



Program

First part - Hyperplasia

- Cas 1
- Cas 2
- Cas 5
- Cas 9
- Cas 3

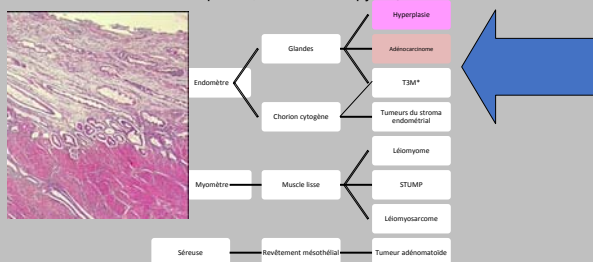
Second part - Carcinoma

- Cas 8
- Cas 6
- Cas 7
- Cas 10
- Cas 4
- Cas 11

Introduction - Goals

- Stress practical aspects
- Common problems in endometrial pathology between hyperplasia & malignant neoplasia
- Summarize key aspects and pitfalls
- Some recent informations
- No exhaustivity
- No myometrial pathology

Uterus : constitution, keep in mind evolutivity (cyclic aspects, pregnancy, menopausal, hormonotherapy, ...)



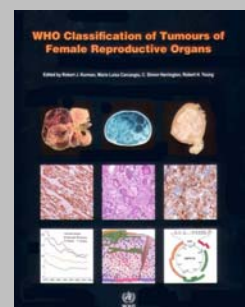
*TSM : tumeur mullériennes mixtes (carcinosarcomes, adénosarcomes)

OMS 2014

Le fascicule 2014 ne comporte plus le sein.

L'OMS 2014 a adopté la plupart des acquis issues de publications des 10 dernières années.

Plus d'IHC qu'avant
Contribution de la biologie moléculaire
Classification de référence

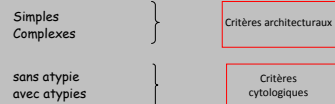


EPIDEMIOLOGY - Endometrioid carcinoma

- 4^{ème} cause de cancer chez la femme.
- 49500 new cases & 8200 DC in USA (2013)
- Most malignant tumor of the female genital tract in USA
- Often : low grade and stage I : good prognosis
- High grade are often advanced : poor prognosis.

Hyperplasies endométriales classification OMS 2003/ISGYP

- **Hyperplasie (typique)**
 - Simple sans atypie
 - Complexe (adénomateux) sans atypie
- **Hyperplasie atypique**
 - Simple atypique
 - Complexe (adénomateux) atypique



Hyperplasies endométriales (précurseurs des carcinomes de type 1) :

La classification de l'OMS 2014 simplifie en 2 catégories ce qui améliore la reproductibilité et présente un intérêt pour la prise en charge.

- **Hyperplasie sans atypie**
Diagnostic d'hyperplasie : Architecture
- **Hyperplasie atypique / EIN** (Endometrioid Intraepithelial Neoplasia)
Diagnostic d'atypie : aspect Cyto-nucléaire

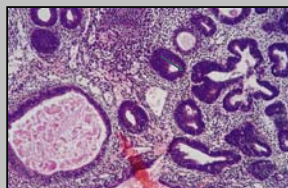
1 -HYPERPLASIE non atypique

- Réponse physiologique de l'endomètre à une **stimulation oestrogénique prolongée**, non contrebalancée par des progestatifs.
- Stimulation endogène : cycles anovulatoires (péri ménopause, ménopause, adolescence,...), tumeur ovarienne sécrétant des oestrogènes, syndrome des ovaires polykystiques
- Exogène (administration d'oestrogènes seuls, de tamoxifène).
- Obésité et diabète sont des facteurs favorisants.
- Cliniquement : asymptomatique ou saignements anormaux

Aspect 1 : HYPERPLASIE SIMPLE caractéristiques architecturales

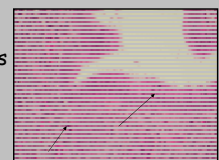
- Glandes de taille et de forme variable (petites à kystiques et dilatées, glandes ondulées)
- Pas ou peu de tassement glandulaire (si présent focal)
- Pas ou peu de branchement, de papilles intracavitaires
- Pas d'architecture complexe

