

Quindi ricordiamo che per il corpo dell'utero abbiamo sia una patologia del miometrio che dell'endometrio, sia per l'endometrio che per il miometrio una patologia benigna e una patologia maligna. In genere sia la patologia miometriale che endometriale è ormonodipendente, nel senso che ha tra i fattori di rischio elevati livelli di estrogeni o una maggiore sensibilità dell'organismo a livelli normali di estrogeno. Quindi tra i fattori di rischio sia dell'adenocarcinoma dell'endometrio sia del fibroma uterino vi è un iperestrogenismo relativo che significa che la donna ha dei livelli non necessariamente più alti di estrogeni ma non bilanciati da un normale livello di progesterone, per esempio ha dei cicli anovulatori con produzione di estrogeni non controbilanciata dal progesterone. Questo va a determinare sia delle lesioni benigne che hanno potenzialità di trasformazione maligna, e questo vale per le iperplasie dell'endometrio, che dobbiamo considerare un tutt'uno con l'adenocarcinoma dell'endometrio perché sono benigne ma hanno una potenzialità di trasformazione maligna, diversa in base al tipo istologico (iperplasia benigna non necessita di trattamento aggressivo mentre l'iperplasia adenomatosa con atipie ha una particolare evoluzione). Nei confronti invece della patologia benigna del corpo dell'utero cioè dei miomi la potenzialità di trasformazioni maligne in sarcomi è estremamente bassa anche se c'è una certa incidenza.

Questo è un polipetto endometriale che stavamo togliendo in corso di isteroscopia. Questo è un video di come andiamo ad asportare i miomi in via isteroscopia utilizzando un particolare apparecchio e tagliamo il mioma e le varie fettine che abbiamo ottenuto le possiamo asportare attraverso il collo dell'utero. Questo apparecchio è un isteroscopio di derivazione urologica in cui facciamo passare un'ansa che ci permette di tagliare a fettine la patologia.

L'iperplasia la rivediamo perché la presenza di una patologia funzionale caratterizzata dalla proliferazione ha un'incidenza soprattutto nel periodo premenopausale in rapporto all'iperestrogenismo relativo. Tutte le patologie uterine ci danno più o meno la stessa sintomatologia in genere la perdita ematica atipica come lo spotting, una menorragia cioè una mestruazione che inizia quando deve iniziare ma dura di più per esempio più di 5gg e può trasformarsi in metrorragia che è la perdita ematica al di fuori del flusso mestruale mentre menorragia la definiamo come la perdita ematica molto abbondante durante il flusso mestruale, spesso parliamo di menometrorragia cioè le perdite ematiche che iniziano con le mestruazioni durano talmente tanto tempo che diventano metrorragia. Il sintomo perdita ematica non ci dice nulla della origine della patologia perché possiamo avere perdite ematiche in un utero perfettamente normale, in assenza di patologia organica, sia in presenza di polipi, miomi, iperplasie, adenocarcinoma dell'utero per cui il sintomo è aspecifico e siamo costretti a pensare al Ca in tutte le donne che hanno una emorragia per cui facciamo diagnostica approfondita in tutti i casi di perdite perché non bisogna sottostimare, considerate che l'incidenza di menorragia è bassa nelle donne che hanno disturbi mestruali, considerate che in menopausa è frequente, uno dei disturbi nel periodo premenopausale è proprio l'alterazione dei flussi mestruali. Quindi queste donne vanno osservate perché potrebbe esserci una menometrorragia che dipende da cause organiche.

