

CARCINOMA ENDOMETRIAL TIPUS CARCINOMA SERÓS

Beatriu Domènech Grau; Ana Isabel Olmo Garcia; Ramon Bosch Príncipe; Laia Adalid Llansa

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa

CAS CLÍNIC

Dona de 79 anys, menopàusica, amb obesitat i hipertensió arterial, que acudeix per metrorràgies. El TC toracoabdominal evidencia una gran massa tumoral parametrial dreta, que s'esté fins a vasos ilíacs externs i està en íntim contacte o engloba parcialment l'ovari dret, múltiples adenopaties supra i infradiafragmàtiques, nombrosos implants peritoneals i metàstasis hepàtiques, esplèniques i pulmonars. Citologia líquida cervicovaginal i biòpsia endometrial.

Troballes citològiques i histològiques

Extensió citològica amb presència de cèl·lules glandulars atípiques, disposades de manera aïllada o en agrupacions tridimensionals de morfologia pseudopapil·lar.

Aquestes cèl·lules presenten citoplasmes majoritàriament escassos o moderats, microvacuolats o vacuolats i, en menor proporció, amplis i densos, en ocasions amb neutròfils en el seu interior. Els nuclis són pleomòrfics, amb anisonucleosi, irregularitats de la membrana nuclear, cromatina en grumolls o casualment pàl·lida i nuclèol/s prominent/s. Presència d'abundant diàtesi tumoral i aïllades imatges suggestives de microcalcificacions.

Biòpsia endometrial constituïda per una idèntica proliferació epitelial atípica, disposada formant estructures papil·lars i glandulars complexes.

L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre la biòpsia va demostrar positivitats intenses i difuses per p53 i p16, positivitat conservada per proteïnes reparadores de

