

Carcinomas de Endometrio de Alto Grado

DRA. ISABEL ALVARADO_CABRERO

**HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"**

IMSS, MEXICO

Keme2.tijax12@gmail.com

Adenocarcinoma
de endometrio

```
graph LR; A[Adenocarcinoma de endometrio] --> B[Endometriode]; A --> C[Seroso]; A --> D[Células Claras];
```

Endometriode

Seroso

Células Claras

Adenocarcinoma Endometrial

- Experiencia del M.D, Anderson:
 - 633 casos (2 años)
 - Endometrioide _____ 71%
 - Seroso _____ 13%
 - Célula Clara _____ 7%
 - Indiferenciado _____ 9%

Modern Pathology 2016;29:29-44
Am J Sug Pathol 2016;40:577-586

Adenocarcinoma de Endometrio

- En la práctica, esta división no es tan clara:
 1. Algunas neoplasias de bajo grado (arquitectura), con factor de riesgo adverso, mutaciones del P53
 2. Diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma seroso vs endometriode puede no ser fácil
 3. El clínico necesita saber si la neoplasia corresponde a una categoría de alto riesgo:
 - ¿Disección ganglionar?

Adenocarcinoma de Endometrio

1. Tumores fácilmente clasificados como de bajo grado:
 - a. ADCA endometriode puro, grado arquitectónico 1
 - b. ADCA endometriode con metaplasia secretora, tubaria y mucinosa
2. ADCA de grado intermedio:
 - a. ADCA endometriode puro, grado 2, arquitectónico
 - b. ADCA endometriode, grado 1 con glándulas poco comunes (morfología vellosa o papilar)

Adenocarcinoma de Endometrio

- Los grados no son una ciencia exacta:
 - a. No todas las áreas sólidas, indican alto grado. (metaplasia escamosa)
 - b. Evaluación del grado nuclear es subjetiva
 - c. Un pequeño grupo de tumores “endometrioides” son p53 positivos.

Carcinoma de Endometrio de Alto Grado

- Grupo heterogéneo
 - Adenocarcinoma FIGO 3
 - Carcinoma seroso
 - Carcinoma de células claras
 - Carcinoma Indiferenciado
 - TMMM (carcinosarcomas)

Carcinoma de Endometrio de Alto Grado

- Diferencias:
 - Epidemiológicas
 - Genéticas
 - Biológicas
 - Pronóstico
- Sobreposición en criterios diagnósticos y terapéuticos

Carcinoma de Endometrio de Alto Grado

- Ca Endometrioide FIGO 3; patrones:
 - Sólido, trabecular o en nidos
 - Remeda carcinoma poco diferenciado
- Ca Seroso:
 - Predominio de patrones glandular y sólido
- Ca de células claras:
 - Diagnóstico en base a patrón papilar o túbulo-quístico, células claras no siempre presentes

Carcinoma de Endometrio de Alto Grado

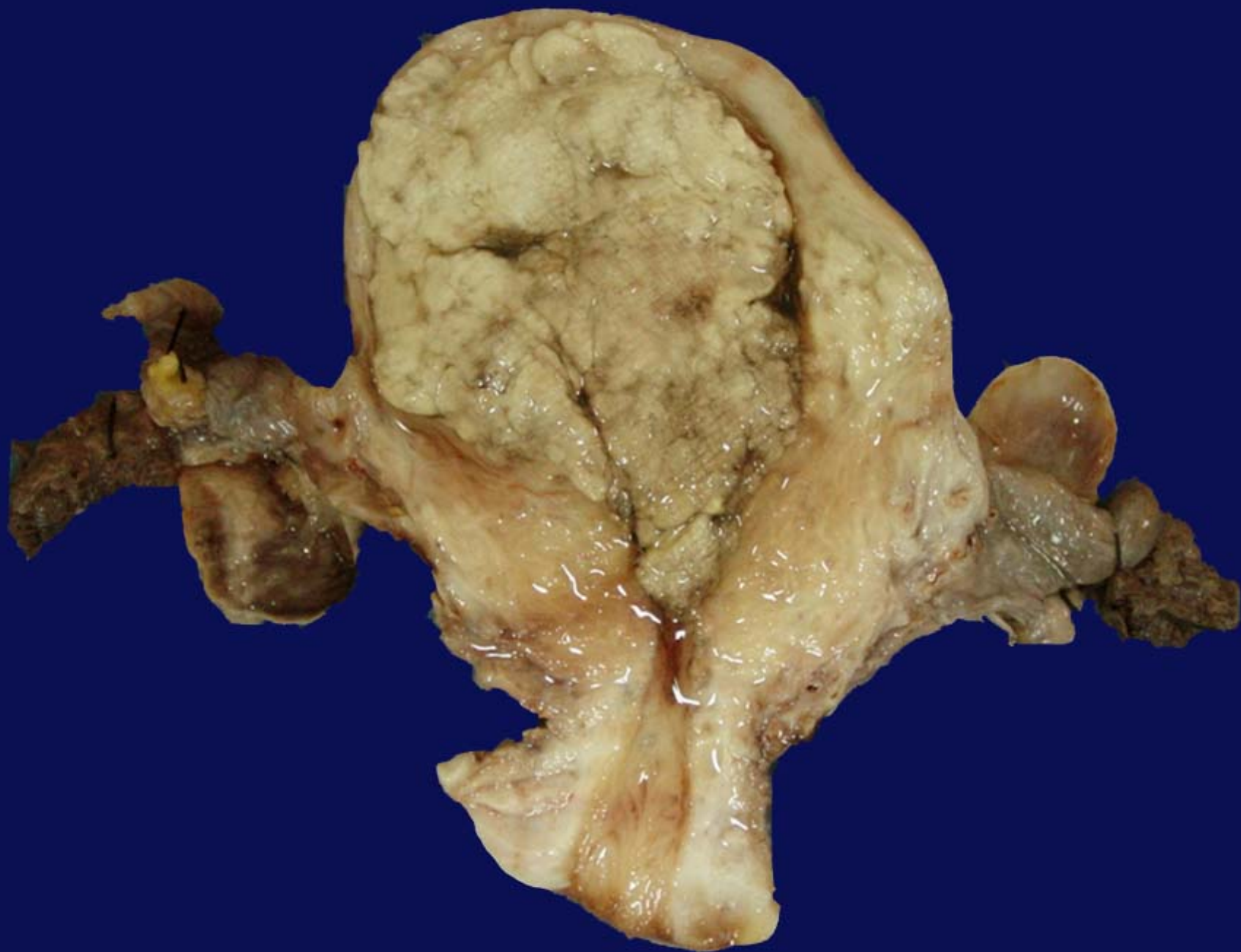
	Edad (% >65 años)	Estadio (% FIGO III/IV)	Metástasis a peritoneo %	Sobrevida Mediana	Histogénesis
Ca endometrioide FIGO 3	50%	40%	10%	50 meses	PIK3CA/ PTEN MSI; P53
Ca seroso y TMMM	70%	70%	40%	40 meses	P53, PIK3CA, EMT
Ca células claras	60%	60%	10%	30 meses	PIK3CA, MSI
Indiferenciado	60%	60%	10%	< 30 meses	EMT; MSI

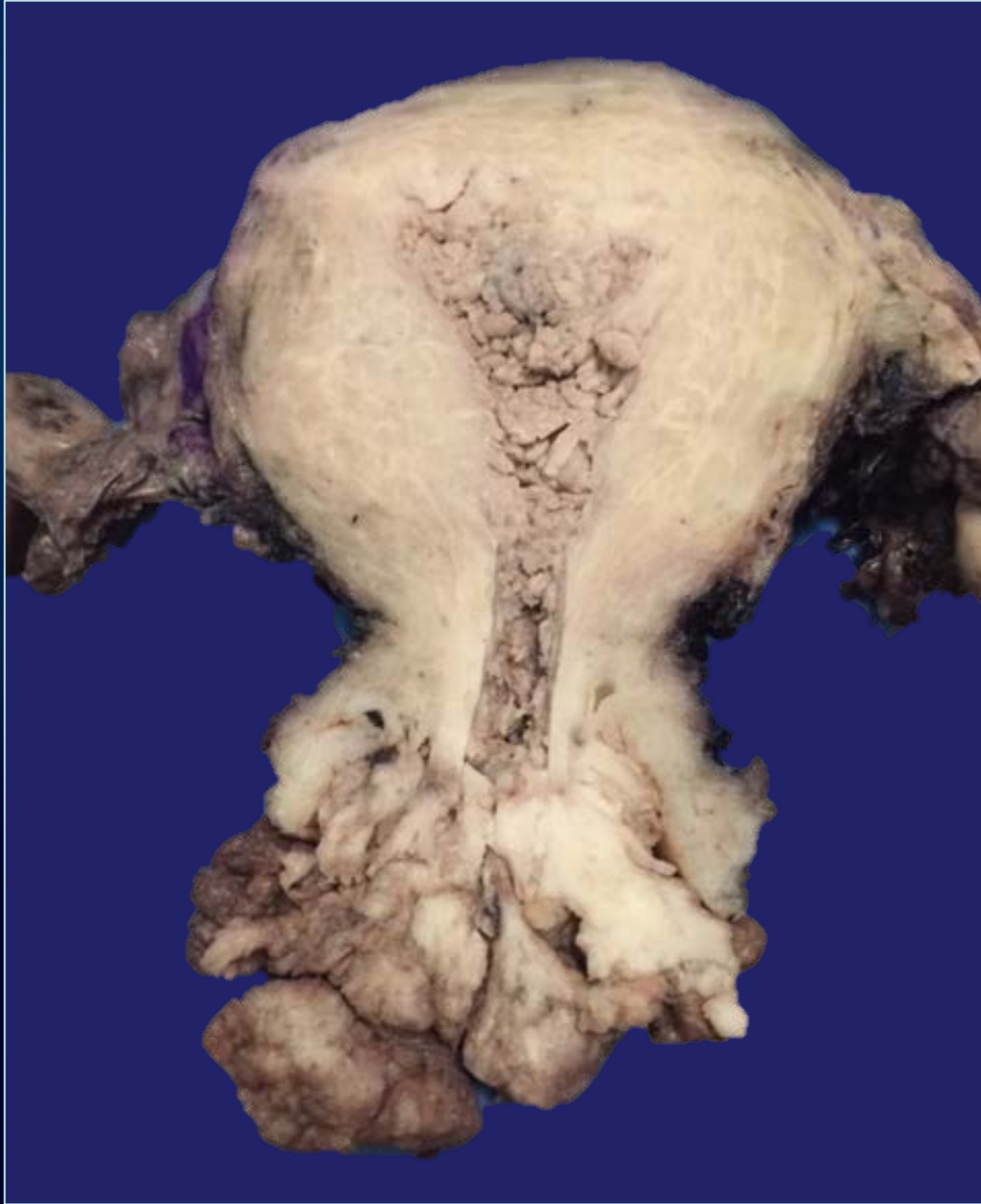
Carcinoma de Endometrio de Alto Grado

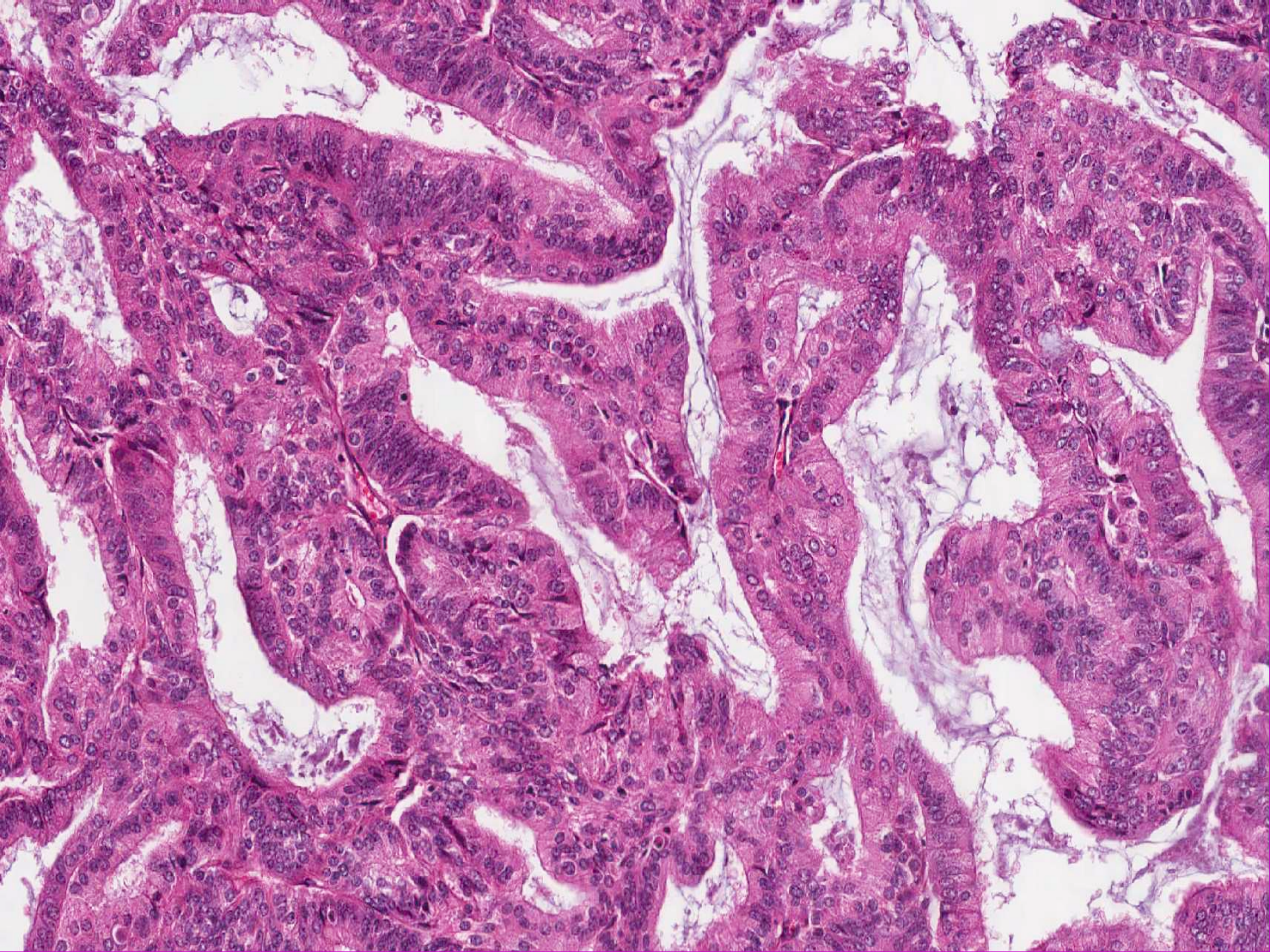
- Características Macroscópicas
 - Ca endometrioide AG/ Ca indiferenciado:
 - Útero grande; origen en un fondo de hiperplasia
 - Ca endometrioide de bajo grado
 - Carcinoma seroso y CCC:
 - Útero pequeño/ Endometrio atrófico
 - Pólipos
 - TMMM:
 - Polipoide, extensas áreas de necrosis y/o hemorragia