Gli estrogeni e il progesterone hanno un effetto diverso sull'endometrio, gli estrogeni stimolano la proliferazione, mentre il progesterone ha un'azione regolatoria ed inibitoria della proliferazione endometriale. Quindi la regolazione della proliferazione è data dall'integrazione dell'E2 e P. Quindi l'iperplasia è preceduta da un iperestrogenismo che può essere di tipo endogeno o esogeno. Quello esogeno o iatrogeno si ha quando da alla donna estrogeni, quando abbiamo parlato di menopausa abbiamo detto che una delle terapie è l'ormonoterapia. All'inizio negli USA vennero trattate con gli estrogeni un gran numero di donne non controbilanciando con il progesterone e si ebbe un'incidenza del Ca dell'endometrio altissima. Si capì che per la terapia ormonale nelle donne in menopausa dovevamo bilanciare con progesterone. Se io do il tamoxifene che veniva dato per la patologia mammaria sicuramente un effetto è l'iperplasia endometriale e può aumentare l'incidenza di Ca, per cui nella donna che fa il tamoxifene per Ca mammario ho la possibilità di controllare anche l'endometrio. Poi vi è l'iperestrogenismo endogeno che può cioè dipendere da un insieme di situazioni come un'iper cellularità delle cellule dello stroma ovarico, tumori ovarici che producono estrogeni, le donne

obese hanno un iperestrogenismo relativo per una metabolizzazione maggiore degli androgeni in particolare l'androstenedione in estrogeni quindi la donna più grassa è ,più ha elevati livelli di estrogeni.Se viene da me una donna in postmenopausa che è obesa e perde sangue io sicuramente vado a pensare ad un tumore dell'endometrio e non della portio perché l'obesità è un fattore di rischio per l'endometrio e non per quello della portio.Quindi le classificazioni istologiche delle iperplasie sono numerose,diciamo che nella realtà le possiamo chiamare come ci pare,l'importante è vedere se abbiano o no atipie cellulari,vi è una differenza sostanziale tra le iperplasie con atipie e quelle senza atipie.

Se io faccio un'isteroscopia e vedo un'area iperplastica cioè che è cresciuta di più ma non riesco a vedere il grado di atipia cellulare per cui per fare una diagnosi dovrò fare una biopsia per sapere se quella zona in cui vi è l'iperplasia ha un rischio di trasformazione basso o alto.Il mio atteggiamento terapeutico è diverso,se è ad alto rischio la tratto come se avesse un Ca,se a basso posso decidere se trattarla o non trattarla in base alla sintomatologia,posso con la terapia medica cioè con il progesterone o posso anche non trattarla.Quindi distinguiamo un'iperplasia ghiandolare semplice,un'iperplasia ghiandolare cistica ,un 'iperplasia ghiandolare adenomatosa e una atipica,queste prime 3 dipende dal numero delle ghiandole,dal loro polimorfismo,dai rapporti tra componente stromale e ghiandolare,l'importante è distinguere tra quelle con atipie e quelle senza.La diagnosi di iperplasia è identica a quella di adenocarcinoma dell'endometrio,come quella del mioma e del polipo,nel senso che la donna viene da noi,facciamo un'attenta anamnesi(se ha assunto farmaci ,i caratteri delle mestruazioni come sono,il numero di gravidanze perché se è una patologia estrogeno dipendente mi interessa sapere il numero di mestruazioni che ha avuto)quindi faremo un controllo clinico ,cioè vado a vedere l'origine del sangue,se esce dall'orificio uterino esterno per differenziare le patologie cervicali da quelle endouterine,per esempio se ha una patologia fibrotica del collo dell'utero per cui perde sangue ogni volta che ha rapporti o ha delle vegetazioni sarò indirizzato verso una patologia cervicale.Quindi la visito con lo speculum per vedere l'origine del sanguinamento,poi la visito con la visita bimanuale,prima con la mano dx palpo il collo dell'utero poi con la mano sn sull'addome cerco di palpare l'utero tra mano dx e sn,vedo il volume dell'utero,la mobilità,la superficie se è liscia e regolare o è bozzuta e quindi è facile che abbia dei miomi al suo interno,vado a vedere poi le regioni annessiali che spesso alla visita non sono palpabili,soprattutto se la donna non è particolarmente magra non riesco a palpare le ovaie,se sono aumentate di volume le riesco a palpare e avrò la sensazione di una massa pseudocistica come una pallina di gomma.Quindi dalla visita posso poi decidere l'iter diagnostico.Quindi facciamo una ECO TV tranne nei sospetti di utero miomatoso,in questo caso uso la sonda addominale che mi permette di vedere meglio i miomi,poi la ECO TV che mi permette di vedere meglio il collo dell'utero,l'endometrio e le ovaie,solo se la donna non ha mai avuto rapporti non posso usare la sonda TV.La ECO la devo fare in un momento preciso del ciclo perchè l'endometrio si modifica nel corso del ciclo,in una donna che non ha le mestruazioni perchè sta in menopausa la ECO posso farla in qualsiasi momento,in una donna che mestrua normalmente in cui ho il sospetto di patologia endometriale allora appena dopo le mestruazioni,non durante perchè i coaguli andrebbero ad interferire con la visione dell'endometrio,quindi devono essere finite le mestruazioni ma non deve essere ripartito il ciclo ovarico perchè non riuscirei a vedere bene né l'endometrio né le ovaie.