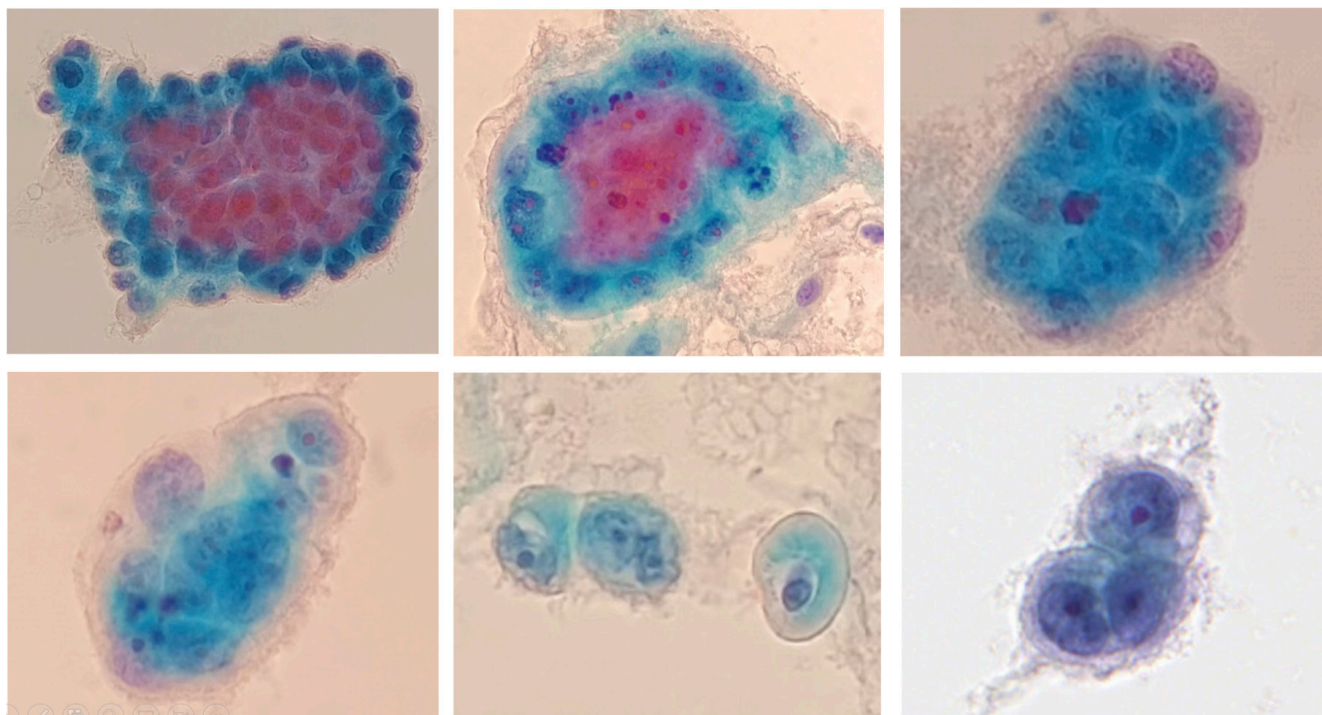


Figura 1. Citologia líquida cervicovaginal. PAP

l'ADN (PMS2, MSH6, MLH1 i MSH2), positivitat en el 90 % de la cel·lularitat tumoral per RE i per RP en el 10% i positivitat dèbil i difusa per PTEN. L'estudi molecular per detectar VPH d'alt risc va ser negatiu.

Donades les dades clíniques i les troballes en les tècniques d'imatge i en els estudis citològic, histològic, immunohistoquímic i molecular, el diagnòstic fou de: CARCINOMA ENDOMETRIAL, TIPUS SERÓS. Patró histològic predominant: papil·lar. Grau nuclear: III

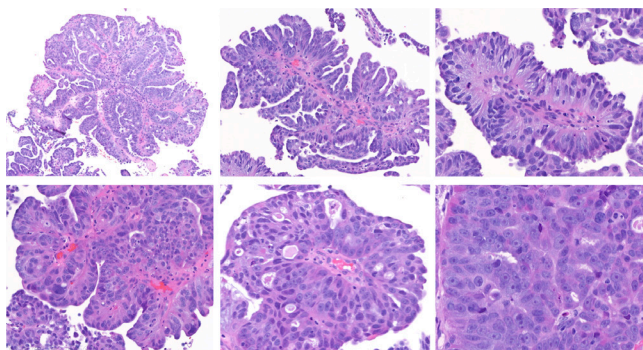


Figura 2. Biòpsia endometrial. H-E

DISCUSSIÓ

El carcinoma endometrial (CE) és la neoplàsia ginecològica maligna més freqüent en els països desenvolupats.

En els últims 30 anys s'ha produït un augment de la incidència, com a conseqüència d'un augment generalitzat dels factors de risc 1,2.

Factors de risc 2:

- Obesitat i malalties associades a síndrome metabòlica (diabetis, síndrome d'ovari poliquístic). EL CE és el tumor més fortament associat a l'obesitat. En dones amb IMC elevat el risc de càncer pot incrementar-se en més del 50%.
- Estats de hiperestrogenisme
 - Tractaments hormonals
 - Tumors productors d'hormones (tumors de la teca i de la granulosa)
 - Síndrome de Stein-leventhal
- Menopausa
- Tamoxifè: efecte agonista estrogènic sobre l'endometri. Duplicant el risc.