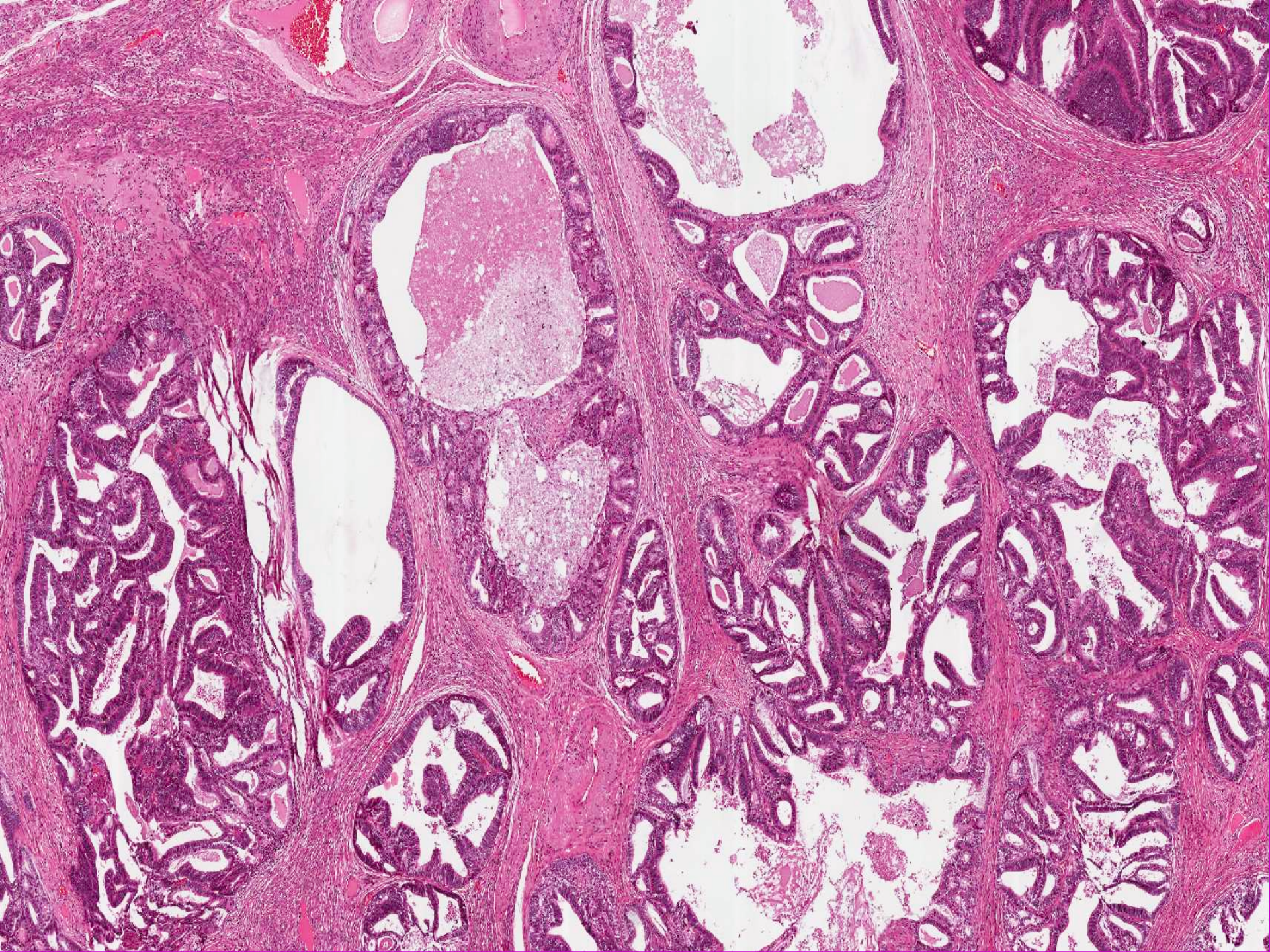


Adenocarcinoma Endometrioide



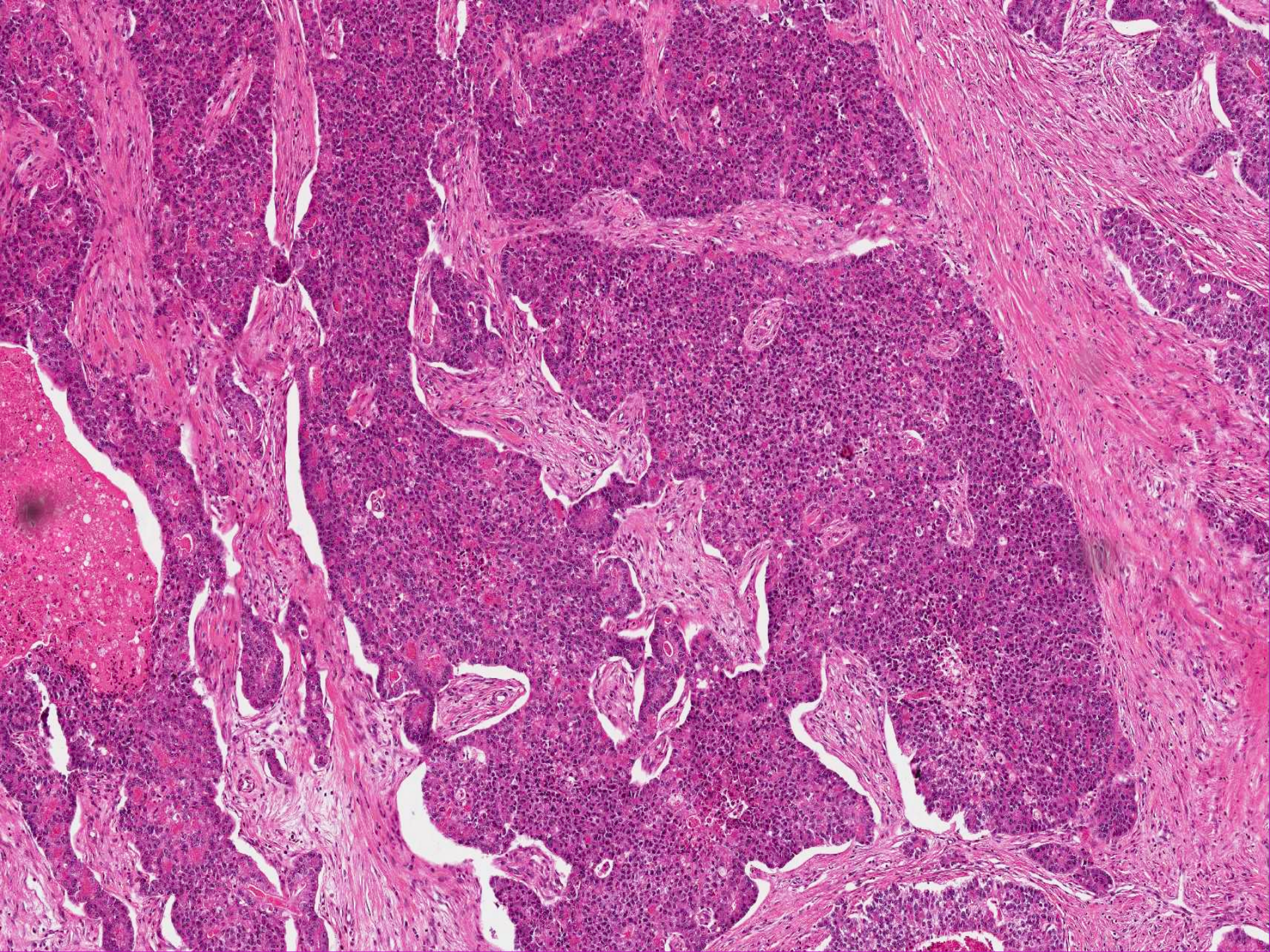


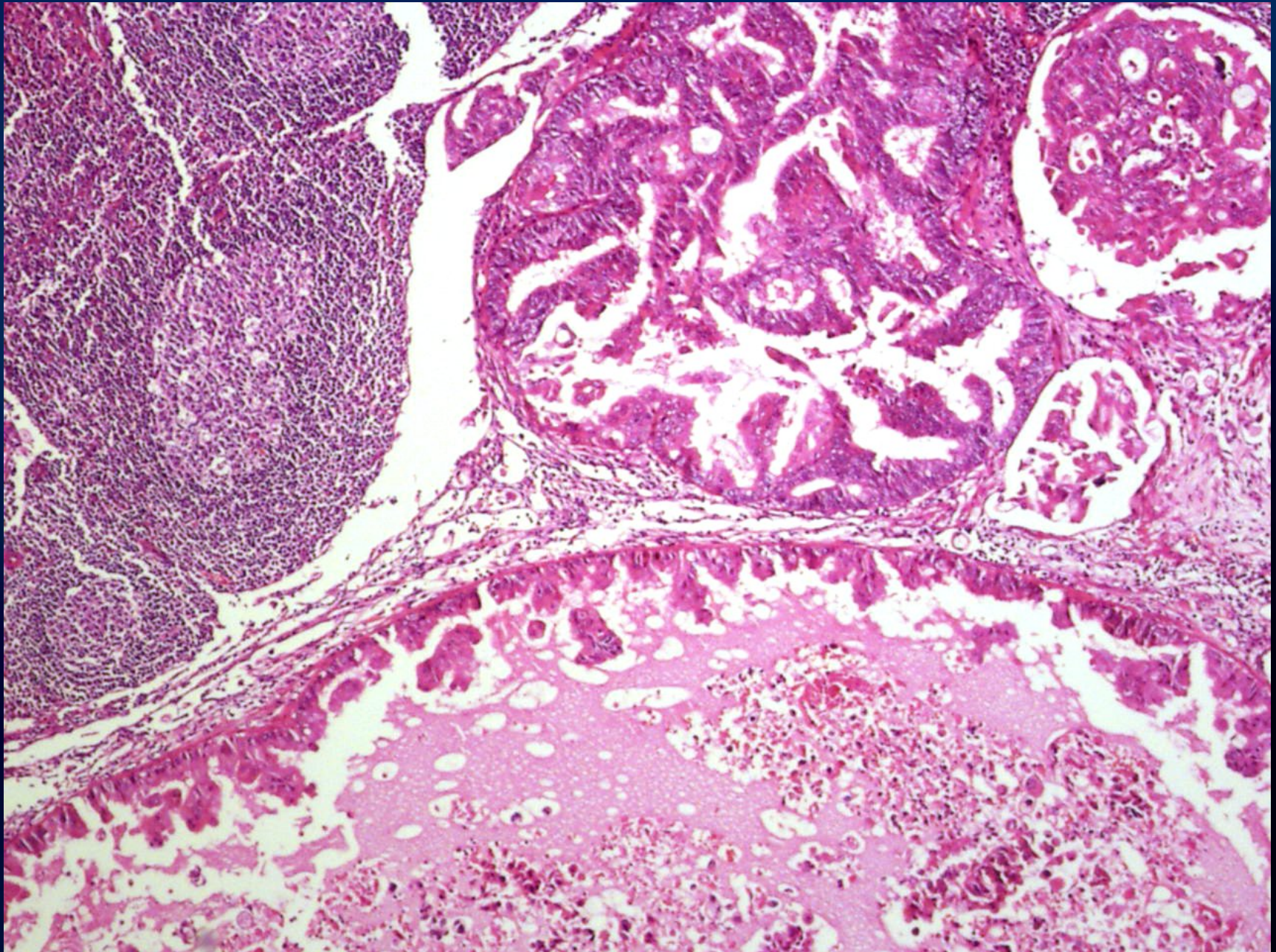




Adenocarcinoma Endometrioide de Alto Grado

- Crecimiento, mantos sólidos, células cohesivas
- 20% asociados con Hiperplasia Compleja Atípica/ Adenocarcinoma endometrioide de bajo grado
- Áreas focales con glándulas
- Células con atipia de alto grado
- Diagnóstico diferencial: Ca seroso





Adenocarcinoma Endometrioide de Alto Grado

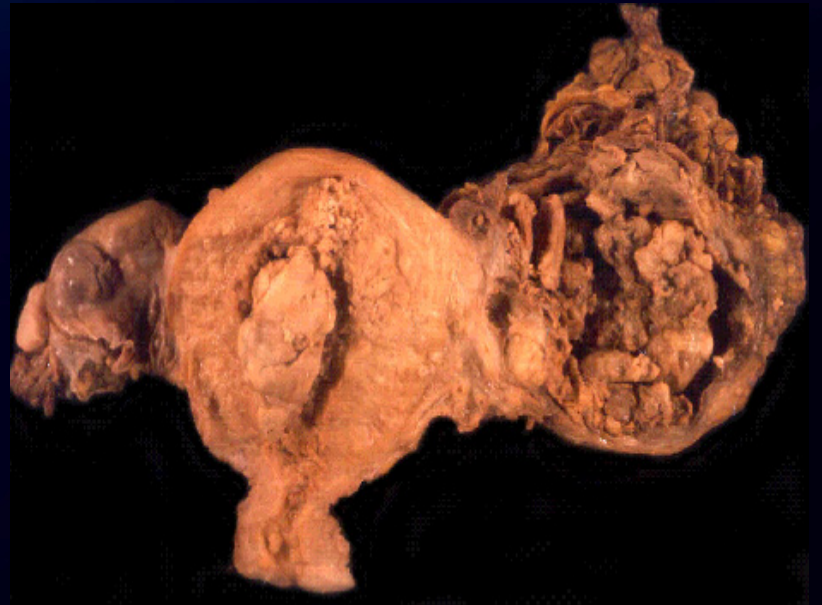
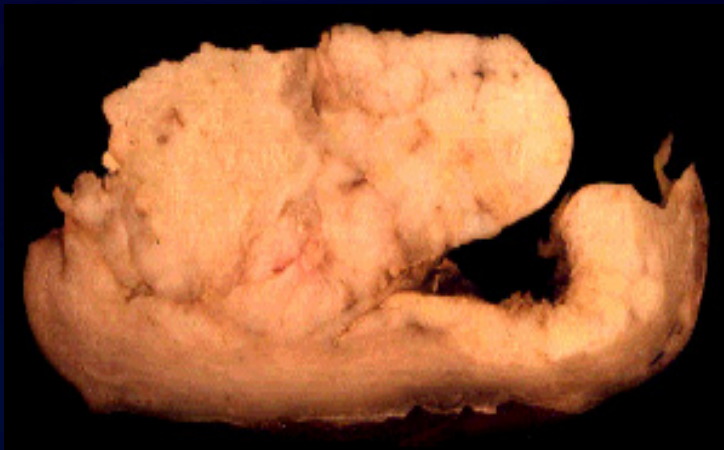
- Inmunoperfil:
 - Expresan en forma característica:
 - Pan-citoqueratinas
 - AME
 - CK7
 - Vimentina
 - Ber-EP4
 - 50% de los casos RE/RP positivos

Adenocarcinoma Endometrioide de Alto Grado

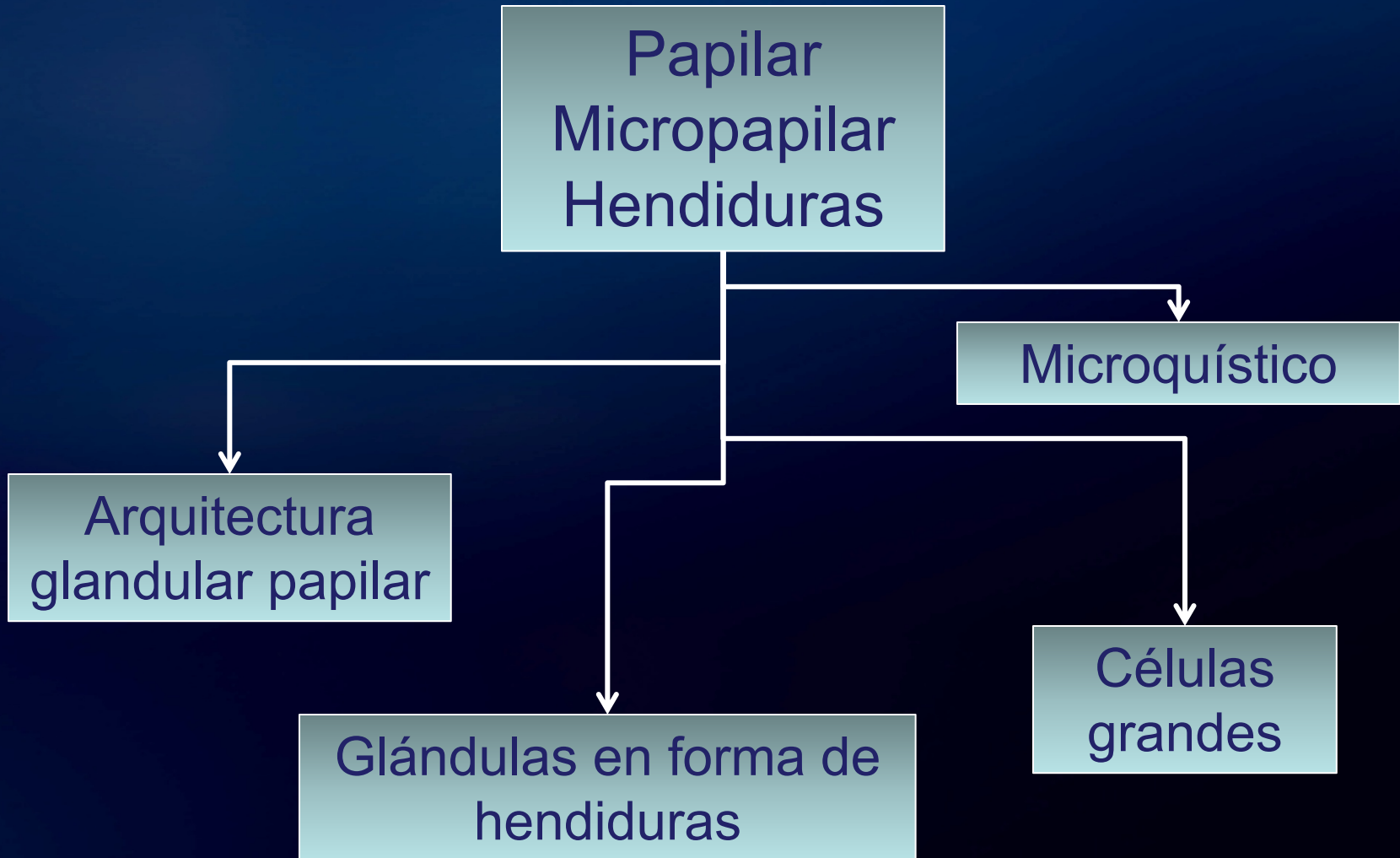
- Inmunoperfil
 - CK20 y ACE negativos
 - 20%, P53+
 - Algunos casos son positivos para:
 - P16, WT1, y Her2neu
- Pueden ocurrir en el contexto de;
 - Síndrome de Lynch/ Síndrome hereditario del carcinoma colorectal (no poliposis familiar)

Carcinoma Seroso

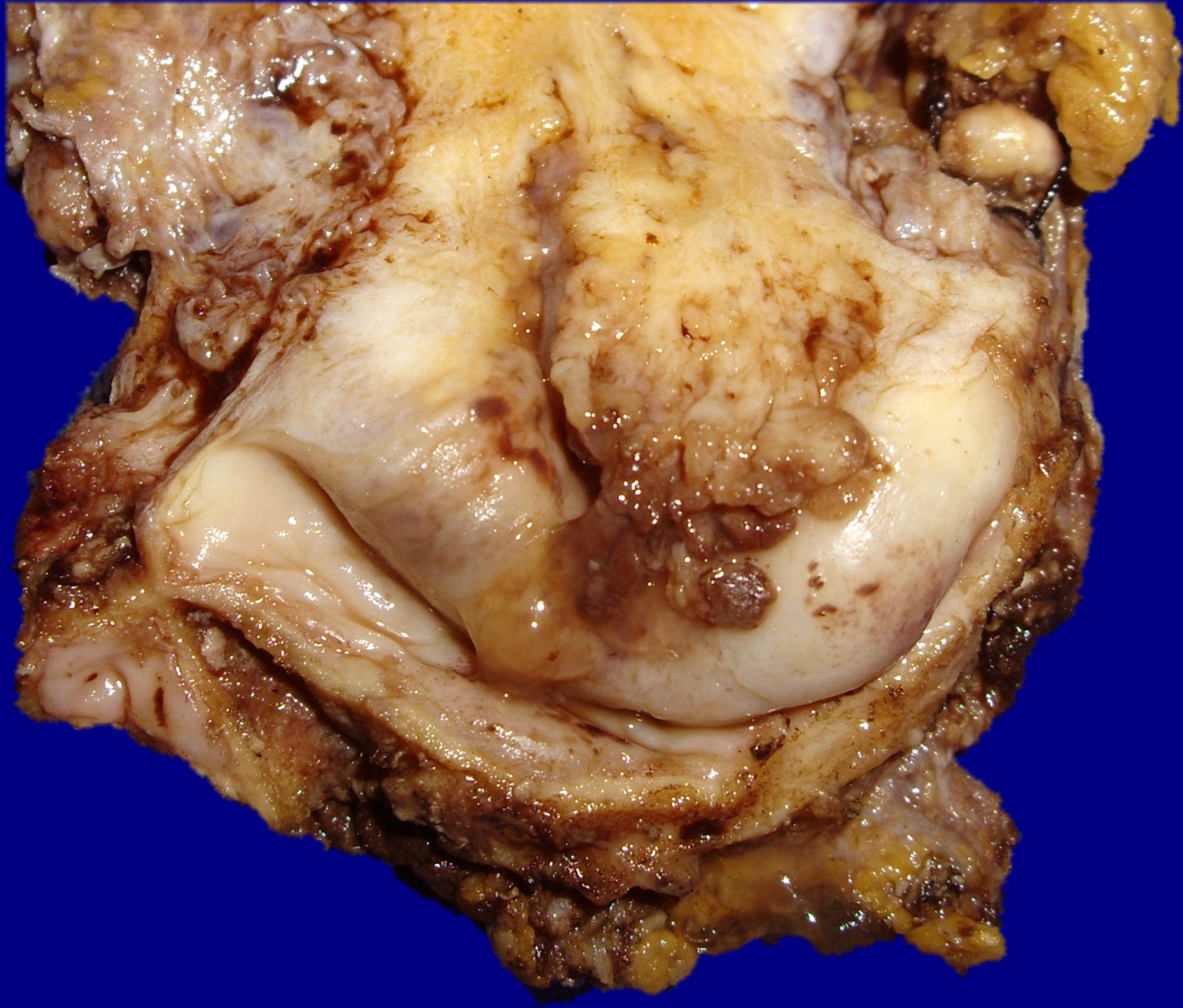
- Fondo:
 - Endometrio atrófico/ Pólipo endometrial atrófico
- Cuestionar el diagnóstico si el endometrio adyacente es:
 - Secretor, proliferativo o hiperplásico