Poi sulla base dell'ECO decido se fare un'indagine di secondo livello o no che è l'isteroscopia,per farla dobbiamo distendere le pareti dell'utero che tenderebbero a collabire e la distensione la posso farla con Co2 o con liquido,oggi quasi tutte vengono fatte con il liquido.Posso vedere se ha una patologia organica che deforma la cavità o una patologia endometriale,riesco a fare diagnosi immediata di mioma intracavitario,logicamente vedo solo quello che sporge nella cavità, tutto quello che è nel miometrio io non lo vedo, per cui se io ho un mioma di 10cm che non mi deforma la cavità io non lo vedo assolutamente ,mentre riesco a vedere i miomi che sono parzialmente o totalmente sottomucosi,la scelta terapeutica dipende poi dalla quota di mioma che è intracavitaria perché se posso operarla per via isteroscopica è meglio.Se all'isteroscopia sospetto che una zona dell'endometrio sia alterata faccio una biopsia utilizzando in corso di isteroscopia una camicia operativa che ha all'interno un piccolo canalino per una pinza molto sottile. Sulla base della biopsia farò l'esame istologico e sulla base dell'esame istologico deciderò la mia terapia.

Che tipo di terapia facciamo? Nelle iperplasie senza atipie posso fare una terapia medica in base alla sintomatologia, se ho un'iperplasia associata ad un utero miomatoso io devo trattare l'utero miomatoso perché anche se tratto l'iperplasia mi può dare il sanguinamento, se abbiamo fibromi farò un trattamento che sarà chirurgico, che potrà essere conservativo o demolitivo, la scelta dipende da vari fattori come l'età e dal desiderio di prole ed è sempre meglio se riusciamo a conservarlo.

Anche se abbiamo un alto numero di miomi un intervento conservativo lo riusciamo a fare, anche se quella donna ha la possibilità che nel giro di qualche anno si formino altri miomi, non perché si riformano quelli che ho tolto ma perché il clima ormonale che ha permesso la nascita di tanti miomi non è stato modificato.

Se invece ho un'iperplasia in un utero non fibromatoso posso tentare anche una terapia medica, che ha però un grosso impatto a livello epatico. Quindi diamo progestinici che sono composti di sintesi con un'azione simile al progesterone ma a differenza di quelli naturali hanno degli effetti aggiuntivi, come l'effetto mineralcorticoide, androgenizzante, diverso in base al tipo. Possiamo usare anche il danazolo che era prima usato maggiormente adesso di meno, anche se ha tutta una serie di effetti collaterali che non rendono questa terapia particolarmente accettabile. Poi abbiamo gli analoghi del GNRH, noi abbiamo detto che il GNRH ha un'azione prima di stimolo e poi di blocco, con gli analoghi lo blocco e la donna avrà bassi livelli di estrogeni e contrasto la patogenesi, se però la tratto per molto tempo avrà dei disturbi simili a quelli postmenopausali come l'osteoporosi, quindi posso fare analoghi più terapia ormonale sostitutiva che non mi aumenta di molto i livelli di E2 quindi non mi porta una crescita dell'endometrio.