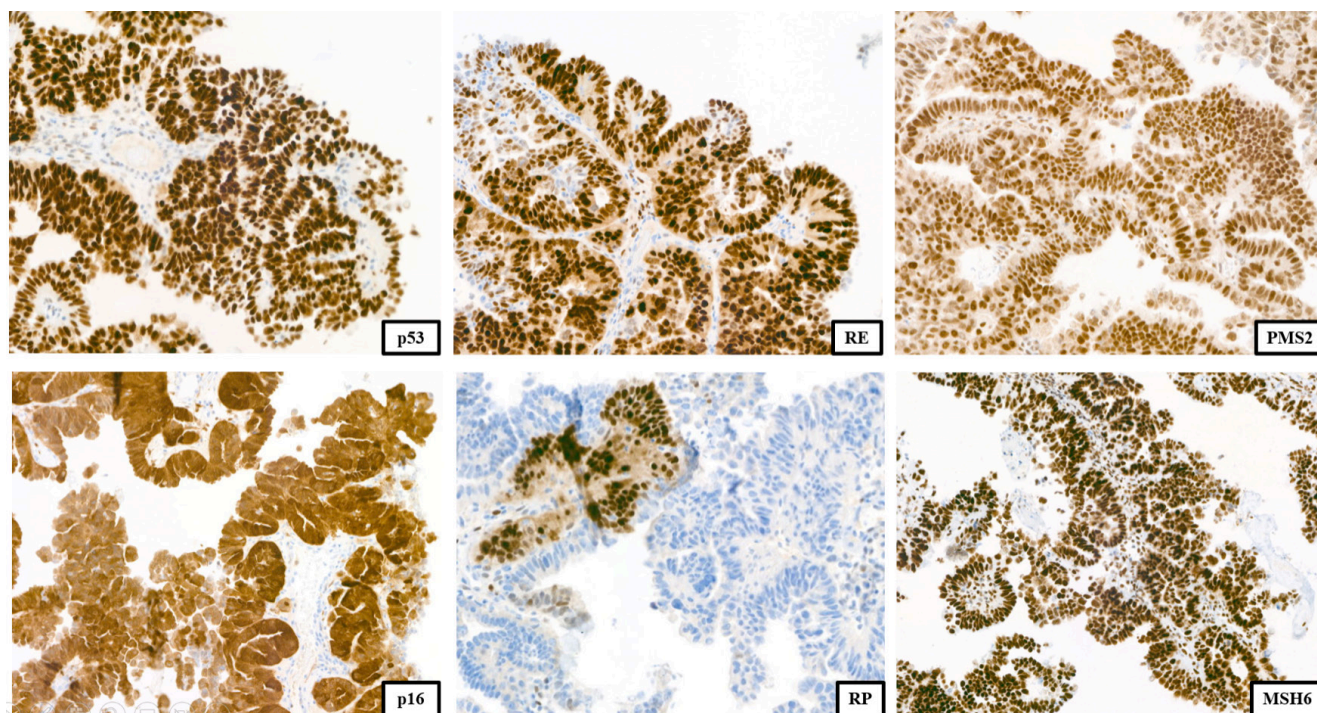


Figura 3. Estudi immunohistoquímic

RODA DE CASOS

El principal símptoma de sospita de neoplàsia endometrial és el sagnat genital anòmal (91% de prevalença de sagnat postmenopàusic, independent de l'estadi tumoral), especialment en pacients postmenopàusiques o amb factors de risc associats 2,3.

La majoria de les pacients són diagnosticades a partir dels 55 anys, però fins un 25% dels casos es diagnostiquen abans (5-6% 35-44 anys) 2.

La darrera classificació de la OMS descriu els següents tipus histològics 1,3,4:

- Carcinoma endometriode
- Carcinoma serós (CS)
- Carcinoma de cèl·lules clares
- Carcinoma indiferenciat/desdiferenciat
- Carcinoma mixt
- Carcinosarcoma
- Variants inusuals (mesonèfric-like, tipus mucinós gàstric/gastrointestinal i carcinoma escamós)

Els carcinomes endometrioides i els carcinomes serosos representen el 95% de tots els casos de CE. Els carcinomes serosos (CS) representen aproximadament el 10% de tots els carcinomes d'endometri, però són responsables de fins el 40% de totes les morts 2,3,5,6.

El CS sorgeix típicament en un context d'endometri atrofic o en un pòlip endometrial 2,4. Les dones afectades solen ser múltiples i tenir antecedents de carcinoma de mama i/o tractament amb tamoxifè 3.

El risc associat a obesitat és menor que en el carcinoma endometriode. Alguns casos s'associen a irradiació pèlvica prèvia 3.

Les metàstasis extrauterines estan presents en el 40-50% dels casos, essent els ganglis limfàtics, la regió peritoneal i l'epipló les regions més freqüentment afectades 3.

L'aparència macroscòpica és variable 3.

A diferència dels adenocarcinomes cervicals en què s'obté una mostra directa, el diagnòstic citològic dels carcinomes endometrials està condicionat a la quantitat de cèl·lules exfoliades de manera espontània. Això es tradueix, generalment, en una menor quantitat de cel·lularitat tumoral en les extensions citològiques.

TIPUS HISTOLÒGIC	p53	p16	RE/RP	HNF-1β	Napsina	AMACR	PTEN	ARID1A	B-catenina nuclear	MMR	INI-1 o BRG-1	PAX8	Pan-CK	Altres
Adenocarcinoma endometriode, baix grau	WT	-	+	±	-	-	±	±	±	- (40-60%)	+	+	+	
Adenocarcinoma endometriode, alt grau	Anòmal a (25%)	-	+	±	-	-	±	±	±	- (40-60%)	+	+	+	
%Carcinoma serós	Anòmal a	+	±	-	±	-	+	+	-	+	+	+	+	
Carcinoma de cèl·lules clares	Anòmal a (30%)	-	-	+	+	+	+	±	-	±	+	+	+	
Carcinoma indiferenciat/desdiferenciat	WT	-	-	-	-	-	±	-	-	- (50-60%)	- (30%)	-	±	±CD138, ± marcadors neuroendocrins, ± e-caherina
Carcinosarcoma	Anòmal a	+	±	-	-	-	-	-	-	±	+	±	±	± miogenina
Mesonèfric-like	WT	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	+	± GATA3, TTF1, calretinina, CD10 (luminal)
Tipus gastrointestinal	WT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
Carcinoma escamós	WT	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+ p63, p40