Carcinoma Seroso Papilar

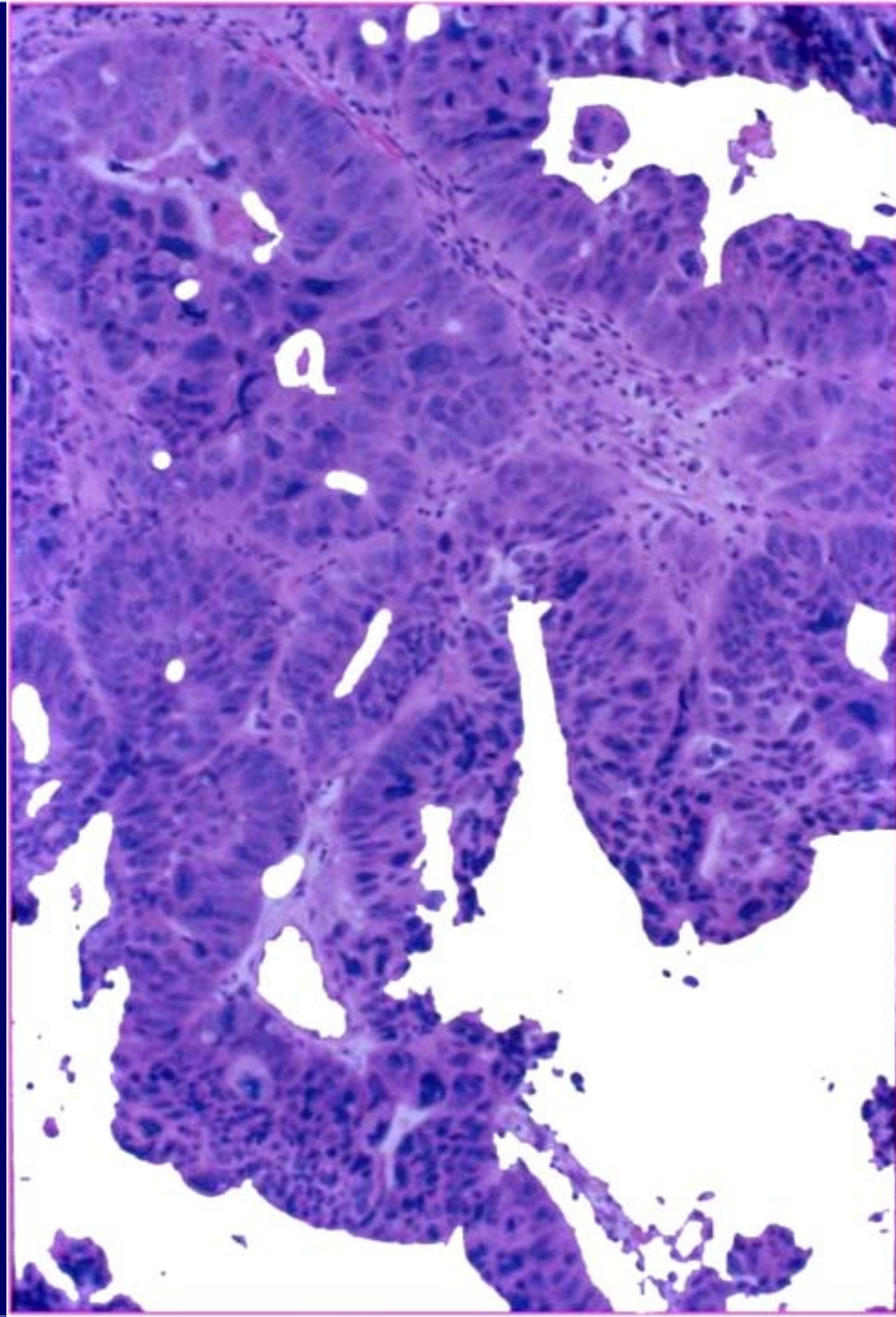
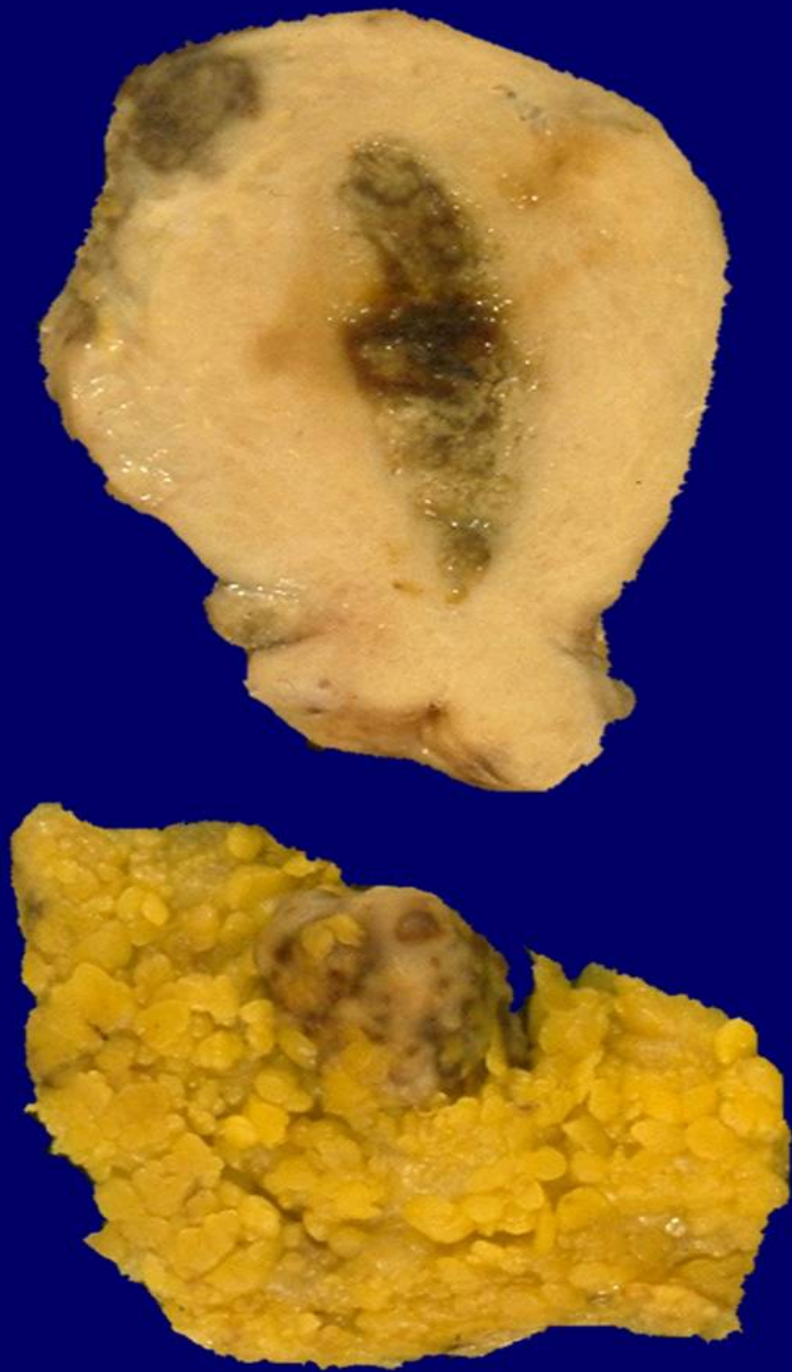


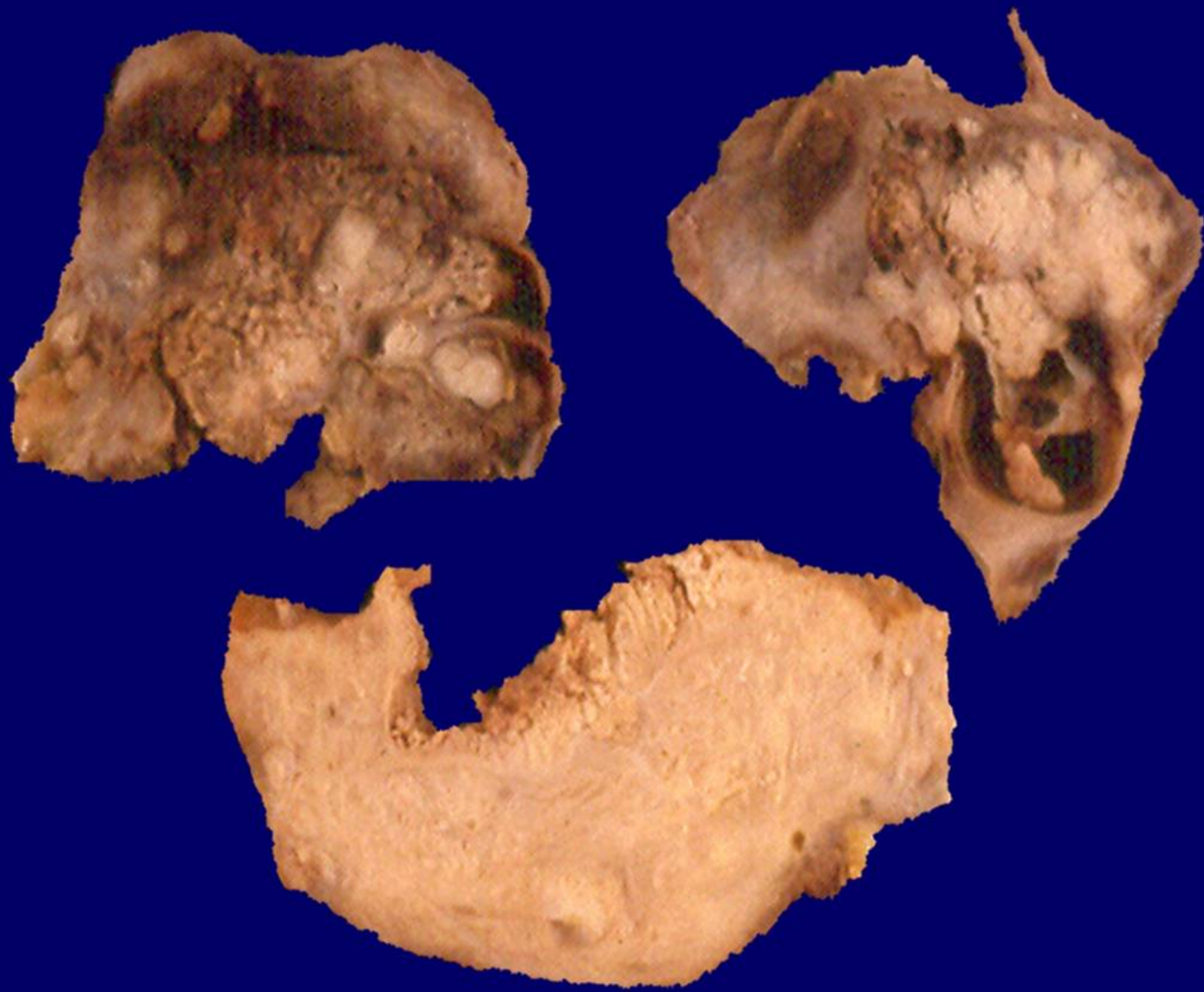
Semin in Diagn Pathol 2010;27:241-60

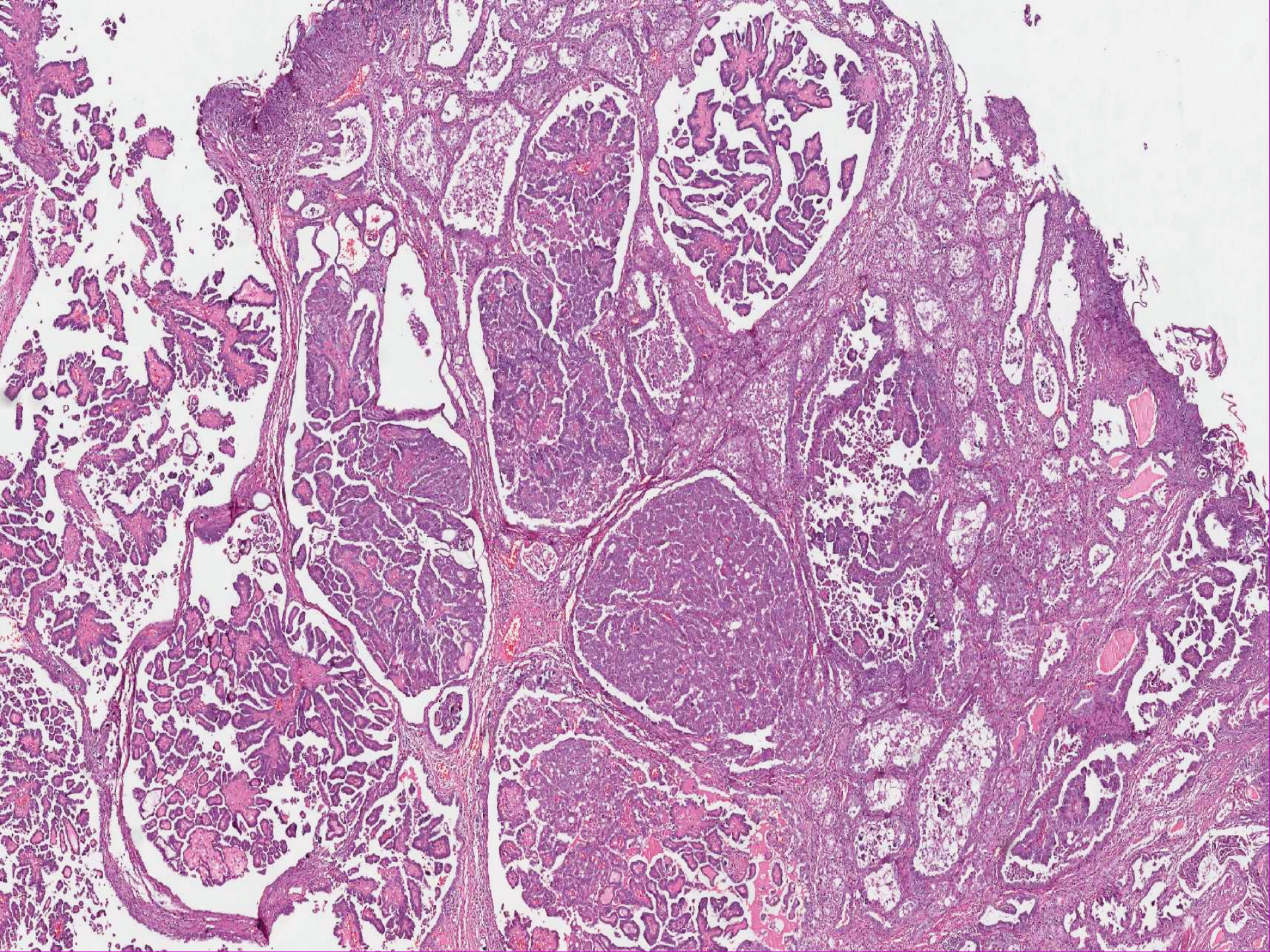


Carcinomas Serosos

- Ocasionales células en tachuela o con citoplasma claro
- 1/3 de los casos:
 - Cuerpos de psamoma
- Mitosis: 10x10 CSF
- Invasión linfovascular extensa
- Diseminación superficial o invasión miometrial extensa
- Coloniza glándulas pre-existentes:
 - Simula un carcinoma endometrioide







Carcinoma Seroso

Inmunohistoquímica

- > 90% sobre-expresión P53
 - Intensa en 50%-75% de núcleos
- Ki-67: positivo en >75% de núcleos
- P16: positivo, difuso
 - No por presencia de VPH/ secundario a las alteraciones del ciclo celular que promueve una proliferación alta
- RE y RP débil, focal
 - Contrario de Ca seroso de ovario

Carcinoma Seroso

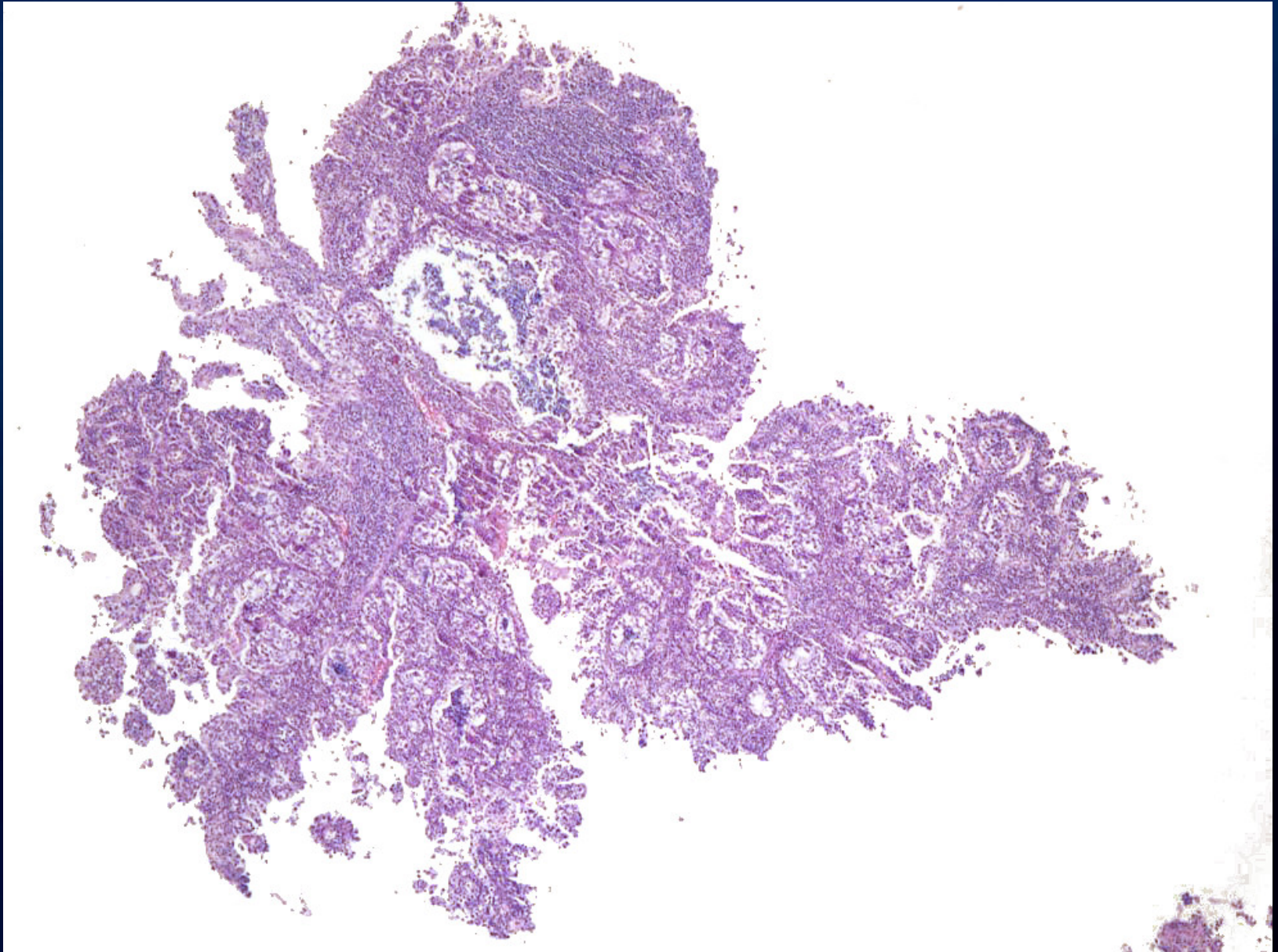
Inmunohistoquímica

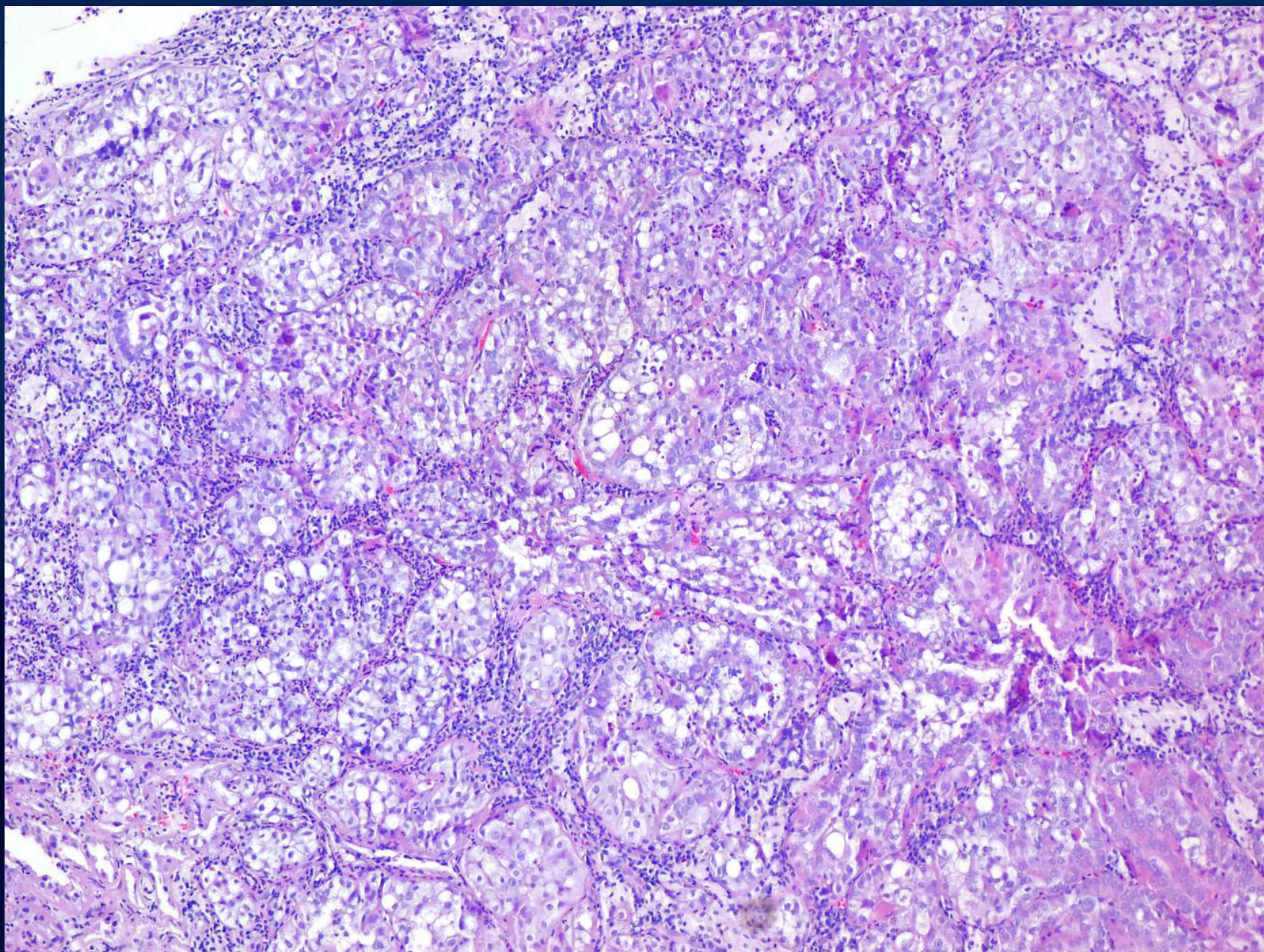
- WT1: 20-30% +
- Pérdida en la expresión de P27, Bcl-2, y e-caderina
- Ciclina E, positiva
- Expresión de PTEN