Rapport G/S > 1 mais < 3



HYPERPLASIE SIMPLE SANS ATYPIE caractéristiques cytologiques et stromales

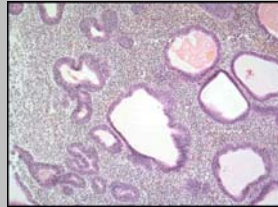
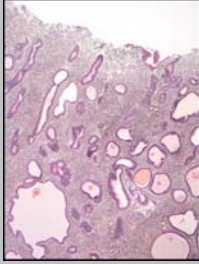
- Pseudostratification
- Noyaux ovoïdes et allongés, pas ou peu d'anisocaryose
- Activité mitotique variable mais faible
- Petit nucléole, chromatine fine
- Ciliation fréquente



Aspect du stroma

- Abondant et cellulaire
- Activité mitotique
- veinules superficielles proéminentes

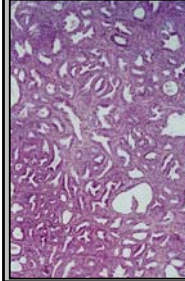
Simple Hyperplasia is diffuse.



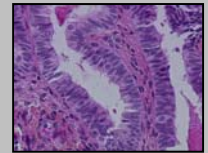
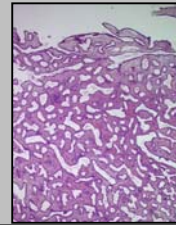
Aspect 2 : HYPERPLASIE COMPLEXE

caractéristiques architecturales

Le stroma est réduit ($G/S > 3$)



Importante variation de taille et de forme des glandes



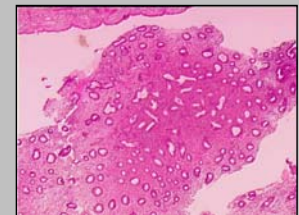
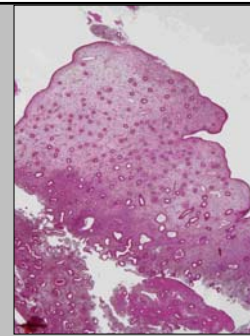
Revêtement sans atypie

HYPERPLASIE SANS ATYPIE diagnostic différentiel

- Endomètre prolifératif persistant qui est le début de l'hyperplasie
- Polype
- Artéfacts (crush artifacts)
- Hyperplasie avec atypies (aspect cytologique)
- Carcinome bien différencié (aspect architectural et cytologique)
- Aspects sécrétoires avancés

Non Atypical Hyperplasia

Differential diagnosis : persistent proliferative endometrium (anovulatory cycles)
(focal lesions not diffuse)



2 - Hyperplasie avec atypies

- Entité importante à diagnostiquer car principal diagnostic différentiel $\Rightarrow$ adénocarcinome infiltrant.
 - Terrain : surtout période péri-ménopausique.
 - Signes cliniques superposables aux hyperplasies non atypiques (méno-métrorragies).
 - Rapport G/S nettement en faveur des glandes,
- Lésions architecturales diffuses, lésions cellulaires focales.

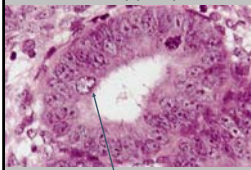
Hyperplasie avec atypies

• Caractéristiques architecturales et stromales identiques à celle des hyperplasies sans atypies

• Caractéristiques cytologiques

- Stratification, perte de polarité
 - Eosinophilie dense
 - Noyaux elliptiques à arrondis
 - Anisocaryose marquée, nucléoles proéminents, chromatine grossière,
 - Noyaux vésiculeux (membrane nucléaire épaissie)
 - Activité mitotique variable
- Comparaison par rapport aux glandes normales non métaplasiques

Hyperplasie avec atypies



Architecture simple



Atypies cytonucléaires

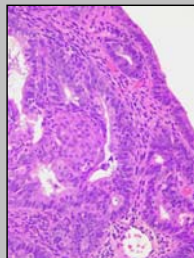
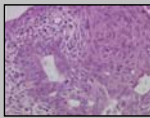
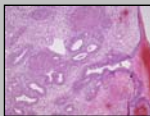
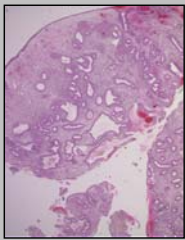
Clarification nucléaire
Noyaux elliptiques
à arrondis