Taula 1. Carcinoma endometrial. Immunofenotips dels diferents tipus histològics 1,4

No obstant, en els CE les troballes citològiques depenen en gran mesura del grau tumoral. La quantitat de cèl·lules exfoliades augmenta amb el grau tumoral (CS per definició d'alt grau)^{6,7}.

Els CS presenten una morfologia similar als seus equivalents ovàrics: característiques morfològiques de neoplàsia d'alt grau (marcat pleomorfisme, macronucèols, ...), elevada activitat mitòtica, es poden observar calcificacions (p.e. Tipus Cossos Psammoma), ...^{5,6,7}.

Les extensions citològiques estan constituïdes per cèl·lules epitelials glandulars atípiques disposades generalment de manera aïllada o en agrupacions tridimensionals, amb o sense presència d'estructures papil·lars (característica no constant). Rarament es disposen en plaques bidimensionals. Els citoplasmes són d'escassos a moderats/amplis, d'aspecte làbil/clar (microvacuolats o vacuolats) o basofílics i densos; i els nuclis pleomòrfics (formes bixarres), hiper cromàtics, amb cromatina granular o, menys freqüentment, pàl·lida, amb irregularitats de la membrana nuclear i macronuclèol/s.

Normalment s'aprecia una elevada activitat mitòtica, diàtesi tumoral i cossos apoptòtics. En un terç dels casos s'observen Cossos de Psammoma^{3,5,6}.

A nivell histològic, s'observa nombrosa cel·lularitat epitelial atípica disposada característicament formant estructures papil·lars i/o glandulars complexes (almenys focalment). Típicament, les glàndules són allargades i irregulars amb espais luminals en forma d'esquerdes. Amb menor freqüència són similars a les del carcinoma endometriode (arrodonides i amb marges luminals llisos). Hi pot haver un patró de creixement sòlid. El CS pot ser un component del carcinoma mixt. Els tumors mioinvasius poden tenir un patró de glàndules obertes i sovint mostren una invasió prominent de l'espai limfovascular^{1,3,4}.

Pràcticament tots els CS mostren una expressió anòmala de p53 (sobreexpressió o patró null) i expressió difusa de p16, IMP3 i HMGA2. L'expressió de RE i RP és variable. A diferència del carcinoma endometriode de grau 3, la tinció aberrant per a PTEN, -catenina, ARID1A (BAF250a) i proteïnes reparadores és molt poc comú^{1,2,3,4}.

L'estudi molecular per detectar hrHPV és negatiu. La immensa majoria d'aquestes neoplàsies mostren mutacions del gen TP53, que es poden detectar mitjançant estudis moleculars o de manera indirecta per IHQ (p53). L'amplificació d'ERBB2 (HER2) és present en el 30% dels casos (tractament concret)⁸. Altres alteracions genètiques comuns impliquen els gens PIK3CA, PP2R1A i FBXW7. La presència de mutacions somàtiques i de línia germinal en BRCA augmenta el risc de desenvolupar aquest tipus de carcinomes^{1,2,3,4}.



Bibliografia

- 1- Turashvili G, Hanley K. Practical Updates and Diagnostic Challenges in Endometrial Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2024; 148(1):78-98 doi: 10.5858/arpa.2022-0280-RA
- 2- Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2023
- 3- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>
- 4- Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol pathol.* 2019; 38 (1):40-63 DOI: 10.1097/PP.0000000000000491
- 5- Wright CA, Leiman G, Burgess SM. The Cytomorphology of papillary Serous Carcinoma of the endometrium in Cervical Smears. *Cancer Cytopathology.* 1999; 87 (1):12-18 DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990225)87:1<12::aid-cnrc3>3.0.co;2-u
- 6- Park J-Y, Kim HS, Hong SR, Chun IK. Cytologic Findings of Cervicovaginal Smears in Women with Uterine Papillary Serous Carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2005; 20:93-97 DOI: 10.3346/jkms.2005.20.1.93
- 7- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Third edition. Chicago: Springer; 2015
- 8- Buza N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):687-691 DOI: 10.5858/arpa.2020-0207-RA