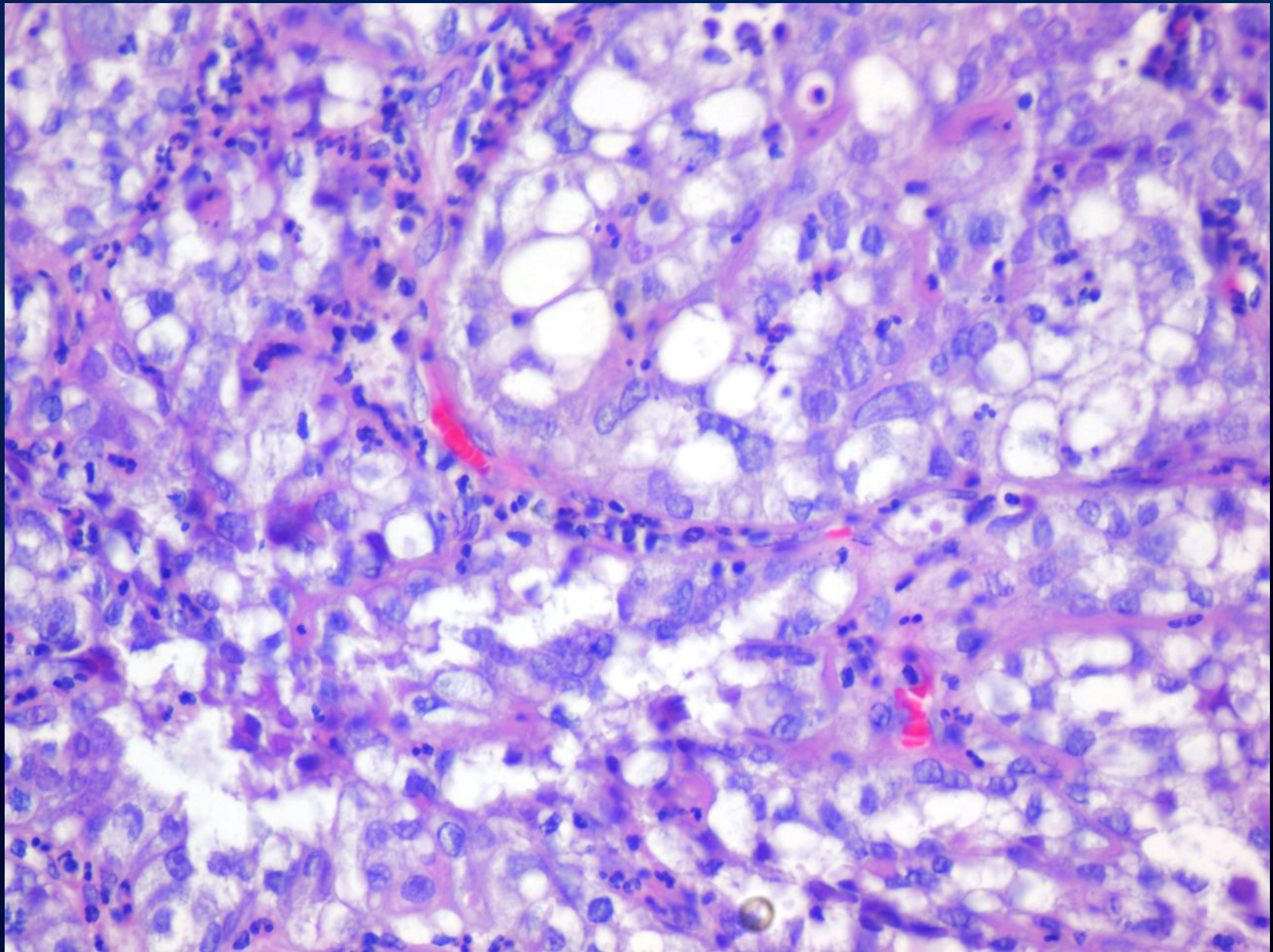
Carcinoma de Células Claras

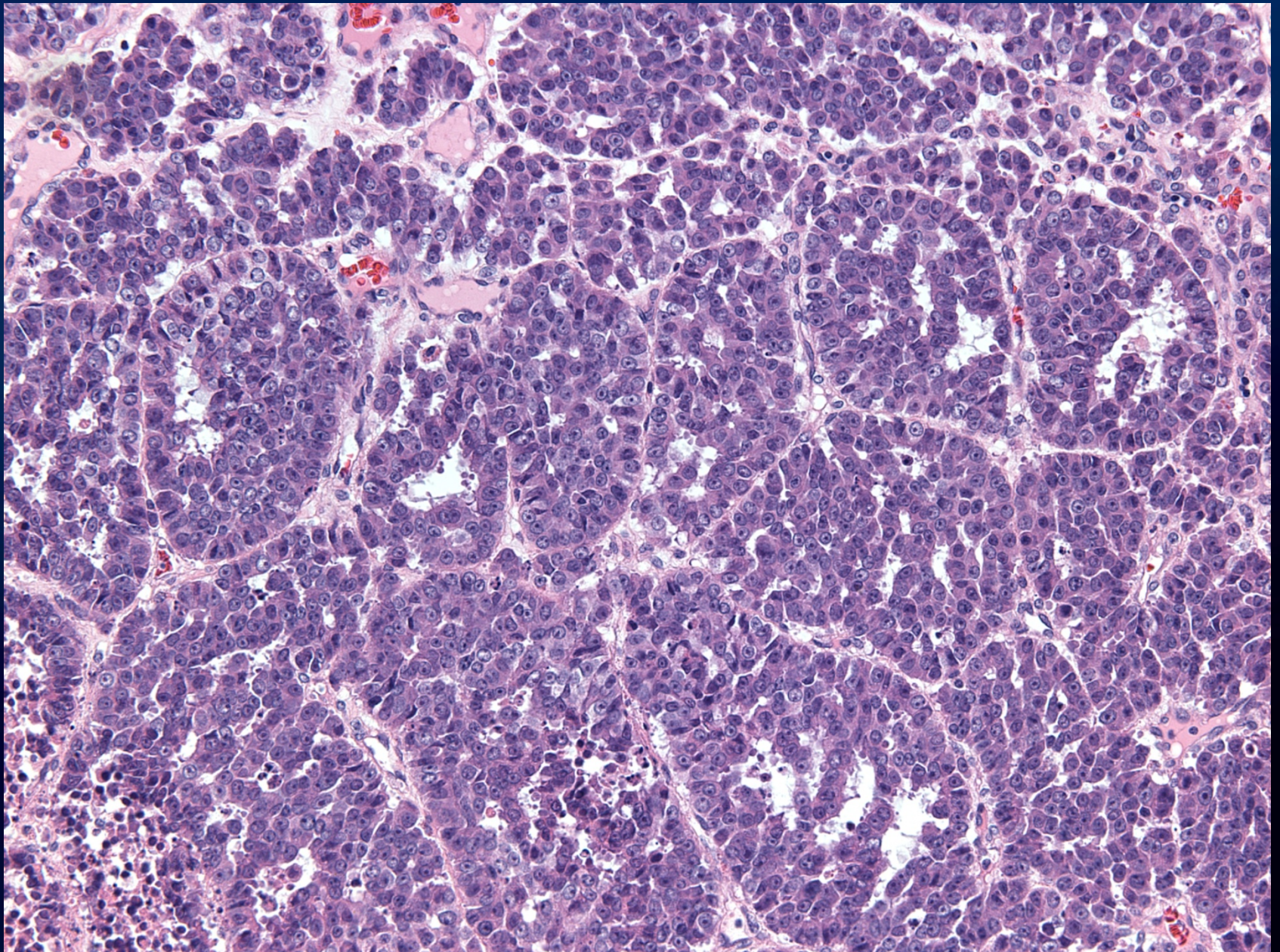
- Tipo raro de carcinoma
 - Muchos carcinomas endometriales de alto grado pueden mostrar células claras
- Diagnóstico debe hacerse con base en las características arquitecturales:
 - Papilar, glandular, sólido
- Célula clara o con citoplasma eosinofílico, núcleo redondo, nucléolo aparente

Sem in Diag Pathol 2010;27:241-260









Carcinoma de Células Claras

- Se origina en el contexto de endometrio y pólipos endometriales con atrofia
- Puede asociarse con un adenocarcinoma endometrioide o seroso

Carcinoma de Células Claras

Inmunoexpresión

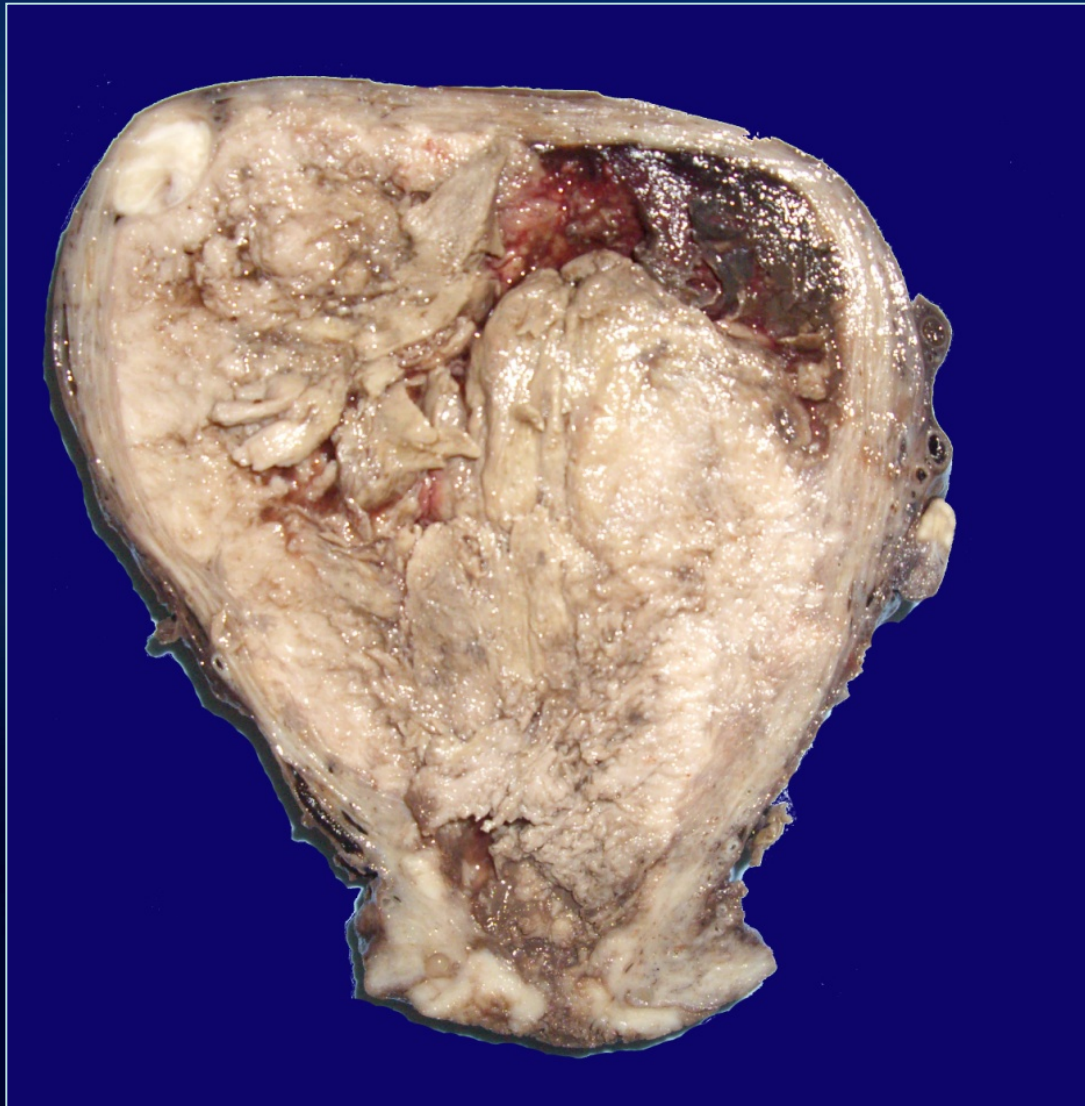
- CK7
- CAM 5.2
- 34 β E12
- ACE
- Leu-M1
- Vimentina
- CA-125
- FHN-1 β

Sem in Diagn Pathol 2014; 31: 205-215

Carcinoma de Células Claras

Inmunoexpresión

CK 20	Negativo
RE/RP	Expresión rara
P53	No difusa e intensa como en carcinomas serosos
WT1	Expresión variable
P16	Más común que adenocarcinomas endometrioides pero menos que en carcinomas serosos
HER2-neu	+ más frecuente que los otros tipos de carcinomas
Expresión génica muy diferente a la de los carcinomas serosos	



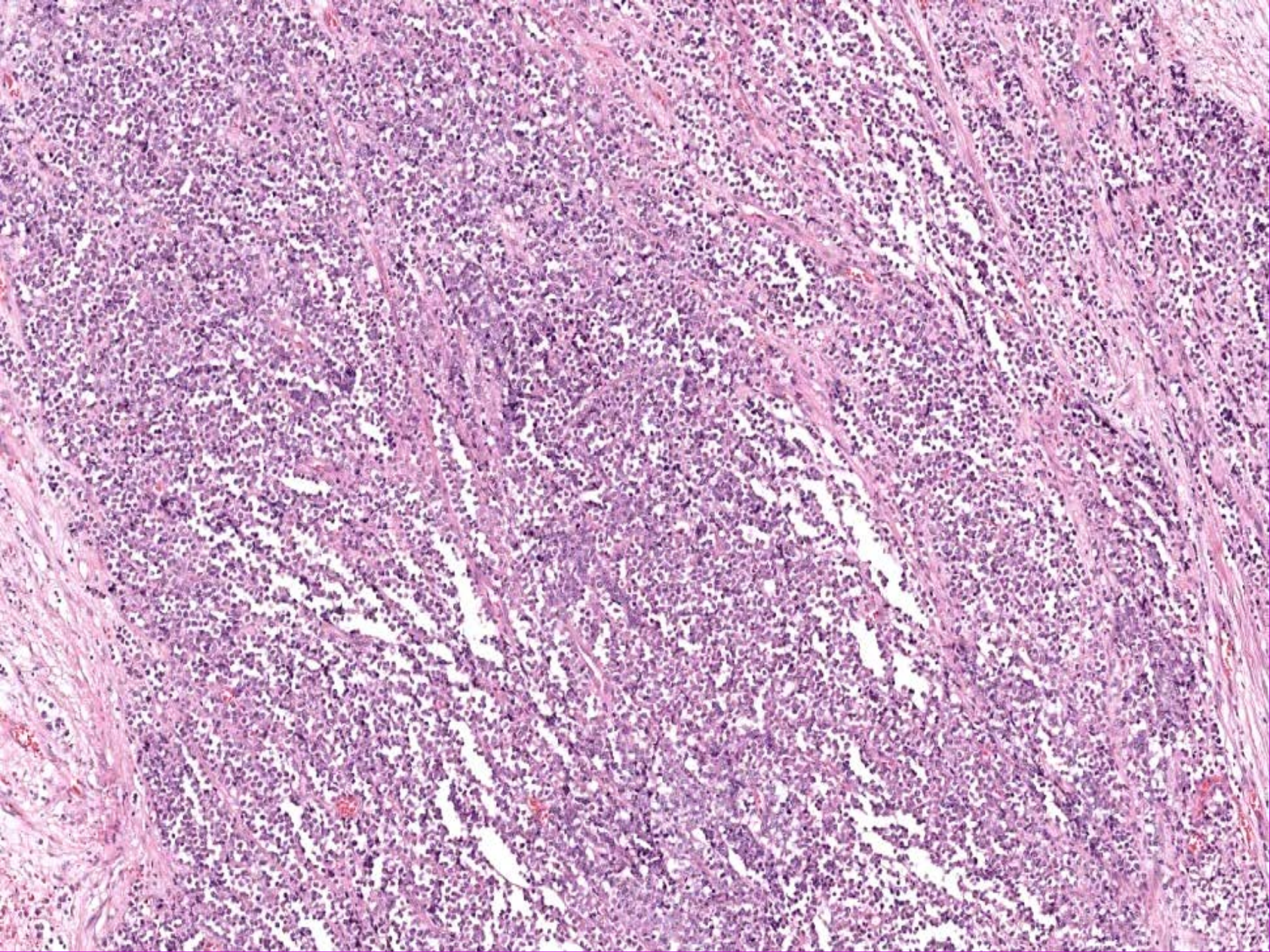
Carcinoma Indiferenciado de Endometrio

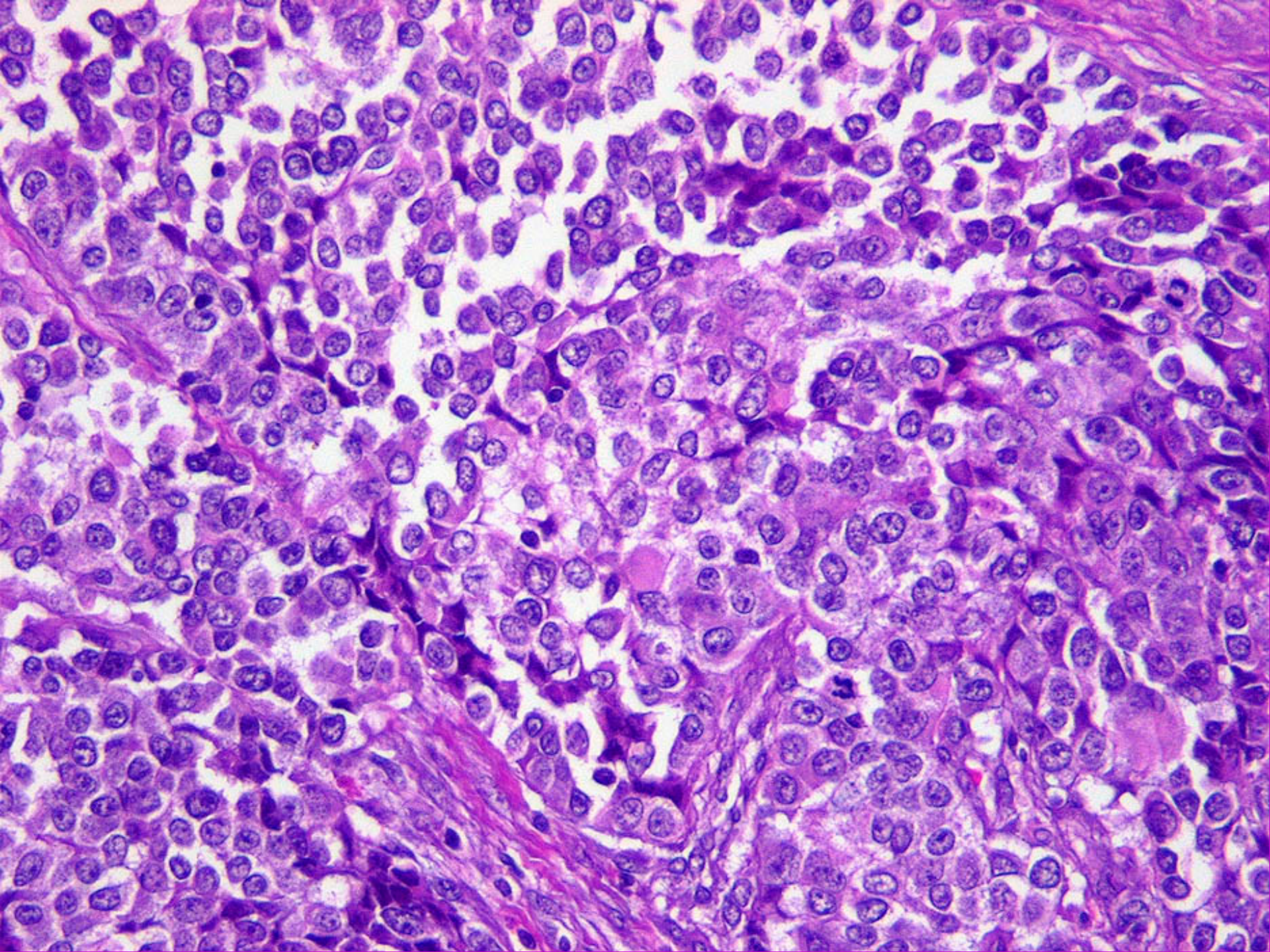
- Poco conocimiento de esta entidad
 - a) Definición poco precisa
 - b) Incluidos con frecuencia en la categoría de ADC endometriode FIGO 3
 - c) Escasa información disponible