Architecture complexe

Atypia in AH

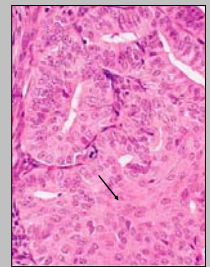
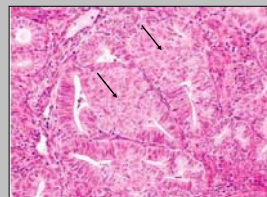
- Atypia cannot be reproducibly subdivide or graded into categories such as mild, moderate, and severe.
- 2 to 4 layers with loss of polarity in relation to the basement membrane
- Nuclei are rounded and vesicular, enlarged
- Chromatin is centrally dispersed and forms clumps along the nuclear membrane.
- Prominent nucleoli
- Haphazard distribution losing their orientation to the underlying basement membrane.
- The cells contain a moderate amount of pale pink cytoplasm.

Hyperplasie (complexe) atypique avec **métaplasie malpighienne**

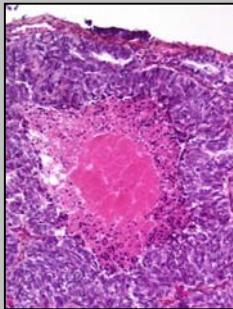


morules

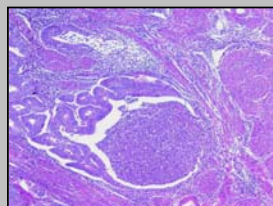
Hyperplasie (complexe) atypique avec métaplasie malpighienne immature



Hyperplasie atypique avec métaplasie malpighienne



Nécrose centrale



Endometrial Metaplasia

Remember the embryological origin of endometrium :
mullerian system

épithélium muco-sécrétant :	endocol
épithélium malpighien :	exocol
épithélium cylindrique :	endomètre
épithélium cilié :	trompe

Métaplasie endométriale

- Altération de la différenciation müllérienne (« **metaplasia** »)
 - épithélium muco-sécrétant : endocol
 - épithélium malpighien : exocol
 - épithélium cylindrique : endomètre
 - épithélium cilié : trompe
- Modifications régénératives (« **changes** ») (remaniements)

Problem of concept and vocabulary, not essential for the diagnosis

Métaplasie épithéliale de l'endomètre

- Fréquence :**
15 à 25% des curetages de l'endomètre
- Terrain :**
péri-ménopause, hyper-oestrogénie
traitement hormonal
ménopause sous traitement hormonal (replacement therapy)
- Découverte fortuite :**
n'est pas symptomatique

Intérêt dans le diagnostic différentiel

- Ne pas les confondre avec un processus néoplasique
- Phénomène « parallèle » d'accompagnement :
 - processus dyshormonal
 - endométrite chronique
 - irritation mécanique (DIU) (55% Miréna)
 - hémorragie
 - hyperplasie endométriale ou carcinome (89 à 92%)

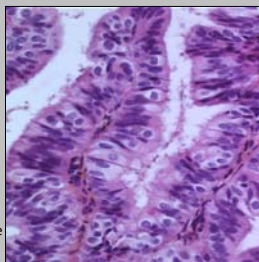
Métaplasie épithéliale de l'endomètre

- Métaplasie ciliée (= tubaire) : stimulation oestrogénique prolongée ***
- Métaplasie malpighienne : stimulation oestrogénique prolongée***
- Métaplasie éosinophile (= oncocytaire)
- Modification syncytiale de surface
- Métaplasie mucineuse
- Métaplasie papillaire
- Métaplasie à cellules claires ou en « clou de tapissier »

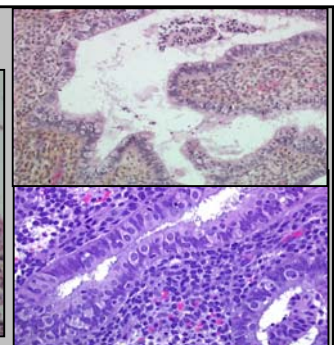
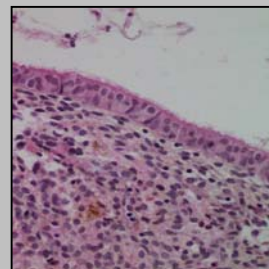
* Hyperplasie et cancer par exemple