Vi sono poi procedure chirurgiche conservative, il raschiamento che secondo me non andrebbe mai fatto perché non ha utilità né di tipo diagnostico né terapeutico e non dovrebbe rientrare più nelle procedure ginecologiche, per esempio se ho una menorragia è sbagliato fare raschiamento per vedere l'endometrio, è meglio fare un'isteroscopia e se c'è una zona sospetta facciamo biopsia, oppure se ho un'adenocarcinoma limitato all'area tubarica se faccio un raschiamento rischio di non prenderlo, se la donna ha un grosso polipo scivolo solo sul polipo.

Un tipo di intervento conservativo nelle iperplasie a basso rischio è l'ablazione endometriale in isteroscopia, asportando anche un po' del sottostante miometrio facendo in modo che non si abbia una rigenerazione dell'endometrio, eliminando sia lo strato funzionale che va via con il raschiamento sia quello basale che con il raschiamento non va via. L'ablazione possiamo farla sia con l'isteroscopia sia con tutta una serie di tecniche cieche con apparecchi che introdotti in utero mi distruggono l'endometrio usando l'ipertermia o l'ipotermia, metto quindi una sonda con palloncino con H<sub>2</sub>O a temperatura molto alta che mi distrugge l'endometrio, questo vale anche per la basse temperature.

Se invece ho un'iperplasia ad alto rischio faccio un'isterectomia cioè la tratto come se si trattasse di un adenocarcinoma.

#### CARCINOMA ENDOMETRIALE

È una formazione maligna dell'endometrio. Abbiamo 2 tipi di Ca endometriale e 2 picchi d'incidenza: uno nei primi anni della postmenopausa tra i 50 e i 59 anni e l'altro tra i 70 e i 79 anni, sono 2 tumori diversi. Quello che abbiamo detto prima vale per il primo tipo che insorge su un'iperplasia, il secondo invece insorge su un endometrio atrofico, tutti quelli estrogeni dipendenti hanno bisogno di una lesione preneoplastica, quelli che insorgono su un endometrio atrofico no.

E questo rende anche difficile lo screening che posso fare solo sull'iperplasia.

Quindi il primo estrogeno dipendente che insorge su un endometrio iperplastico, il secondo estrogeno indipendente che insorge su un endometrio atrofico.

Il primo rappresenta circa 80% delle neoplasie endometriali quindi con gli screening l'altro 20% non lo individuamo, il tipo istologico è in genere endometroide, in genere meno maligno di quello che insorge su endometrio atrofico nel senso che dipende dal grado di differenziazione cellulare, ha in genere una moderata o elevata differenziazione, tende a diffondere in superficie piuttosto che in profondità e questo è positivo ed in genere risponde a terapie ormonali e in genere ha prognosi favorevole rispetto all'altro.

L'altro invece ha un'incidenza dopo i 70 anni, in genere è un Ca squamoso a cellule chiare, ha scarsa differenziazione che noi distinguiamo in g1 g2 g3, tende a diffondere in profondità infiltrando il miometrio e ha prognosi peggiore.

Dal punto di vista dell'etiopatogenesi abbiamo visto che l'endometrio normale in caso di iperstrogenismo assoluto o relativo ha un'iperplasia, questa per trasformarsi in Ca ha bisogno di ulteriori promotori, che inducono mutazioni genetiche fino al Ca.

Quello che insorge su endometrio atrofico ha sicuramente una maggiore componente genetica e si passa da un endometrio atrofico ad un Ca in situ e poi un Ca invasivo.