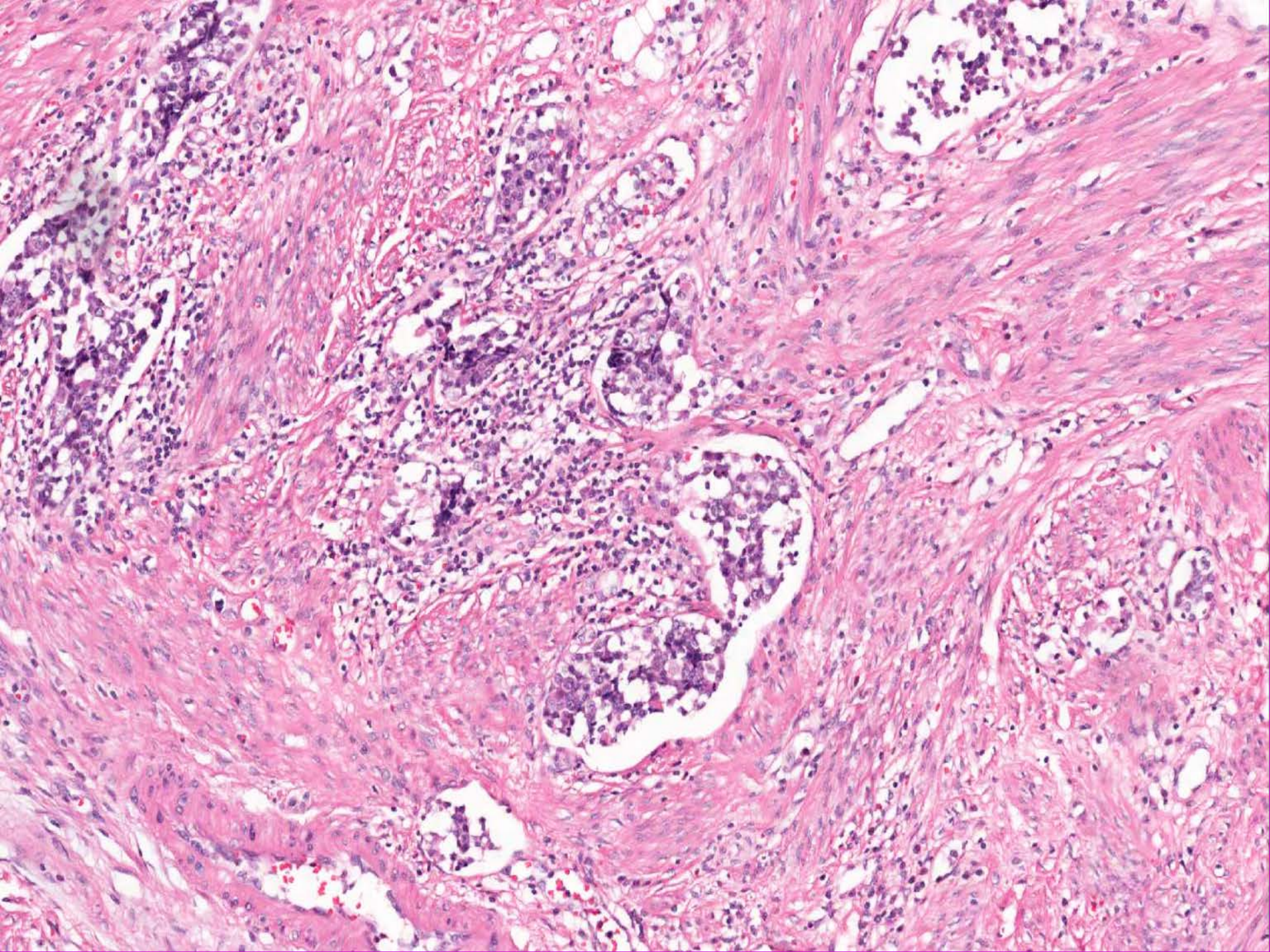
Pathology 2007; 39: 134-138

Carcinoma Indiferenciado (CI)

- Mantos sólidos de células redondas o poligonales
- Atipia significativa
- 15-40 mitosis/10CSF
- Subtipo específico de CI:
 - Mantos difusos de células poco cohesivas que remedan linfoma/plasmocitoma
 - Estroma mixoide/ células rabdoides

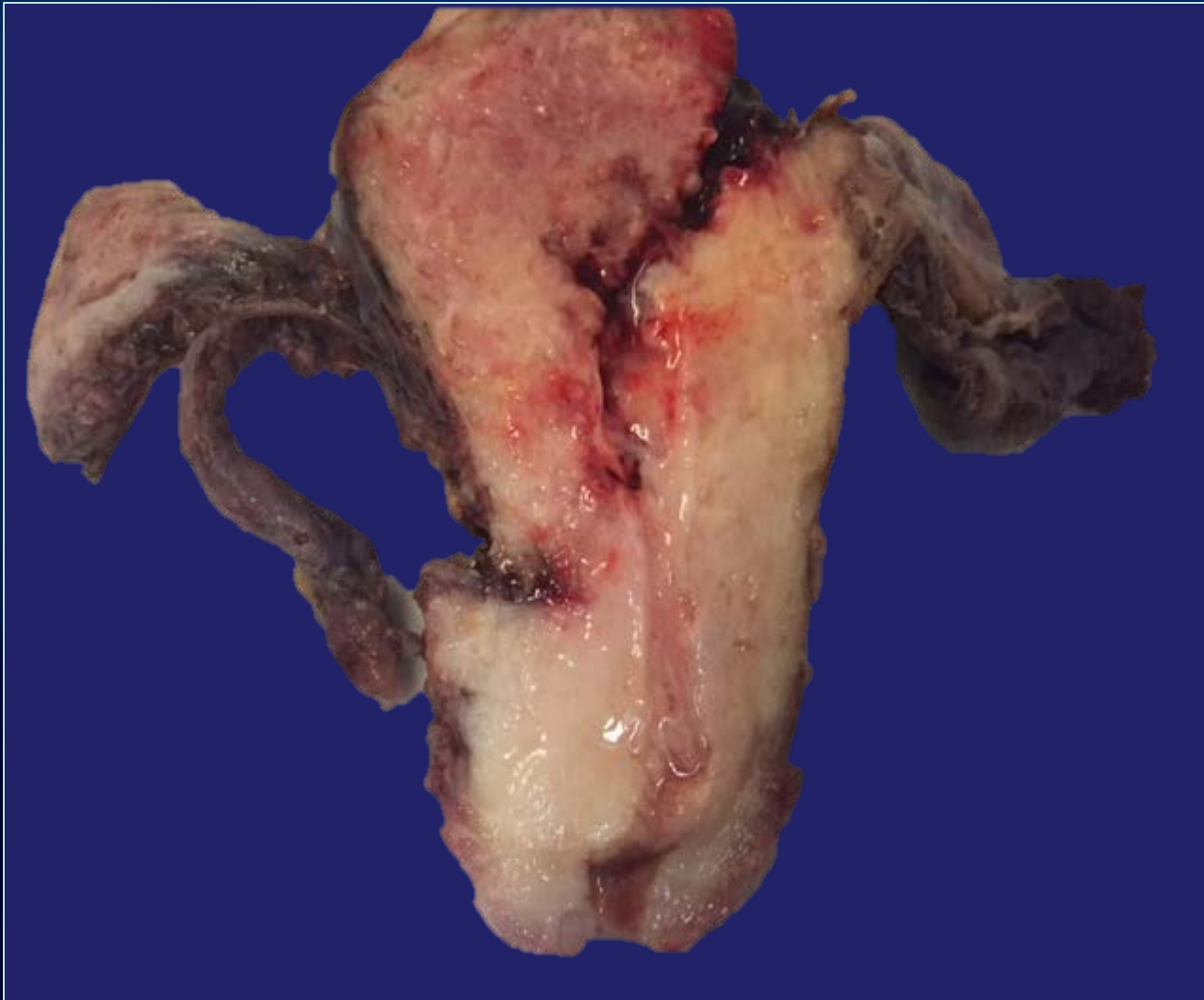






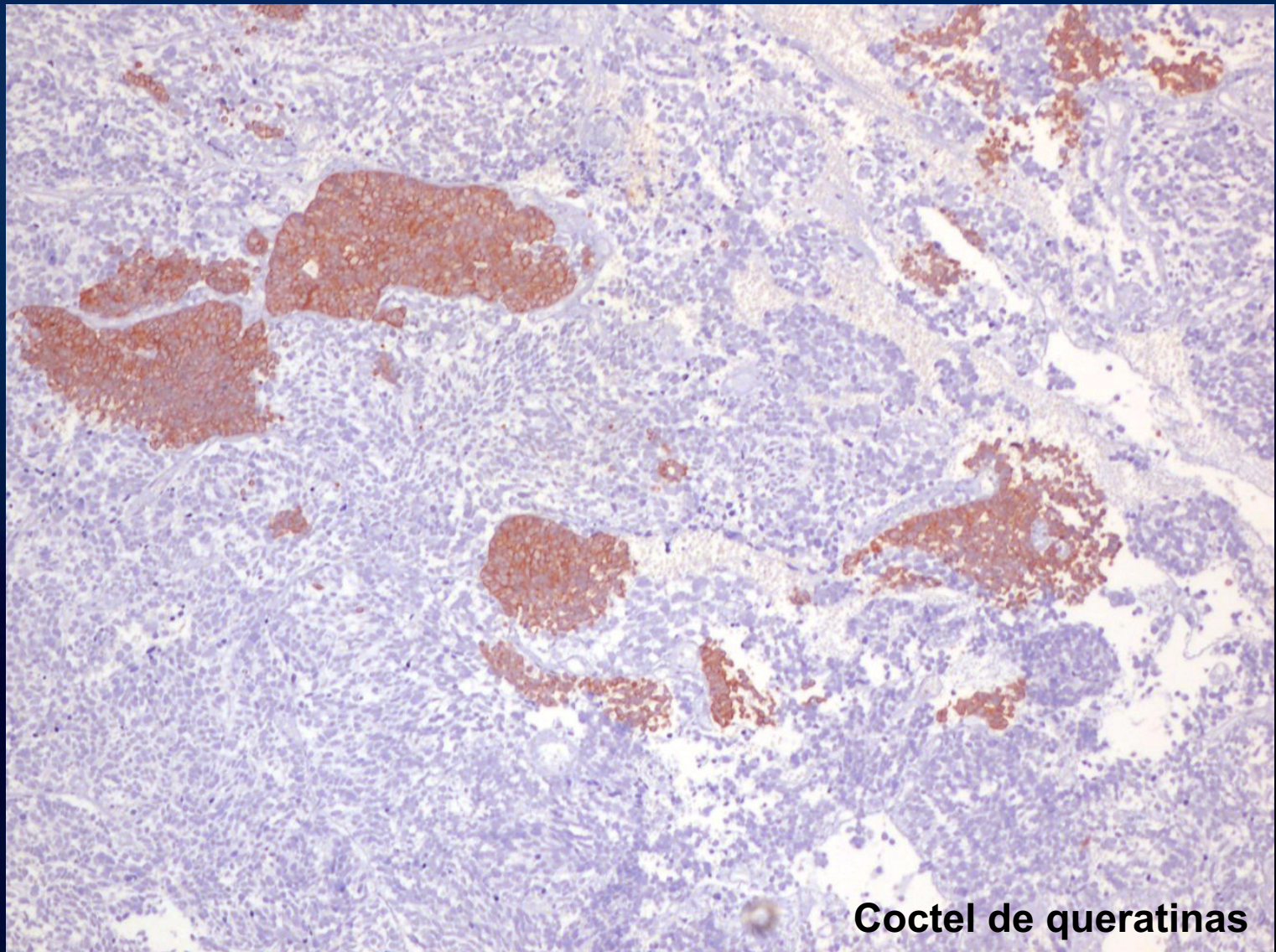
Carcinoma Indiferenciado (CI)

- Diagnóstico Diferencial:
 - Linfomas/ Sarcomas
- Problema
 - *Queratinas* negativas, positiva focal
 - *CK18/ AME* Positiva intensa, pero focal
 - Negativo para *RE/RP* y *e-caderinas*
 - *Sinaptofisina* y *cromogranina* pueden ser positivas, pero focal (< 10%)
 - *Desmina*: negativa, a pesar del aspecto rabdoide



Adenocarcinoma Endometrioide de bajo grado+ Carcinoma Indiferenciado

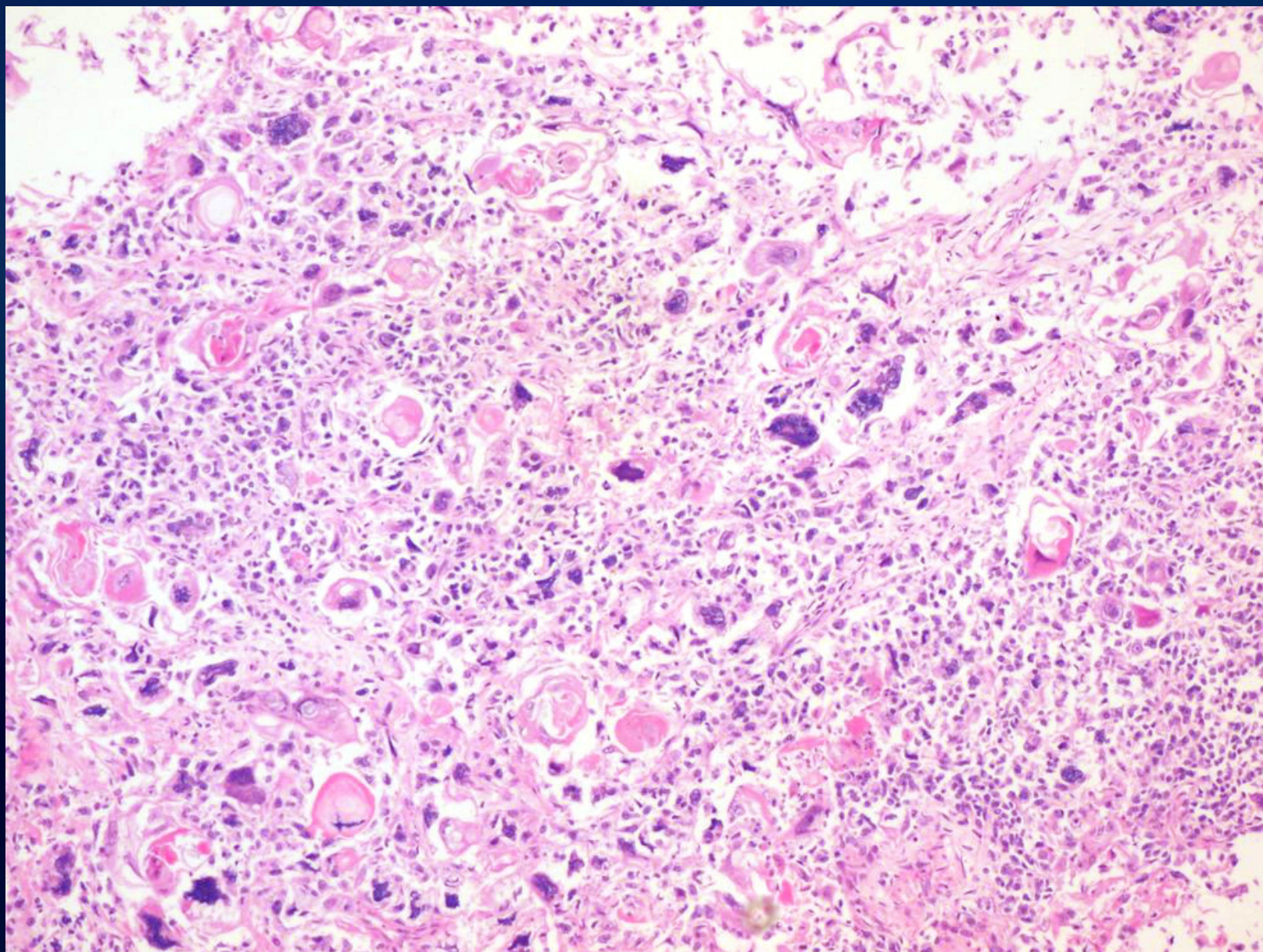
- ¿Carcinoma desdiferenciado?
 - 25 casos
 - Adenocarcinoma endometrioide, grado 1 o 2 de la FIGO + Carcinoma indiferenciado
 - Comportamiento agresivo:
 - Comportamiento agresivo (> 50% pacientes muertes por enfermedad)

