: Clinicopathologic features of rhabdomyosarcoma of gynecologic origin in adults. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:382-389.
31. Houghton JP, McCluggage WG. Embryonal rhabdomyosarcoma of the cervix with focal pleomorphic areas. *J Clin Pathol* 2007;60:88–89.
32. Li RF, Gupta M, McCluggage WG, Ronnett BM. Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the uterine corpus and cervix in adult women: report of a case series and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2013;37:344-355.
33. Daya DA, Scully RE. Sarcoma botryoides of the uterine cervix in young women: a clinicopathological study of 13 cases. *Gynecol Oncol* 1988;29:290–304.
34. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1558-1575.
35. Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-5-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1-13.
36. Pradhan D, Mohanty SK. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1832-1836.
37. Terada T. Gastrointestinal stromal tumor of the uterus: a case report with genetic analyses of c-kit and PDGFRA genes. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:29-34.
38. Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, van Gemert WG, Vos MC. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Gynecol Oncol* 2005;97:970-972.
39. Raut CP, Nucci MR, Wang Q, Manola J, Bertagnolli MM, Demetri GD et al. Predictive value of FIGO and AJCC staging systems in patients with uterine leiomyosarcoma. *Eur J Cancer* 2009;45:2818–2824.
40. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:350–362.
41. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88:1425–1431.
42. Hoang et al., Novel High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Morphologic Mimicker of Myxoid Leiomyosarcoma. [Am J Surg Pathol. 2017 Jan; 41\(1\): 12–24.](#)
43. Lee et al, 14-3-3 fusion oncogenes in high-grade endometrial stromal sarcoma. [Proc Natl Acad Sci U.S.A.](#) 2012 Jan 17;109(3):929-34. doi: 10.1073/pnas.1115528109.

Autori:

P.-A.Diener, E.C. Obermann

Gennaio 2019