Tra i fattori di rischio del Ca tipo 1 abbiamo tutte quelle situazioni che portano ad un iperstrogenismo: menarca precoce, menopausa tardiva, obesità, nulliparità, diabete, ipertensione, tumori ovarici estrogeno secernenti.

In genere la sintomatologia è tardiva, quando la donna viene sintomatica è già avanzato.

Possiamo avere perdite ematiche abbondanti o no, una leucocantorea che indica perdite bianche più o meno purulente.

Come diffonde? In genere prima al collo dell'utero, cioè può estendersi in superficie ed interessare il collo, questo però cambia lo stadio e dovrò trattarlo come se fosse un Ca della portio, che trattiamo in maniera più aggressiva perché metastatizza più velocemente per via linfatica, quindi devo fare una terapia più aggressiva. Ciò significa che devo fare una stadiazione prechirurgica quanto più precisa possibile.

Poi devo andare a vedere in prechirurgico anche il grado di diffusione miometriale e si è visto che se fosse superiore al 50 % il rischio di metastasi è più alto.

Le vie di diffusione sono per contiguità, poi linfatica e poi successivamente per via ematica.

Quindi per la diagnosi come per il polipo: visita ginecologica, ECO TV, isteroscopia con biopsia, se abbiamo un Ca sicuramente una TC o RM per vedere eventuale impegno linfonodale.

Con gli apparecchi ecografici di ultima generazione riesco a valutare l'infiltrazione miometriale e l'isteroscopia per l'impegno cervicale.

L'unico meccanismo per cui posso ancora fare un raschiamento è questo caso, se io ho fatto una biopsia di un adenocarcinoma dell'endometrio prima mi asporto tutto quello che è cervice per vedere se è infiltrato.

Ritornando allo screening abbiamo detto che queste procedure le faccio anche nelle asintomatiche cioè se viene da me una donna in post menopausa devo valutare il rischio oncologico, per il Ca endometriale faccio una ECO TV, in qualsiasi momento se è in postmenopausa e vado a misurare lo spessore dell'endometrio. Se superiore a 5 mm necessita di isteroscopia che mi permette di filtrarle, che faccio sempre nelle sintomatiche o nelle asintomatiche con spessore superiore ai 5 mm. Se la donna è in terapia ormonale sostitutiva la ECO la devo fare alla sospensione della terapia o quando ha ricominciato a fare solo estrogeni altrimenti l'immagine è falsata.

Queste sono le immagini endoscopiche, diciamo che spesso è evidente per cui con un minimo di esperienza si riesce a prevedere anche se la diagnosi è istologica.

La classificazione FIGO è questa qua, stadio 0 è Ca in situ o iperplasia tipica, mentre per la portio è facile parlare di Ca in situ se non ha mai superato la membrana basale, per l'endometrio è difficile dirlo perché non riusciamo ad esaminare tutte le zone e a dire che non ha mai superato la membrana basale. Lo stadio 1 è quello in cui è limitato al corpo dell'utero e sarà 1a 1b 1c, a se interessa solo l'endometrio, b meno del 50% del miometrio, c almeno il 50%.

Secondo stadio interessa anche il collo e avremo terapia più aggressiva, sarà diversa in base al coinvolgimento solo della componente stromale o ghiandolare, terzo al di fuori dell'utero ma all'interno della pelvi, 3a e 3b in base all'interessamento peritoneale o vaginale, quarto stadio invece abbiamo metastasi extrapelviche.

Sicuramente la prognosi cambia nei vari stadi.

Che tipo di terapia andiamo a fare? Sicuramente la chirurgia. Facciamo nelle forme con impegno inferiore al 50% un'isterectomia semplice, che significa che tolgo solo l'utero compreso il collo e con l'esclusione degli annessi, se tolgo solo il corpo faccio un'isterectomia subtotale, se tolgo anche gli annessi faccio un'isterectomia e una annessectomia, che può essere mono o bilaterale, se tolgo solo l'ovaio faccio un'ovariectomia, solo tuba una salpingectomia, ho l'annessectomia solo se tolgo insieme ovaio e tuba. Isterectomia totale vuol dire che tolgo tutto l'utero, sia corpo che collo.