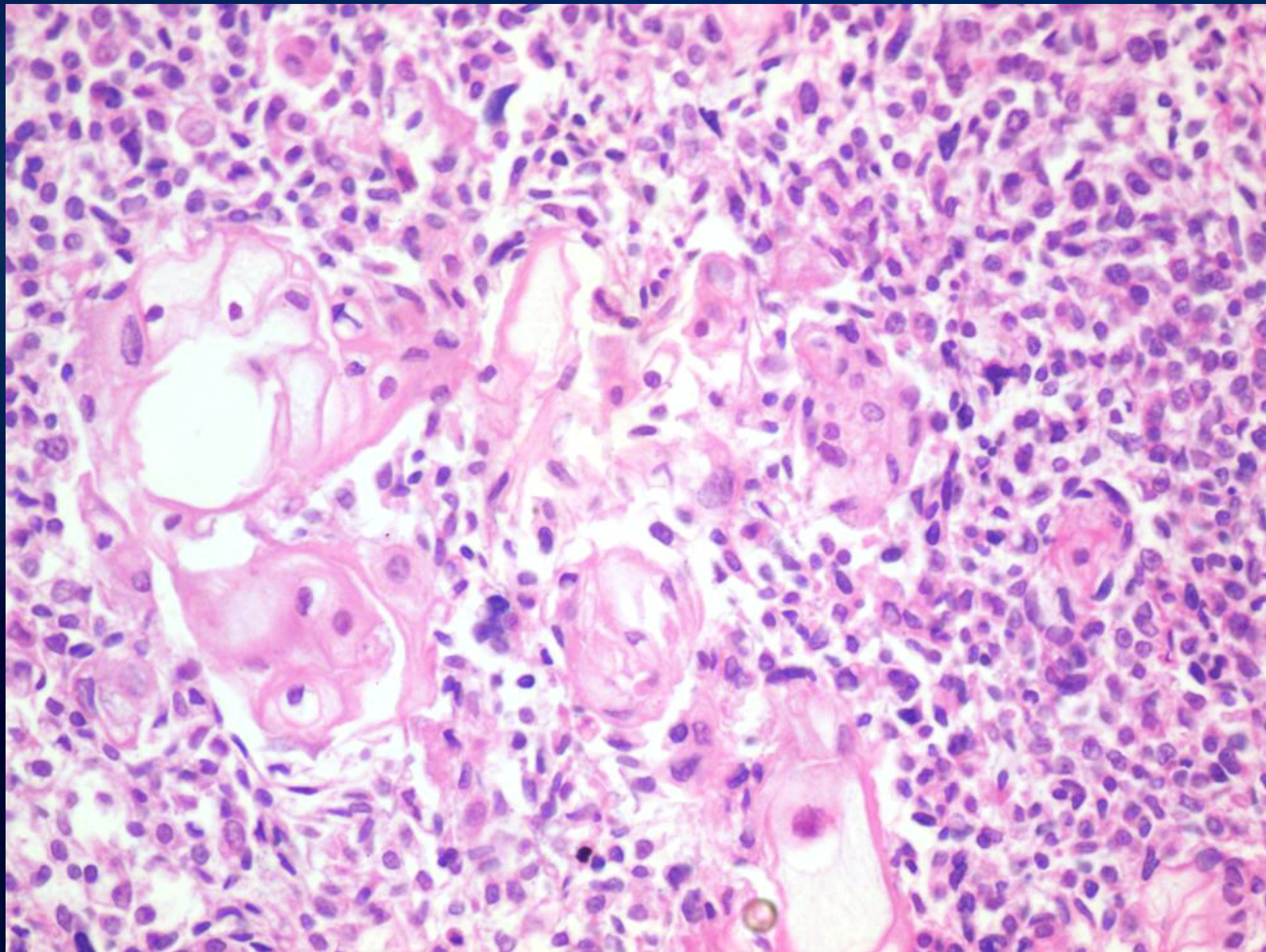


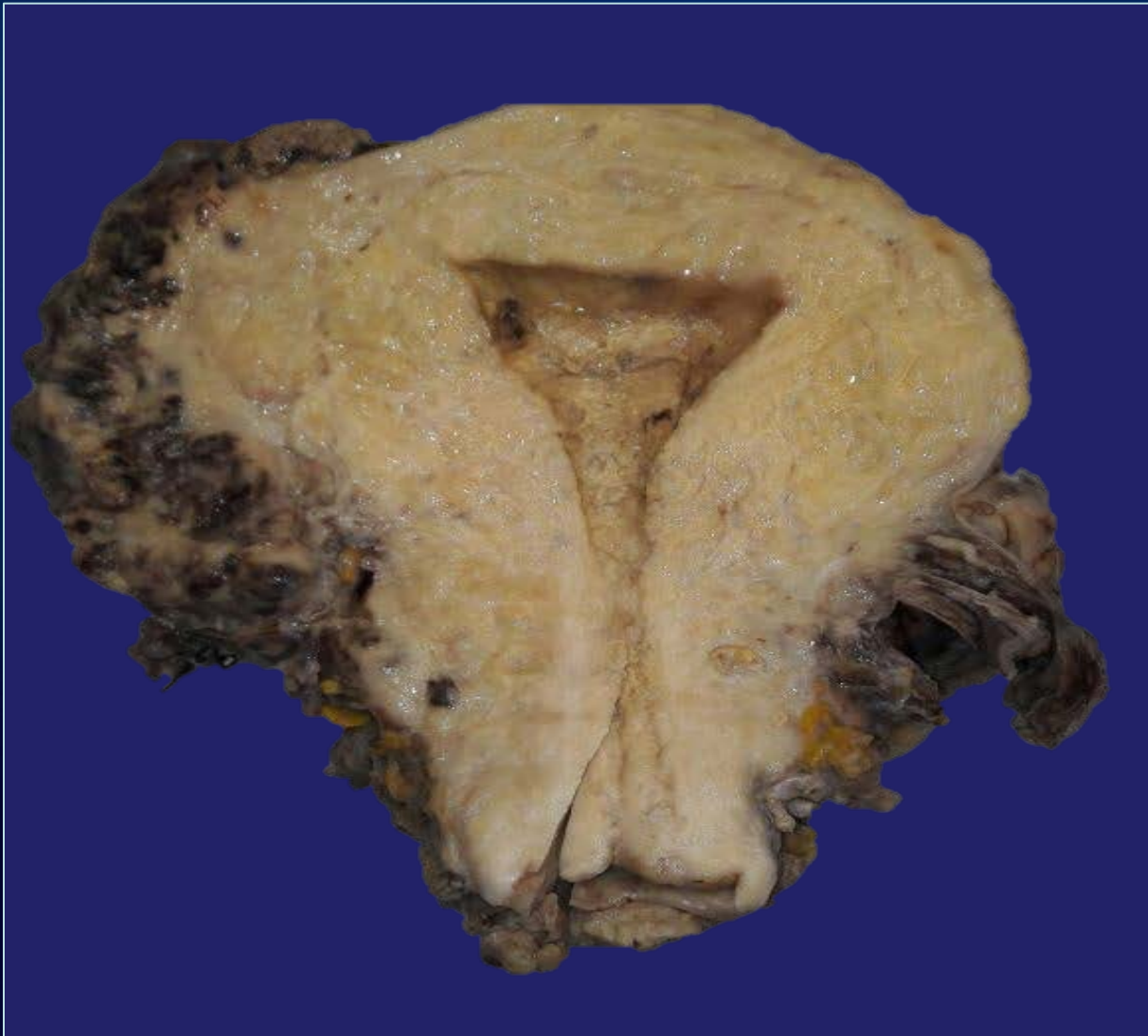
Coctel de queratinas

Adenocarcinoma endometrioide de bajo grado + Carcinoma Indiferenciado

- Queratinización Abrupta
- Células rabdoideas
- Cambios mixoides
- 20% del componente

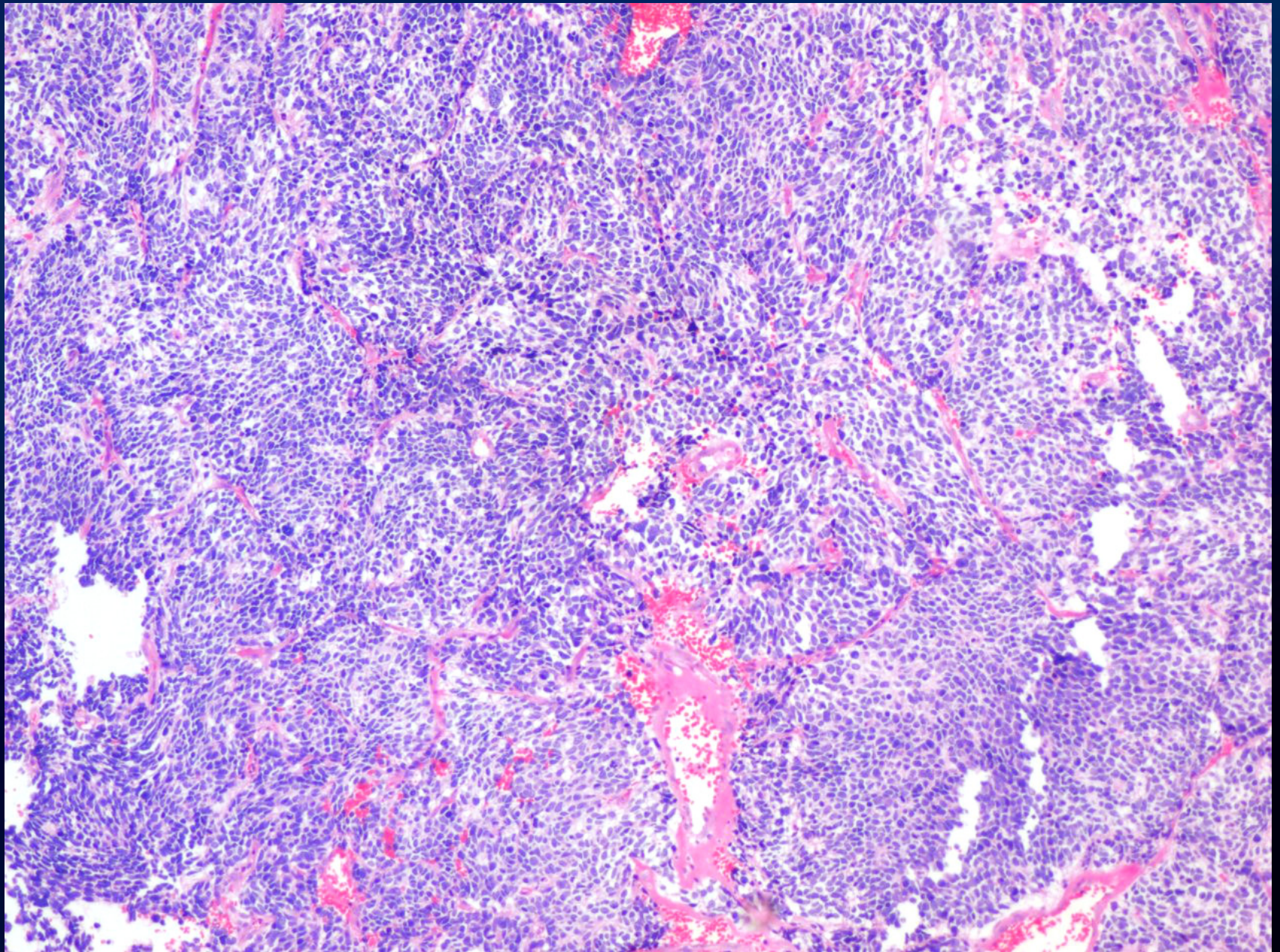


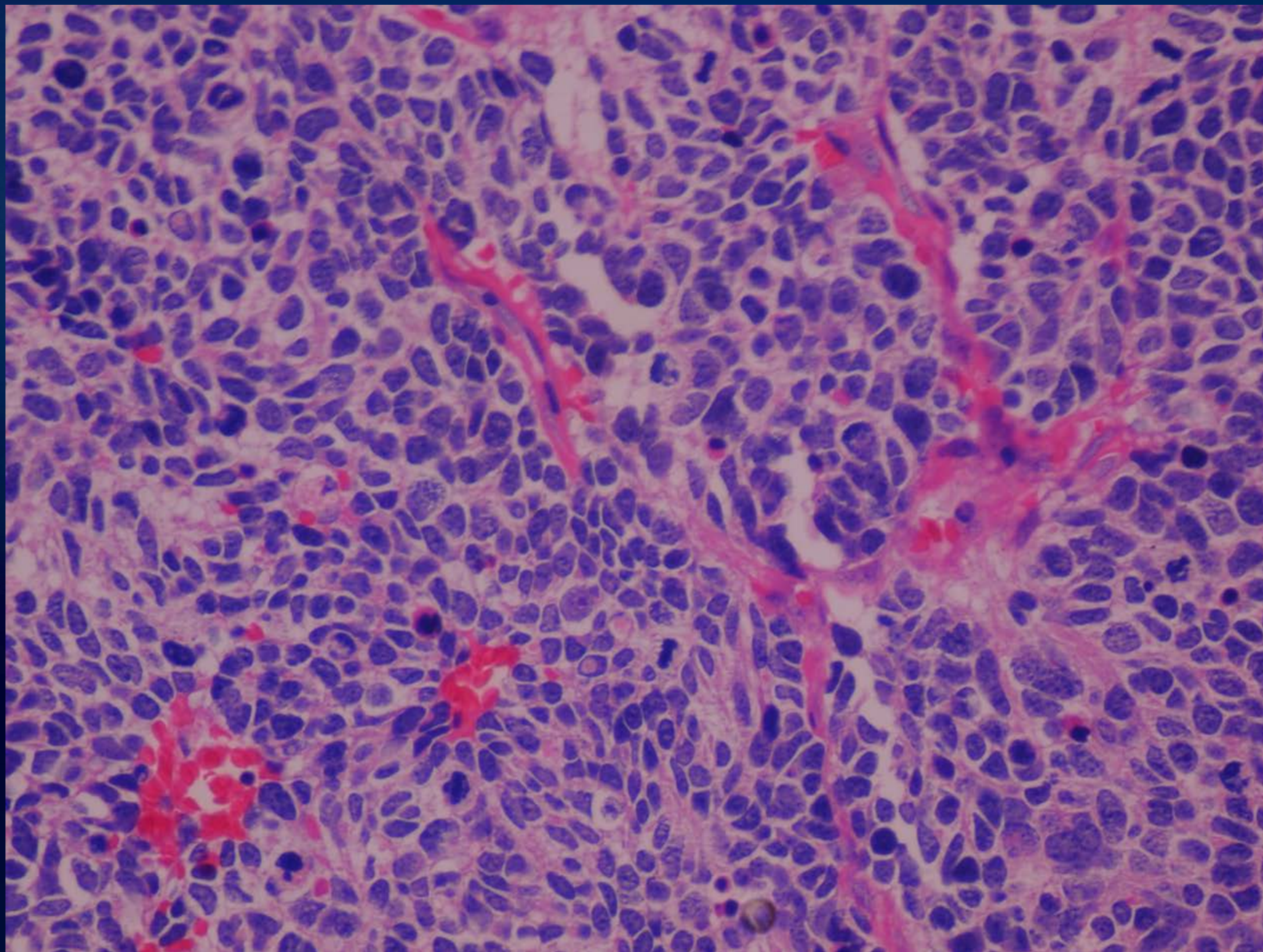


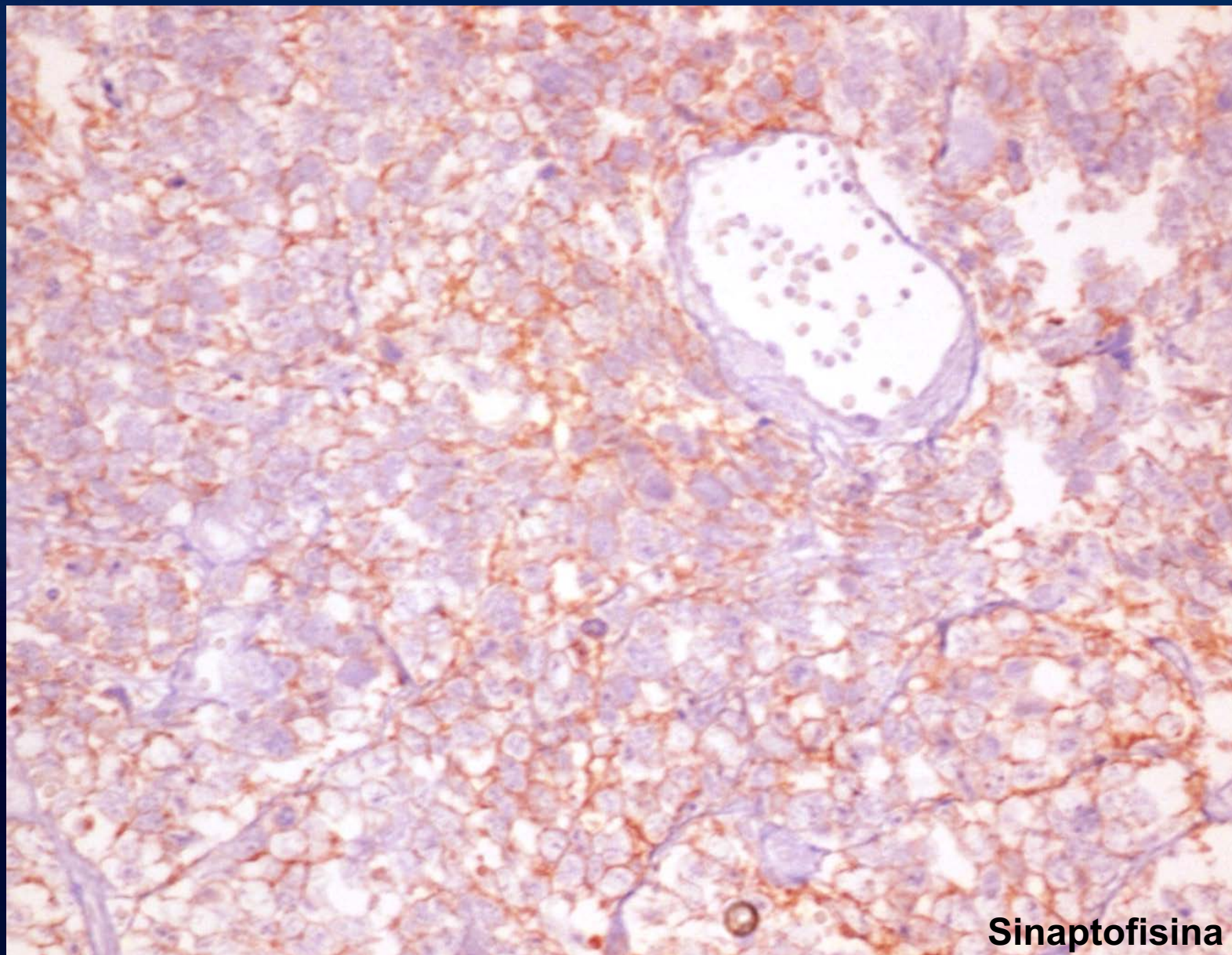


Carcinoma Neuroendocrino del Endometrio

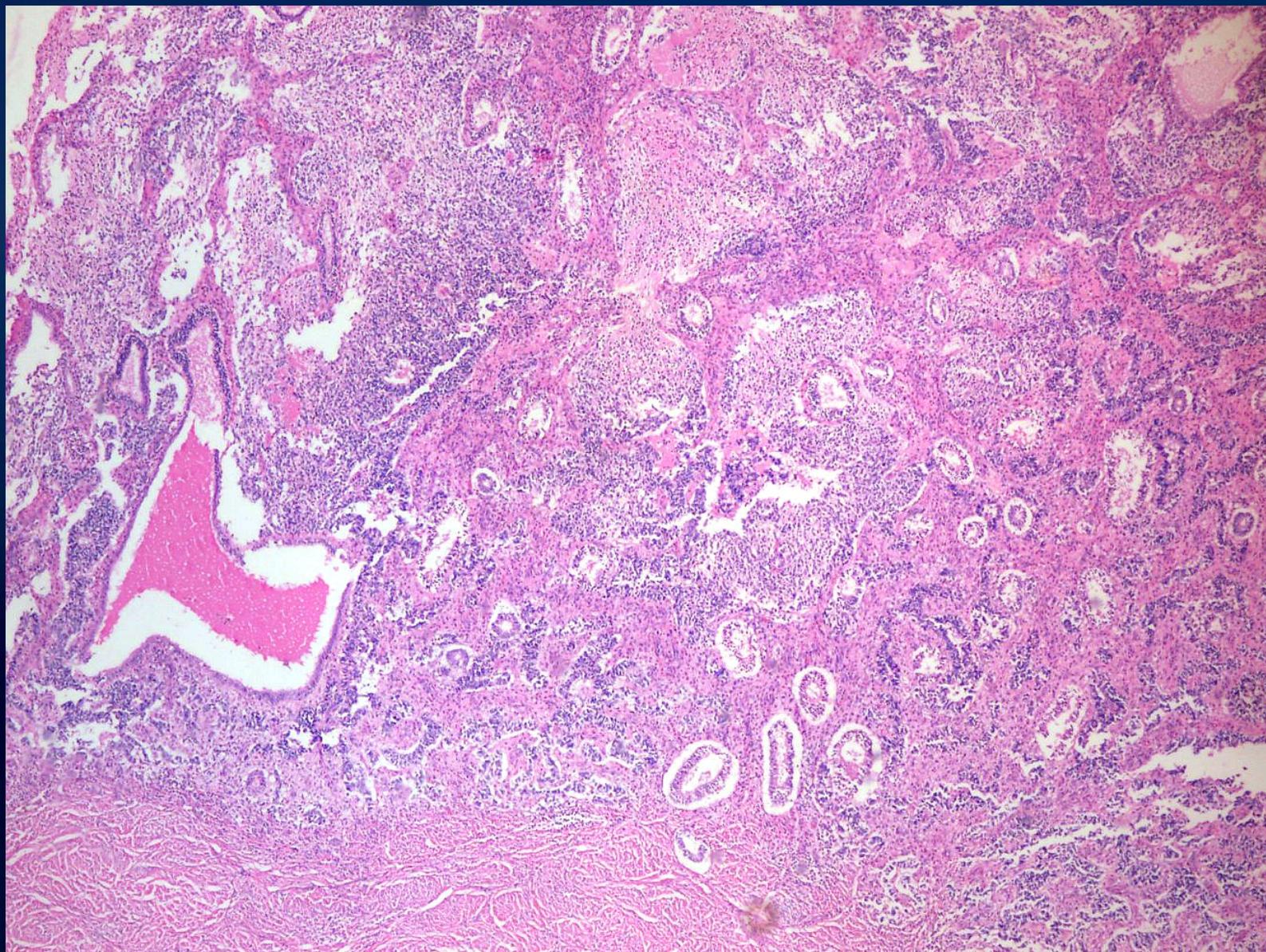
- Experiencia del MD Anderson
 - 25 casos (15 años)
 - 15 casos: células grandes
 - 10 casos: células pequeñas
 - 15 casos mixtos:
 - » 13 endometrioides (FIGO 1 a 3)
 - » 1 Seroso
 - » 1 endometrioide + células claras