1- Métaplasie ciliée (tubaire)

- Jusqu'à 20% de cellules ciliées à la surface endomètre normal prolifératif
- Métaplasie tubaire :
Cellules ciliées, sécrétoires,
Cellules intercalaires
Réponse à une stimulation oestrogénique
- Cycles anovulatoires : endomètre prolifératif persistant
- Hyperplasie, polype
- 20% EIN
- 50% des ADK : Carcinome endométrioïde, variante à cellules ciliées



Métaplasie ciliée

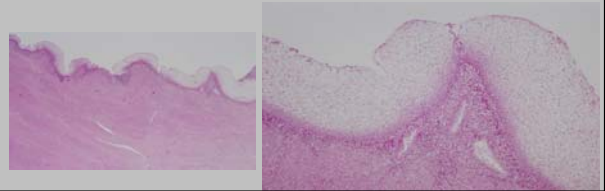


Ciliated change (« tubal metaplasia »)

- Epithelial lining of endometrial gland resembles that of the fallopian tube : cells with dense cytoplasmic cuticle formed by the ciliary basal bodies
- Ciliated cells with pale to eosinophilic cytoplasm
- Some nuclei are rounded & slightly enlarged
- With Delicate chromatin
- No atypia
- No irregular chromatin
- Small nucleoli
- Benign, common, frequently associated with hyperplasia
- Frequent in proliferative endometrium

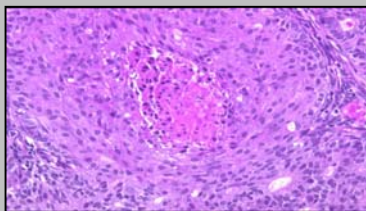
2- Métaplasie malpighienne

- **Revêtement de surface** : régénération
 - endométrite chronique, DIU
 - mature : ichtyose

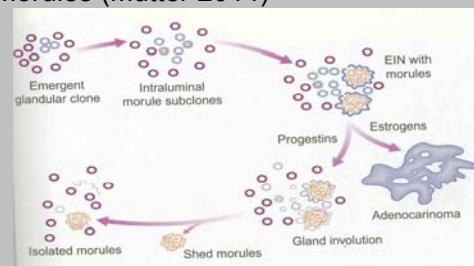


2- Métaplasie malpighienne 34%

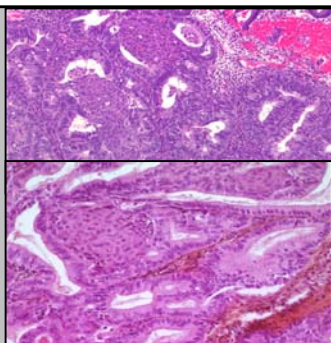
- Intra-glandulaire : - immature : morule avec possible nécrose centrale



Morules (Mutter 2014)



- Hyperplasie
- Polype
- 18% EIN



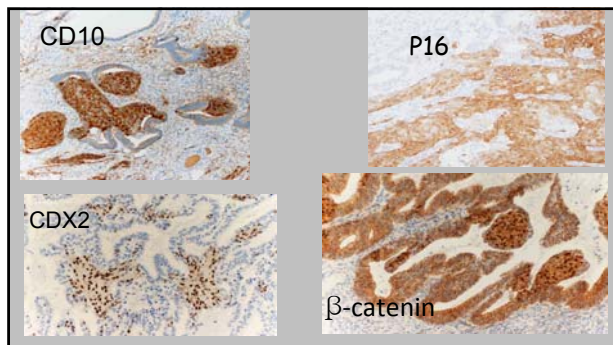
- 25 % carcinome endométrioïde

Différence de profil d'expression protéique

Houghton et al, 2008

	P16	B-caténine	RE	CD10	CD X2	P63	Kératine HPM
Morule	+	++	-	+	++	-	+
Malpighienne mature	-	-	+	+	-	+	+

Morule : métaplasie malpighienne?