Solo il collo lo posso fare sia in modo parziale come vedrete parlando del Ca della portio sia totale con una tracheotomia. Ricordate nel Ca dell'endometrio facciamo un'isterectomia totale, o addominale o vaginale, con annessectomia bilaterale, la vagina in genere non la tocchiamo, poi la linfadenectomia pelvica, qualcuno dice che dobbiamo andare a farla sempre quella pelvica per vedere l'infiltrazione, altri dicono solo se c'è un'infiltrazione miometriale superiore al 50%, comunque è corretto farla sempre se superiore al 50%. Successivamente alla chirurgia abbiamo una radioterapia adiuvante se abbiamo una positività alla linfadenectomia (la presenza di linfonodi non presi ci tranquillizza abbastanza perché la diffusione linfatica è più precoce di quella per via ematica) o una infiltrazione miometriale superiore al 50% o se sono G3, tumore aggressivo perché indifferenziato.

In rapporto al grado alcune neoplasie possono trovare giovamento da una chemio generalmente in fase metastatica ma considerate che la chemioterapia ha scarso effetto sull'endometrio.

Sicuramente dopo la donna fa il follow-up quindi dovrà fare delle visite, delle ecografie, dovrà fare una TC addomino-pelvica almeno ogni anno e se fa la radio subito dopo la fine della radio e controllo a 6 mesi.

La terapia dell'adenocarcinoma dell'endometrio su base atrofica è la stessa, quello che un po' più complesso è la diagnosi, nel senso che ci arriva una donna sintomatica che a 80 anni ha perdite ematiche e quindi facciamo subito diagnostica di secondo livello, considerate che la neoplasia può anche essere estremamente limitata, cioè quello su base iperplastica è esteso in superficie per cui lo vediamo facilmente, quello su base atrofica può essere molto limitato in superficie ma essere invasivo nell'endometrio quindi devo essere attento a biopsizzare tutto l'endometrio e in particolare tutte le zone che non sono perfettamente lisce.

Domanda sul raschiamento frazionato.

Risposta del prof: il raschiamento è una procedura sia di tipo diagnostico che terapeutico, sia ginecologica che ostetrica, che consiste nell'accedere alla cavità uterina con delle curette che hanno la forma di cucchiaio che servono a raschiare la parete.

Quindi in ostetricia se ho un aborto ritenuto devo asportare del materiale della gravidanza, per entrare in cavità uterina dapprima devo dilatare il canale cervicale che non mi permette di entrare per cui ho dei cilindri di calibro crescente in modo tale che io inserisco prima quelli di calibro inferiore e poi quelli di calibro maggiore in modo da avere dilatazione graduale, in maniera tale da introdurre la curette che è tagliente e mi vado ad asportare l'endometrio.

È chiaro che essendo una manovra cieca è ad alto rischio di complicazioni. In ostetricia la usiamo nelle gravidanze interrotte prima della nona-decima settimana altrimenti abbiamo embrione già ben formato e la procedura è diversa.

L'unica differenza è che la curette è meno tagliente di quella ginecologica.

Un'altra possibilità è nel postpartum perché se la donna va in atonia e pensiamo che ci siano delle membrane con questa curette riusciamo ad asportarle.

Perché è non tagliente in ostetricia? Perché l'utero gravido è più molle dell'utero ginecologico e se arrivo sul fondo e continuo a spingere vado in cavità addominale, considerate che le donne sono morte per rottura d'utero non diagnosticate perché si ha un'emorragia profonda, perché la donna non si accorge della rottura e se vado in utero e uso oltre alla curette una pinza posso afferrare un'ansa intestinale, determinando lesioni gravissime. Considerate che è molto frequente, è quasi impossibile che un ginecologo non abbia mai avuto complicazioni, importante è riconoscerla subito.