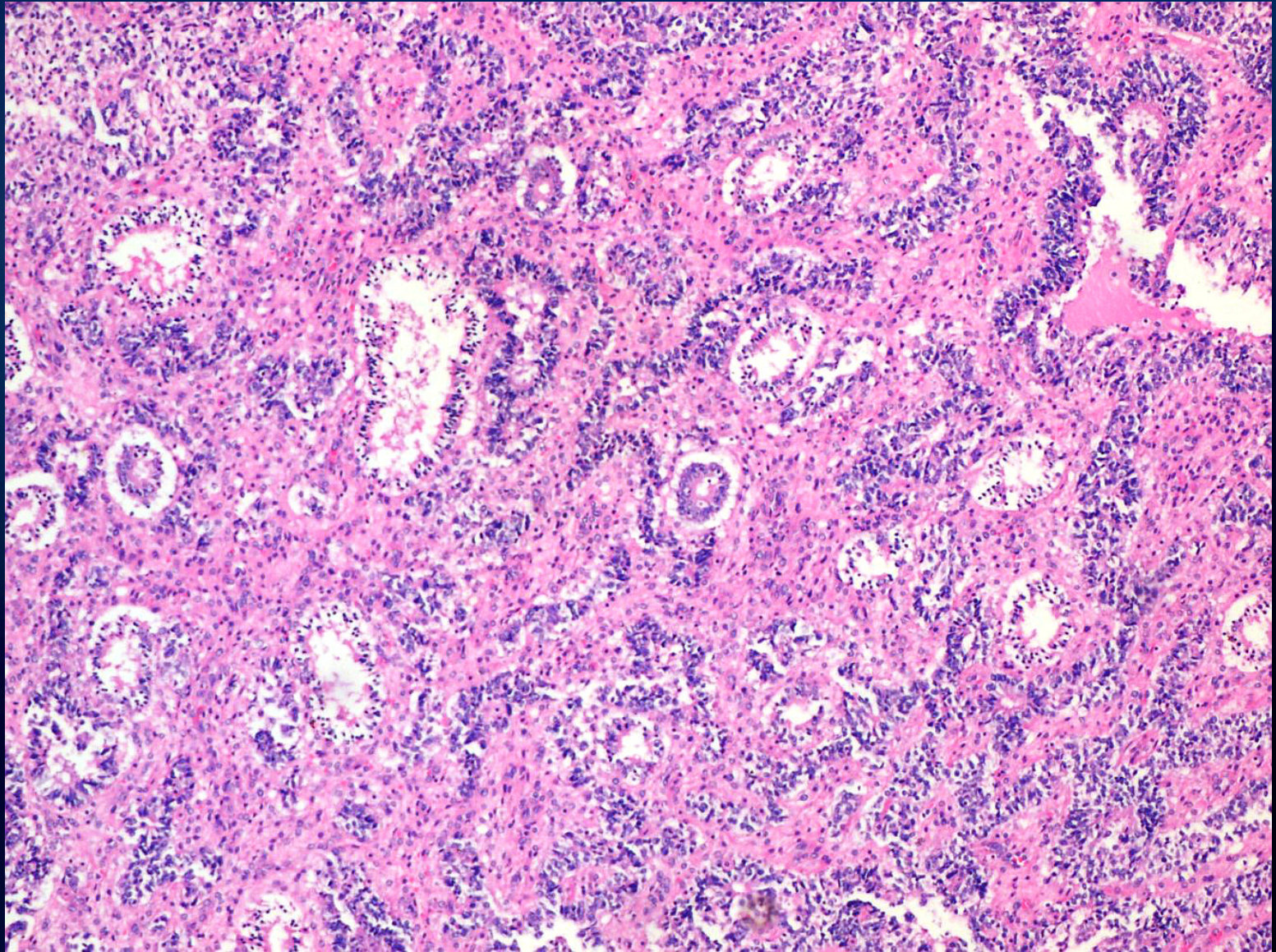






Sinaptofisina

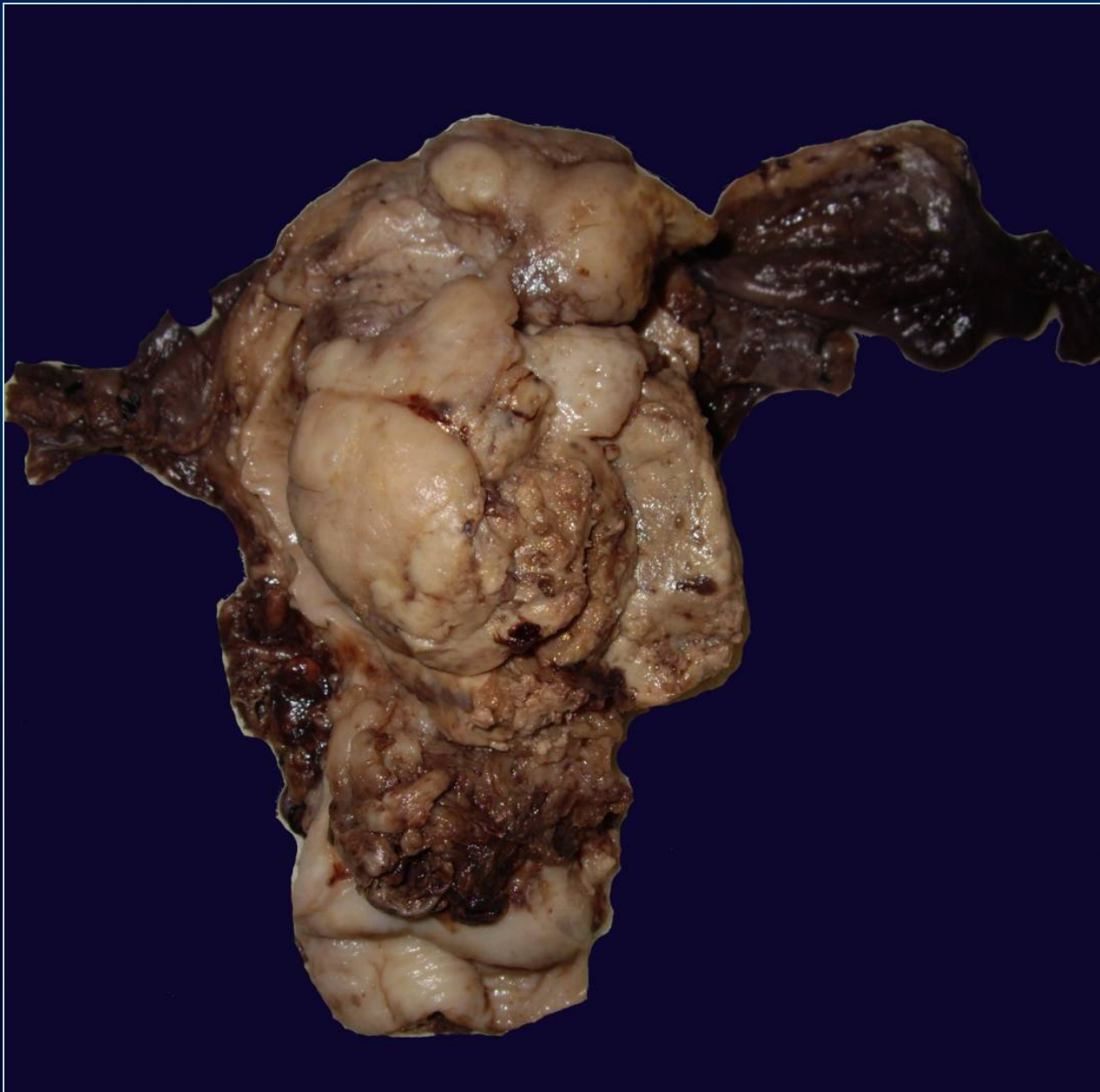


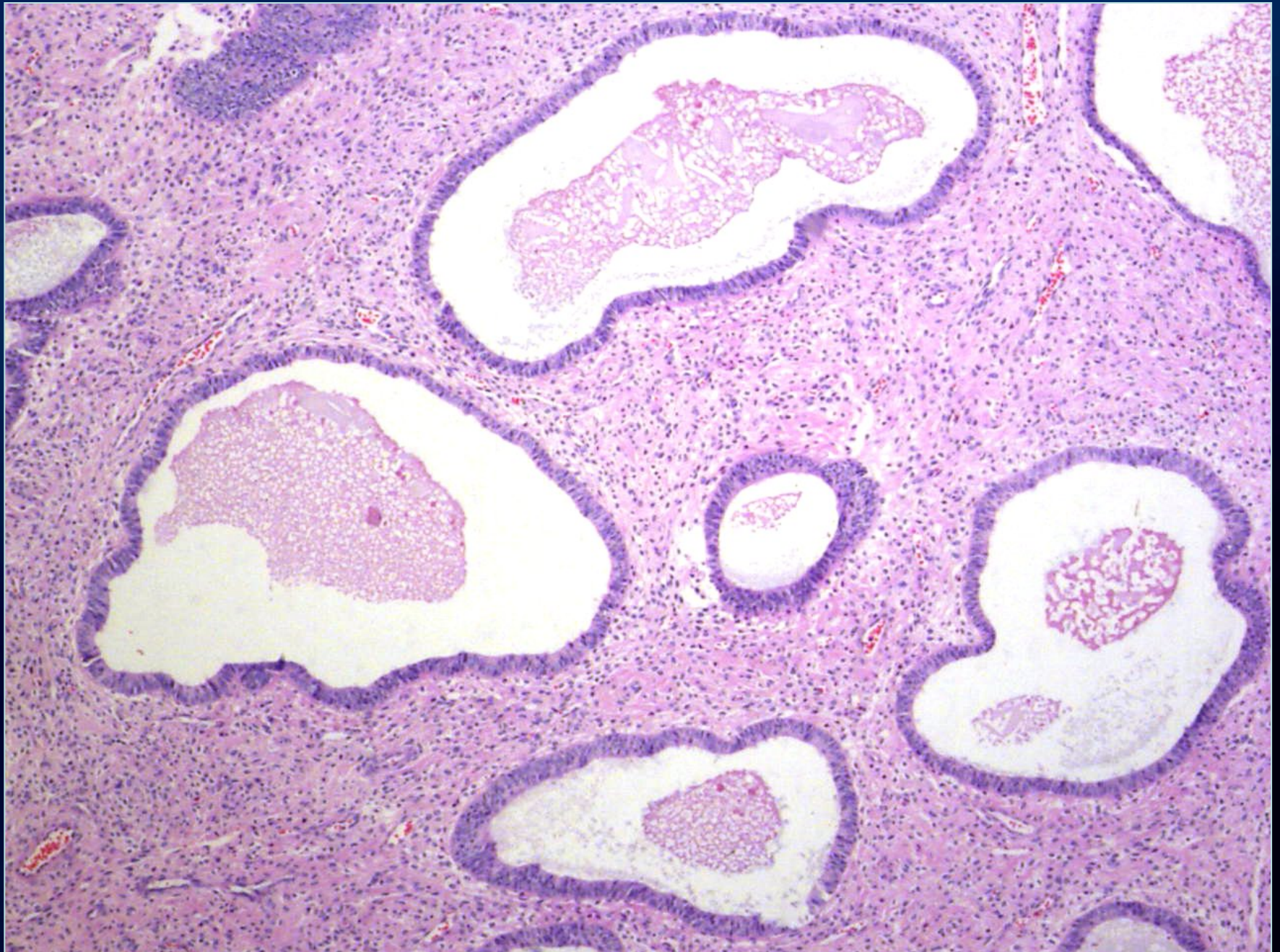


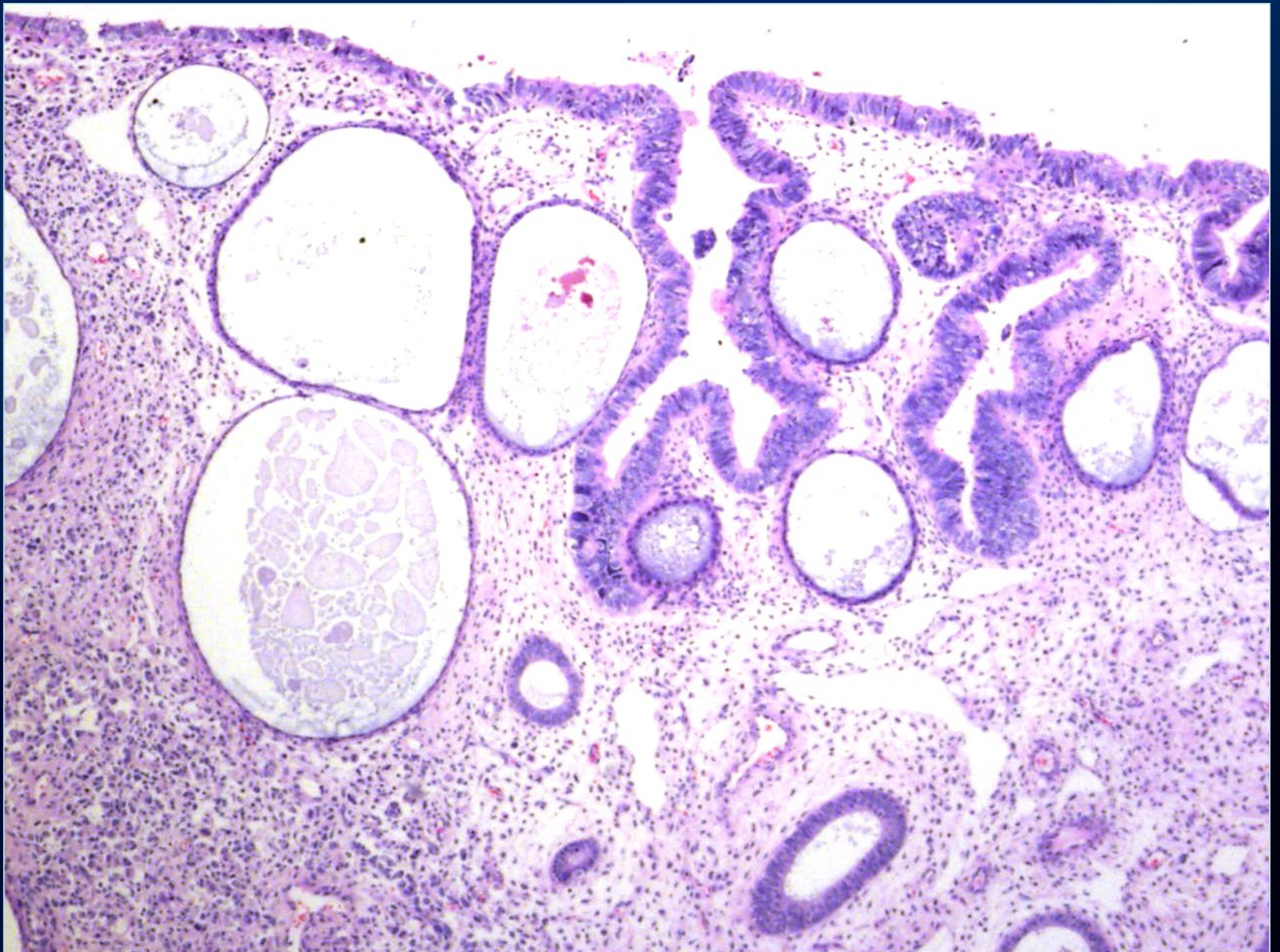
Tumor Mixto Maligno Mulleriano

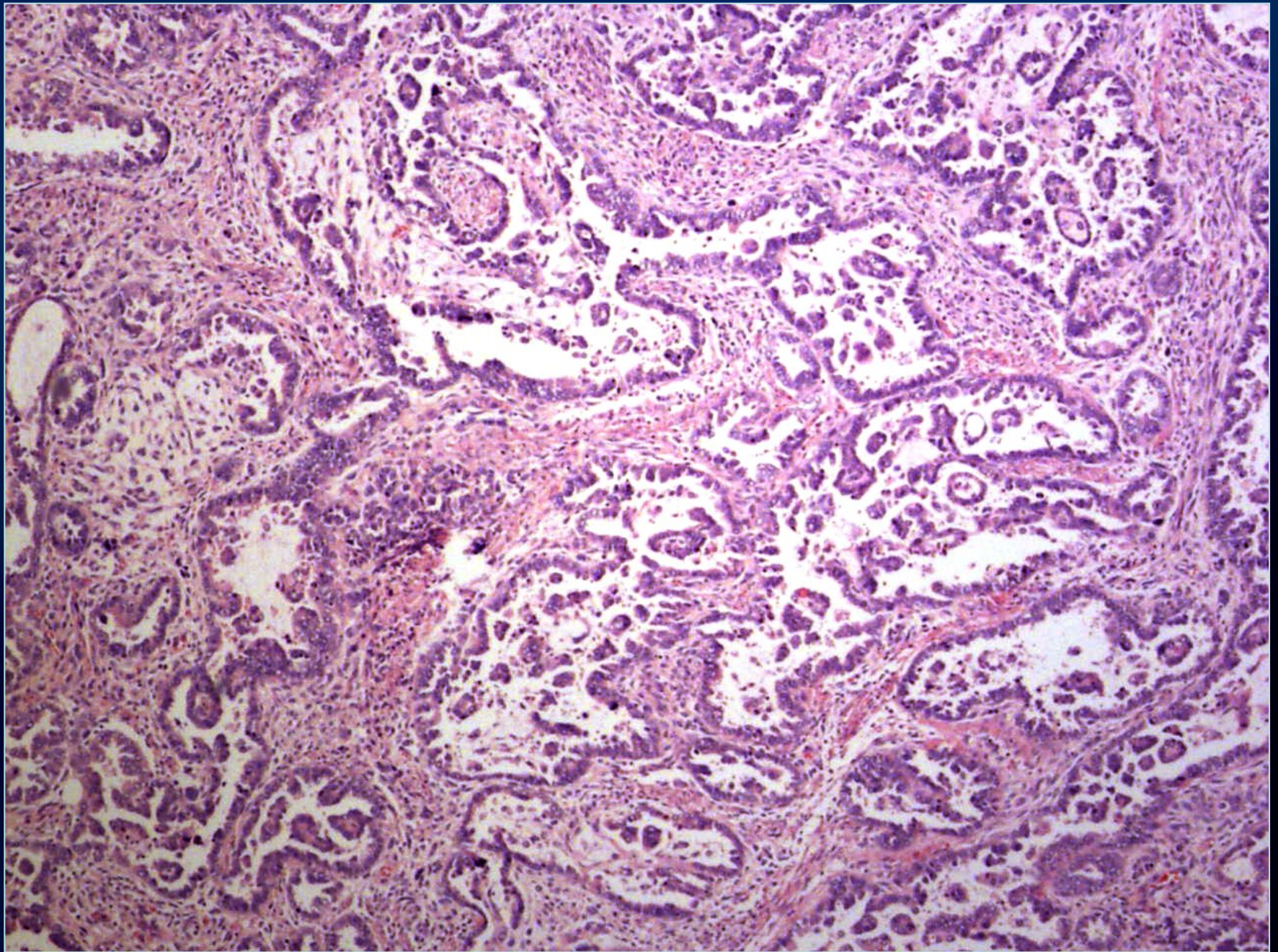
- < 5% de las neoplasias malignas del cuerpo uterino
- Carcinomas con componente mesenquimatoso como consecuencia de metaplasia/ progresión tumoral
- Progresión a partir de un adenosarcoma

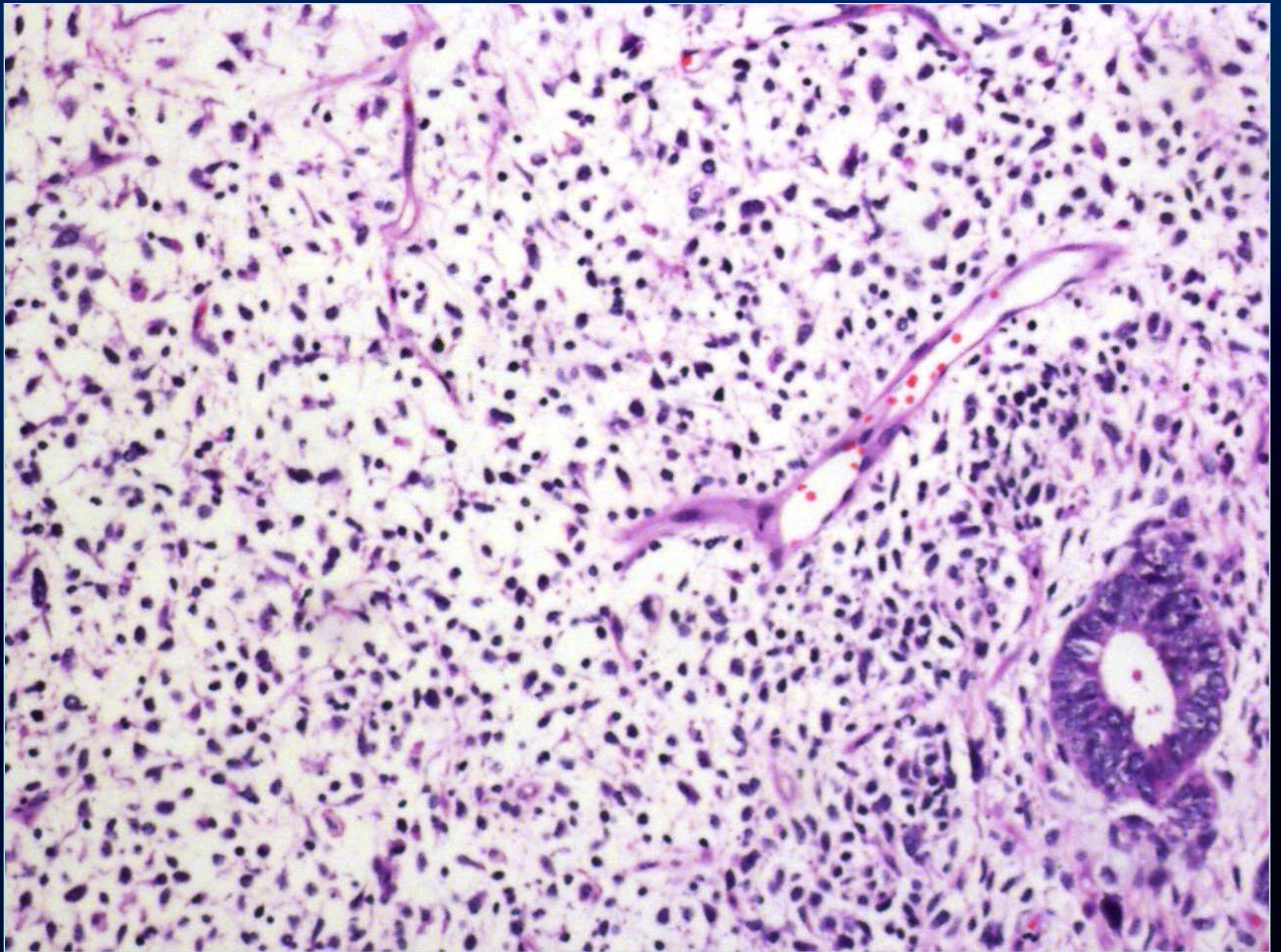
Adv Anat Pathol. 2002 May;9(3):145-84.