Lin et al, 2009
66 cas de métaplasie malpighienne intraglandulaire sur biopsie/curetage

		suivi moyen 31 mois (%)		
Morphologie	n	Normal	Persistance	cancer
Pas de lésion glandulaire	31	77.4	16.1	6.5
Complexité glandulaire focal	9	88.9	11.1	0
Archi complexe /atypie nucléaire (EIN)	26	42.3	38.5	19.2

Morules isolées sur biopsie

- Surveillance car possibilité de lésions pré ou néoplasiques à côté (ou lésion TTT/progestatifs)
- Bien que les morules soient associées à l'EIN et ADK, c'est le contingent **glandulaire** qui a le potentiel de malignité
- Morules et EIN/ADK ont la mutation B-caténine : même clone?
- Morules : perte des récepteurs et réduction mitoses : phase terminale de différenciation avec perte de potentiel malin

OMS 2014 : dans le Carcinome endométrioïde avec métaplasie malpighienne :
Pronostic établit sur le **grade du contingent glandulaire**

- Métaplasie malpighienne mature et atypique : rechercher le carcinome!
- Morules : endomètre normal et polype
- Mature sans atypie : endométrite

3- Métaplasie éosinophile (eosinophilic cell change)

= Métaplasie mucineuse débutante

- Piège : carcinome
- architecture
- Mitose

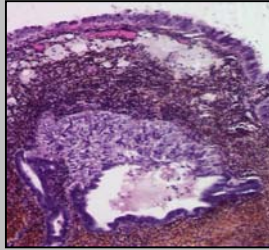
Eosinophilic Metaplasia

- Frequent on atypical hyperplasia

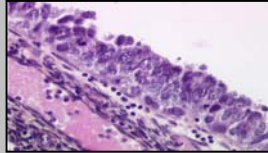
4- Modifications syncytiales éosinophiles de surface

Modifications régénératives: phénomène focal, revêtement de surface (typically at the edge of tissue fragments in curettings)

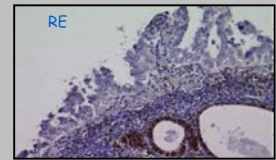
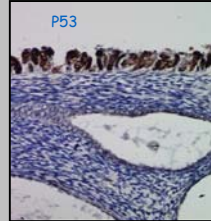
Piège : carcinome intra-épithélial



- Extensif
- Atypie
- Mitose
- P53 +



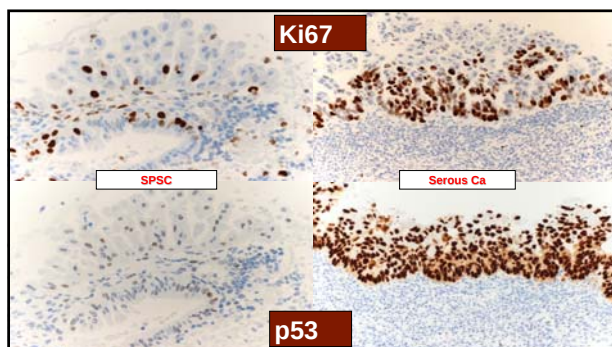
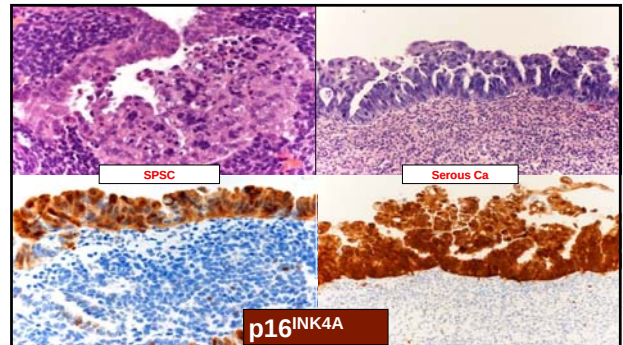
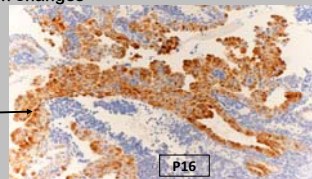
Intra-epithelial (serous) carcinoma



Endometrial surface papillary syncytial change (SPSC)

- Relevant to differential diagnosis with incipient, surface serous papillary carcinoma