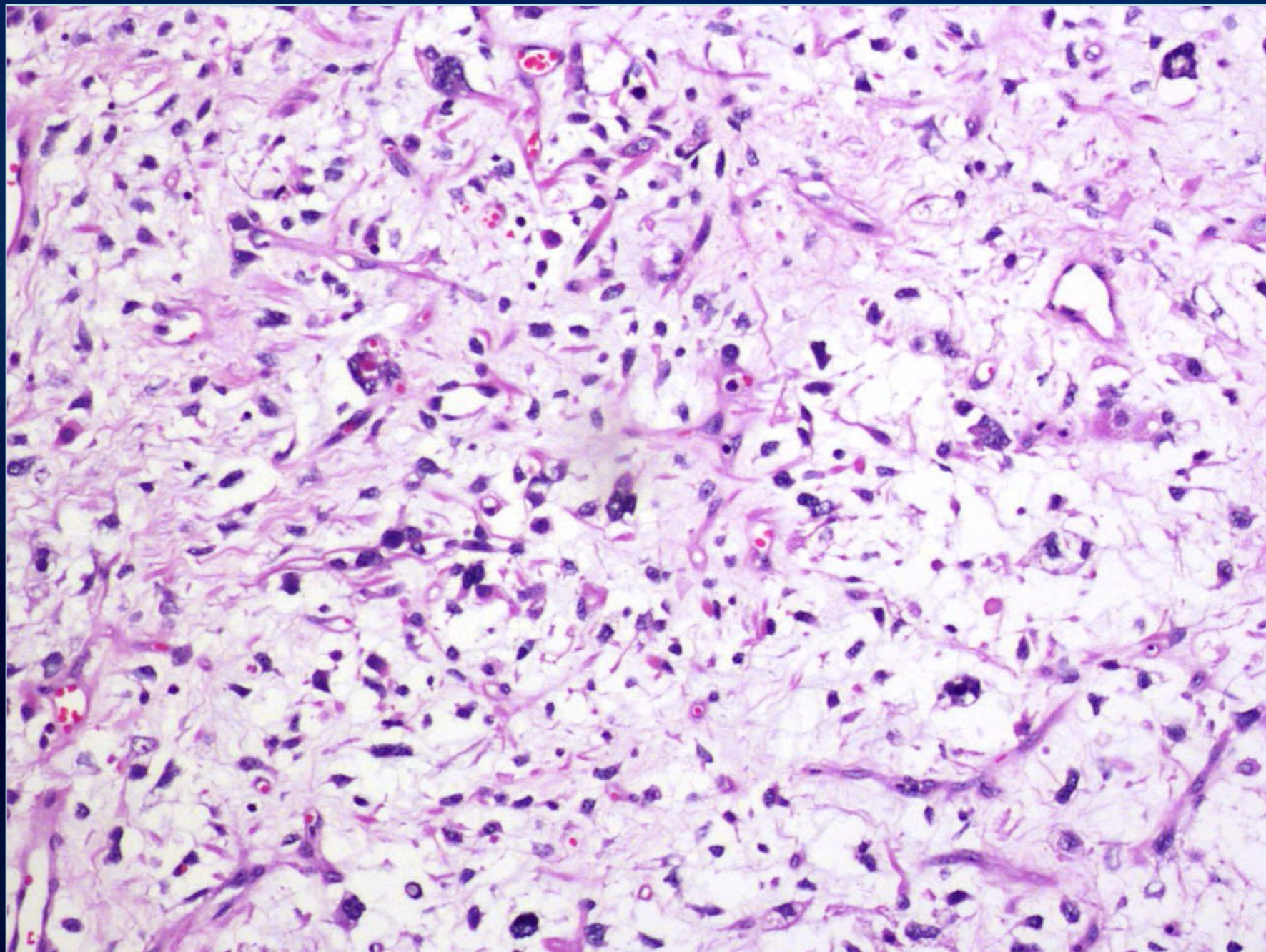












Tumor Mixto Maligno Mulleriano

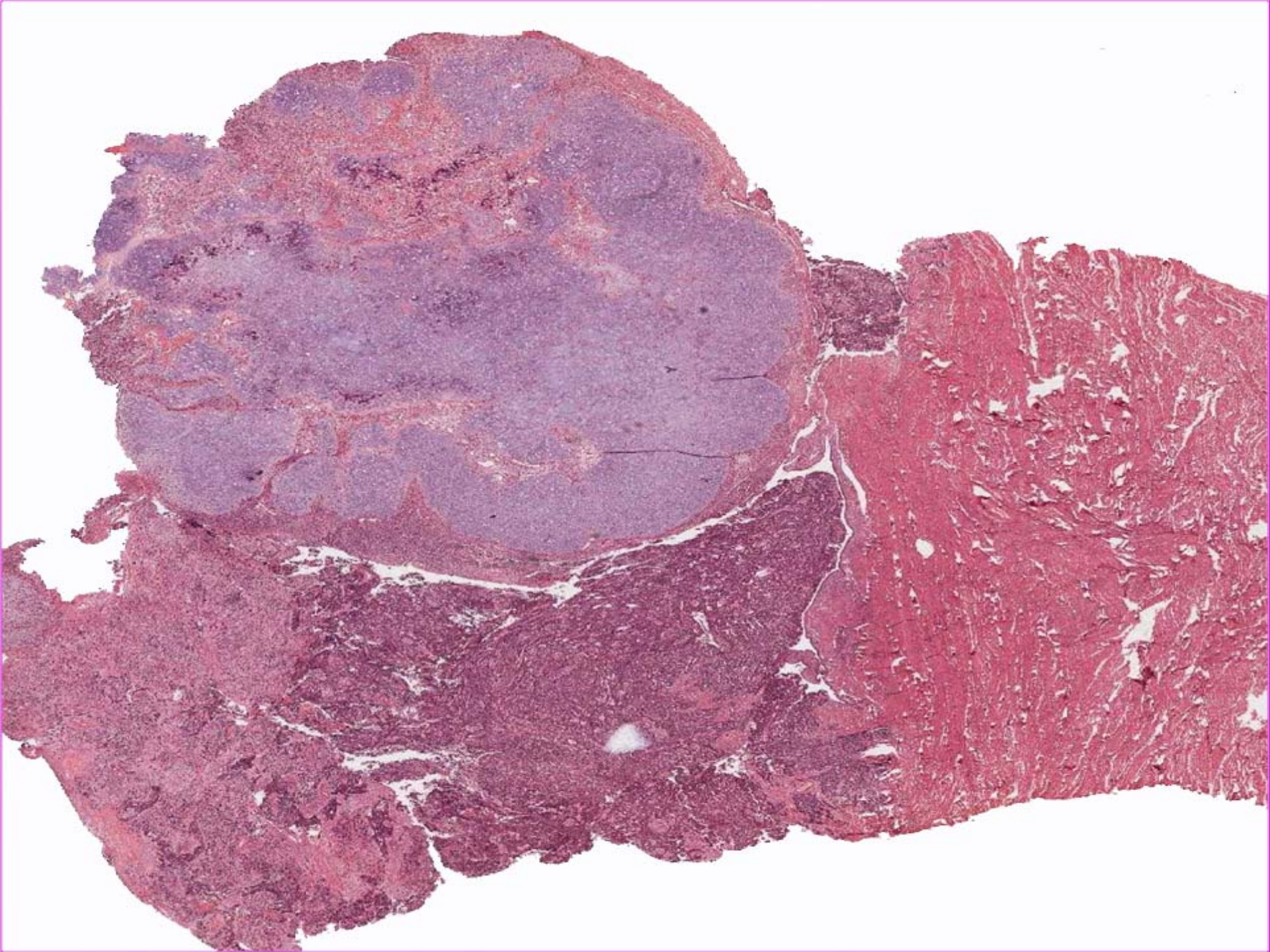
- 1/3 de TMMM muestran áreas de adenosarcoma
- Metástasis de TMMM que remedan adenocarcinoma
- Proceso “bi-direccional” a partir de una célula madre

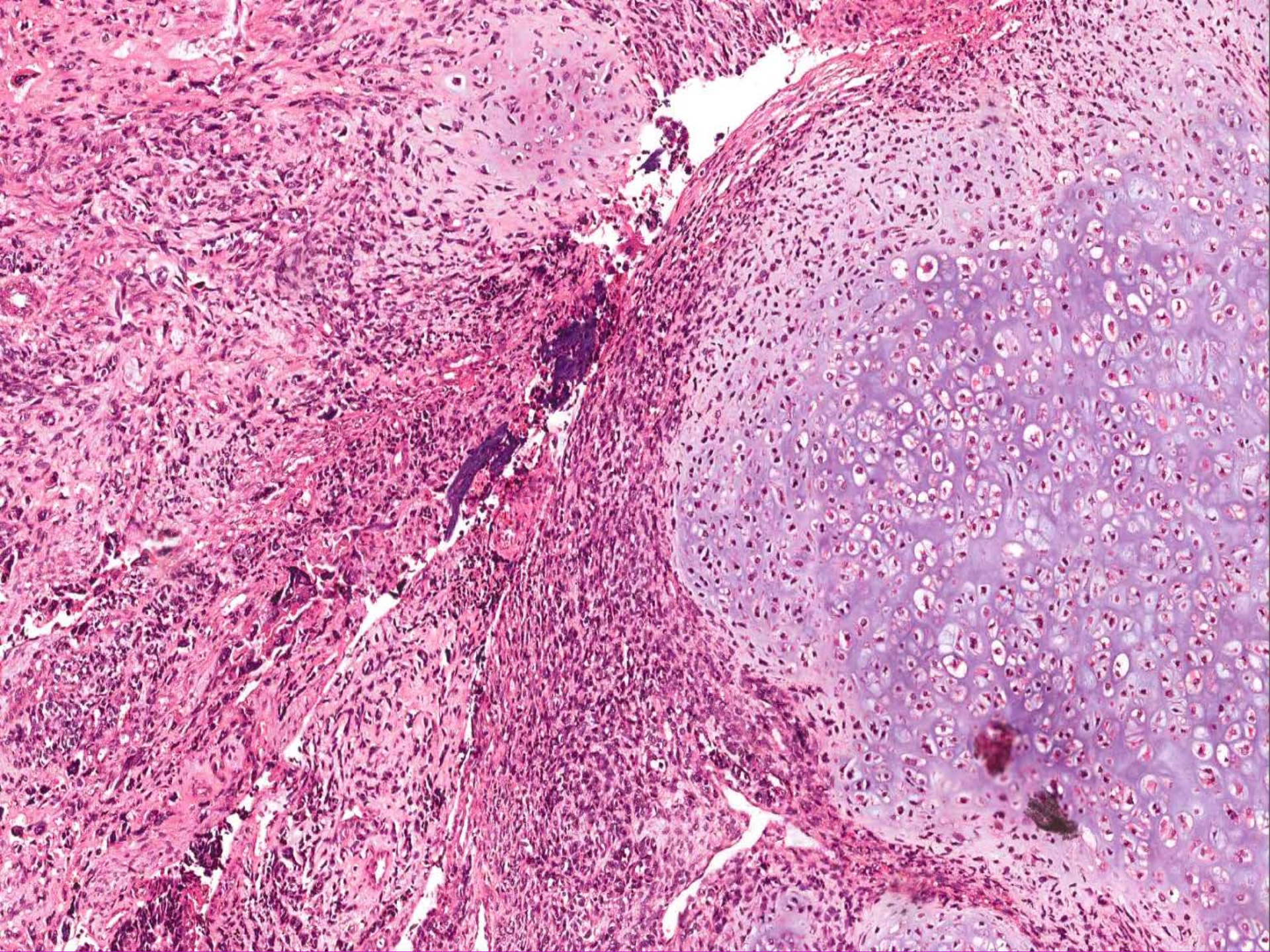
Tumor Mixto Maligno Mulleriano

- Comparten muchas características clínicas con los carcinomas endometriales:
 - Metástasis en ganglios pélvicos y paraaórticos, vagina, pulmones
 - Focos en espacios vasculares o linfáticos: carcinoma
 - Metástasis por lo general carcinoma, rara vez sarcoma
 - Carcinomas y TMMM responden a la quimioterapia con cisplatino

Tumor Mixto Maligno Mulleriano

- Características Macroscópicas:
 - Con frecuencia polipoides, llenan la cavidad uterina
 - Pueden invadir el miometrio o estar confinados a los pólipos
 - Protruyen por el cérvix, con superficie necrótica
 - ¼ de los casos se extiende al cérvix





Tumor Mixto Maligno Mulleriano

Características Microscópicas:

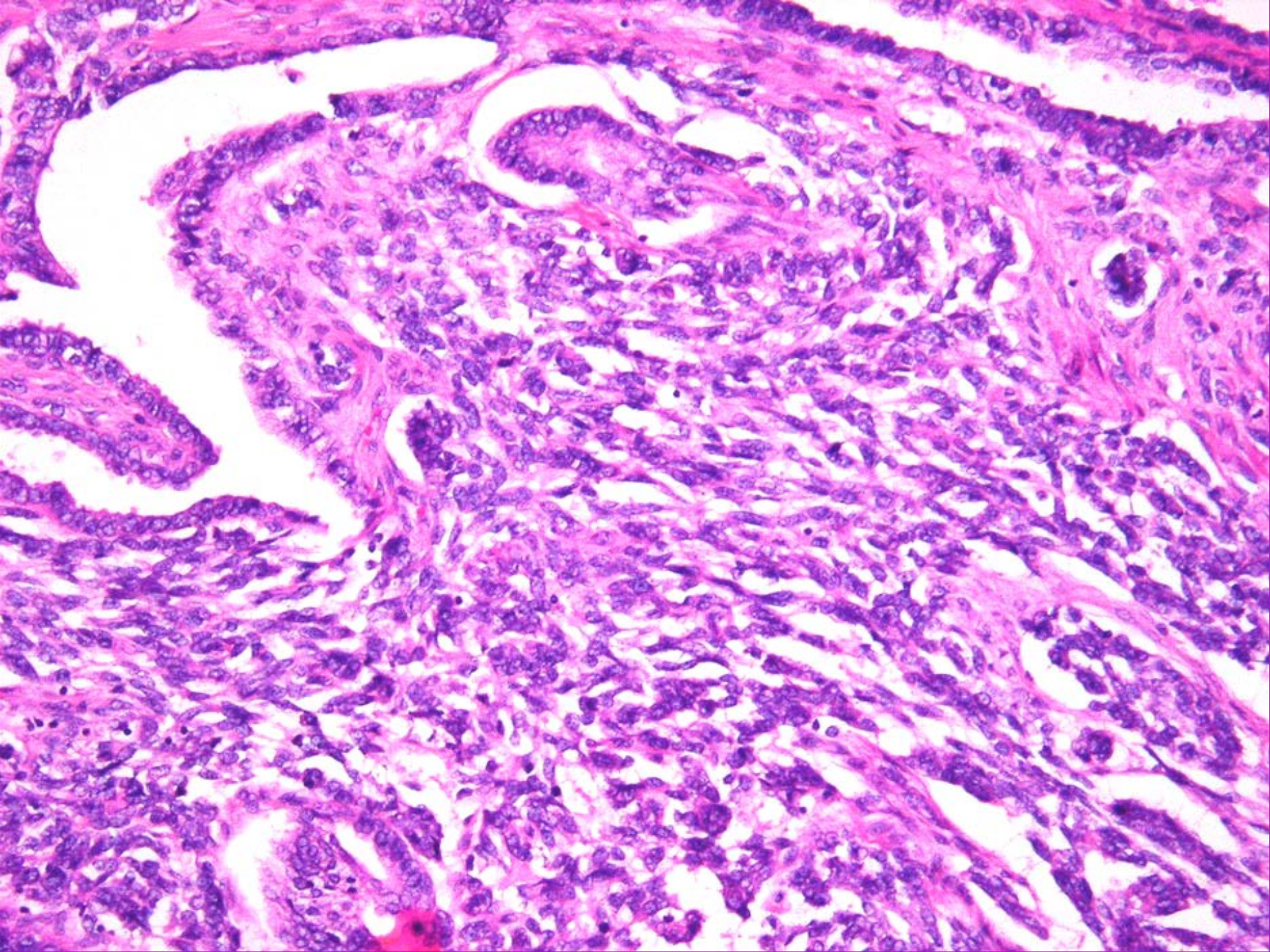
- Componente epitelial carcinomas serosos y carcinomas de alto grado (difíciles de clasificar)
- Estudios menos recientes:
 - Carcinoma endometrioide más común
- 50% de los casos: Componente estromal homólogo
 - Sarcoma fusocelular de alto grado (semejante a fibrosarcoma)
 - Sarcoma de alto grado (semejante a HFM)

Tumor Mixto Maligno Mulleriano

- Estroma:
 - Componente homólogo rara vez es similar a un leiomiosarcoma o a un sarcoma del estroma endometrial de bajo grado
 - Componente heterólogo:
 - Rabdomiosarcoma
 - Condrosarcoma

Tumor Mixto Maligno Mulleriano

- Neoplasias monofásicas no deben diagnosticarse como TMMM
- Carcinoma endometrial desdiferenciado, la porción indiferenciada no es fusocelular o pleomórfica
- Carcinoma endometriode con células fusiformes (elementos de bajo grado)
- Carcinoma endometriode con metaplasia ósea y condroide



Carcinoma de Células Fusiformes

- Carcinoma endometriode grado 1 ó 2 de FIGO en íntima relación con proliferación de células fusiformes de bajo grado.
- Frecuentemente polipoide
- Trabeculas, cordones y estroma hialinizado.
- Osteoide, condroide, escamoso
- Estadío: sólo 2/27 FIGO III ó IV
- Pronóstico: 3/18 pacientes MDE o VCE

Conclusiones

- Muchos carcinomas endometriales sólidos no son endometrioides
- No todos los carcinomas papilares son serosos
- No todos los carcinomas con glándulas son endometrioides
- Mala interpretación de los resultados de inmunohistoquímica pueden llevar a un error diagnóstico

Conclusiones

- P53 y P16,
 - >75% caracteriza a los carcinomas serosos
- No todos los carcinomas de endometrio se comportan de manera similar, las sobrevidas son similares, no así las características demográficas, epidemiológicas, patrones de diseminación y tratamiento

Gracias