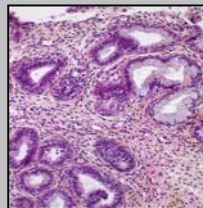
- Associated with breakdown changes
- Immunophenotype:
 - Weak p53
 - Low or absent Ki67 index
 - Strong p16^{INK4A} positivity



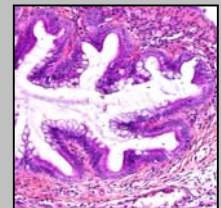
4 - Métaplasie mucineuse (mucinous metaplasia)

- Éliminer un fragment d'endocol ou de l'isthme sur le curetage (contaminants)
- S'assurer qu'il s'agit bien de mucus dans les glandes endométriales

endocervicale



intestinale



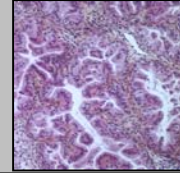
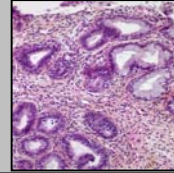
Lésions mucineuses (Nucci et al, 1999)

- Type A: plane
- Type B: microglandulaire
- Type C: papillaire complexe et/ou cribriforme

Critères de Nucci testés par Vang et Tavassoli (2003): 31 cas avec hystérectomie : **Sensibles, peu spécifiques.**

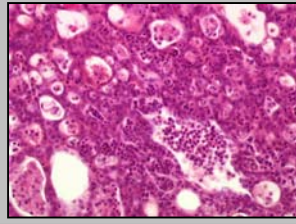
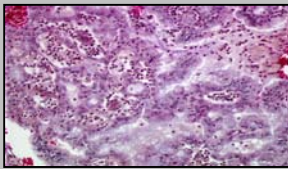
Type A : métaplasie plane

- 37% cas
- Évolution bénigne



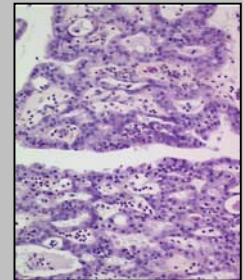
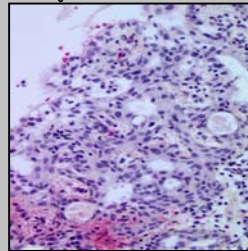
Type B: microglandulaire

- 32%
- 15/17 cas : ADK ou HCA



Hyperplasie/métaplasie microglandulaire du col

Femme jeune sous influence hormonale

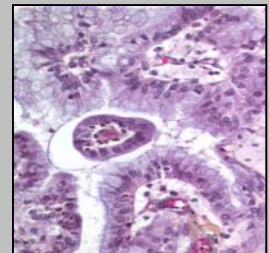
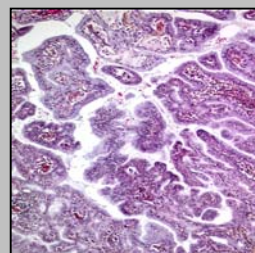


Type B

- Se méfier d'une métaplasie mucineuse avec hyperplasie microglandulaire chez une patiente ménopausée sans THS car
- l'hyperplasie microglandulaire endocervicale est rare après la ménopause (6%) sous THS.

Type C : papillaire complexe

- Carcinome mucineux



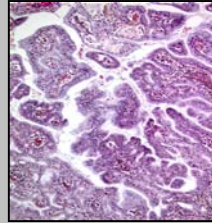
Lésion mucineuse sur biopsie / curetage

- S'assurer qu'il s'agit bien de l'endomètre : fragment d'endocol? normal ? (ACE et P16)
- Métaplasie intestinale : AIS
- Regarder l'architecture :
 - simple
 - papillaire complexe

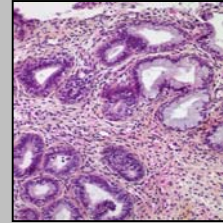
Métaplasie mucineuse (Mazur & Kurman)

- pas de complexité architecturale ni atypie nucléaire : **métaplasie**
- complexité architecturale et/ou atypie nucléaire : « *prolifération mucineuse complexe +/- atypique ne pouvant exclure un carcinome* »

Carcinome

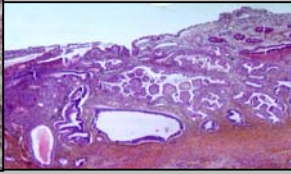
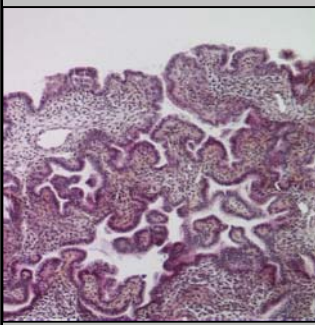


Métaplasie

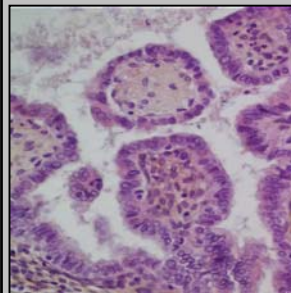


6- Métaplasie papillaire 12%

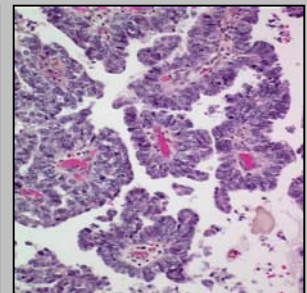
- Focale
- Polype (2/3 cas)
- Hyperplasie



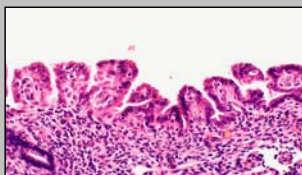
Métaplasie papillaire



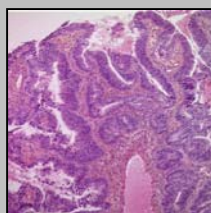
Carcinome séreux



Métaplasie papillaire

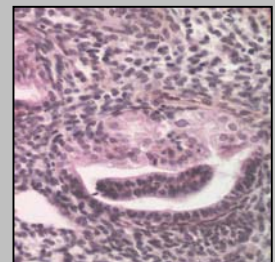


Carcinome endométrioïde papillaire

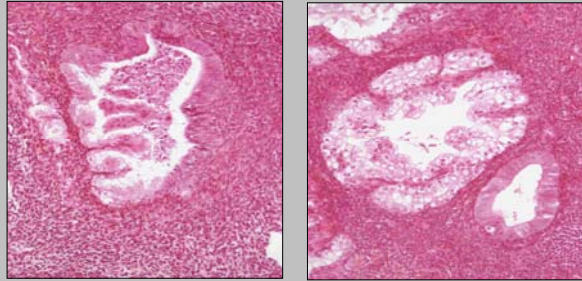


7- Métaplasie cellules claires (clear cell change) et « clou de tapissier » (hobnail secretory change) 10%

- Pseudo Arias Stella
- Traitement progestatif
- Radiothérapie
- Dg différentiel : carcinome
 - pas de mitose



Clear cell metaplasia very infrequent once progestin-related effects are excluded.



Ce qu'il faut retenir (details to remember):
Métaplasie endométriale

- Ce n'est pas une néoplasie
 - phénomène focal (échantillonnage)
 - absence d'atypie nucléaire importante
 - pas de mitose
 - association de plusieurs métaplasies

Mais ...

- Métaplasie malpighienne à côté des HCA avec mutation b-caténine

Ce qu'il faut retenir - Memorise -
Métaplasie endométriale

- Association avec un processus néoplasique
 - rechercher la lésion sous jacente
 - regarder l'architecture glandulaire
- Métaplasie dans 47% des EIN

Carlson et Mutter 2008

Devant une complexité architecturale : Néoplasie (hyperplasie ou +) ?

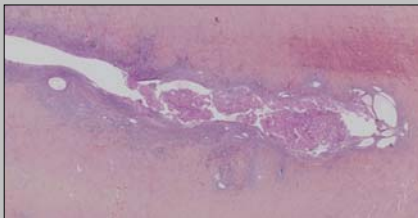
MORULE : méfiez-vous (must be aware of)

First part - Hyperplasia
Practical application

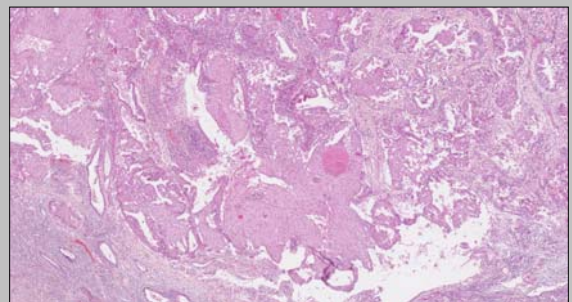
- Case 1
- Case 2
- Case 5
- Case 9
- Case 3

Case n°1

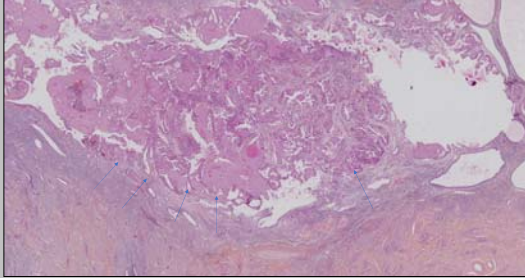
- 55-years-old woman
- Metrorrhagia
- Hysteroscopy :
Polypoid endometrium
- Surgical decision :
hysterectomy



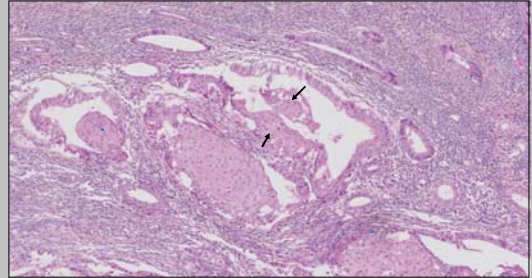
View of the endometrial cavity : polypoid lesion in a context of hypoplasia or glandular atrophy



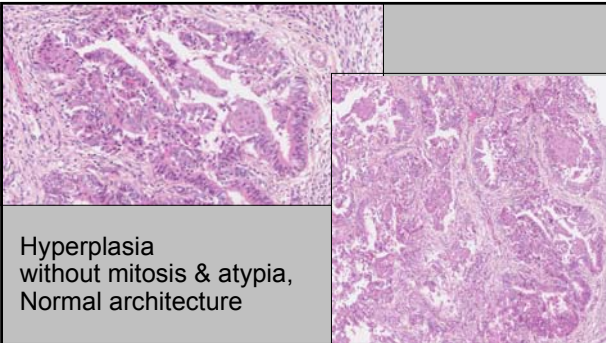
Detail of one of the polypoid lesion



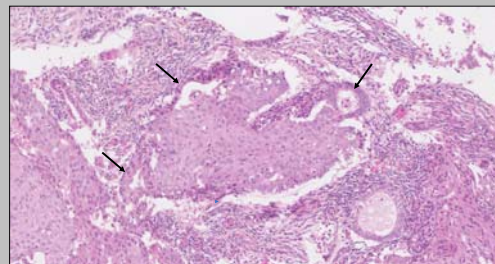
Malpighian metaplasia : morula
early stage : protrusion in lumen



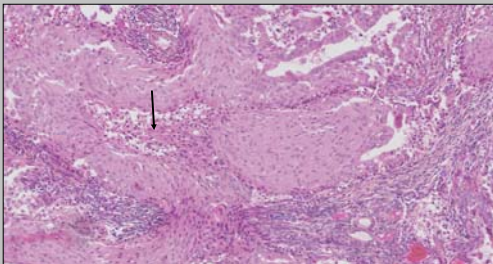
Hyperplasia
without mitosis & atypia,
Normal architecture



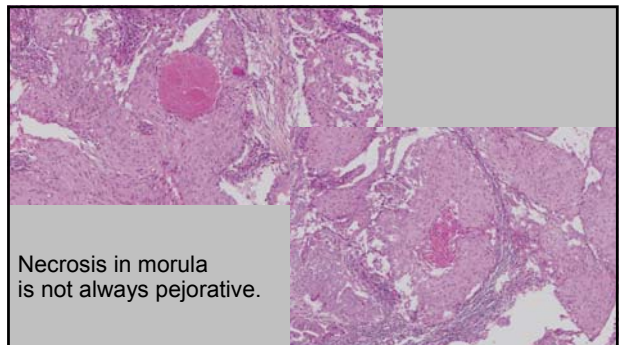
Detail : residual gland in periphery

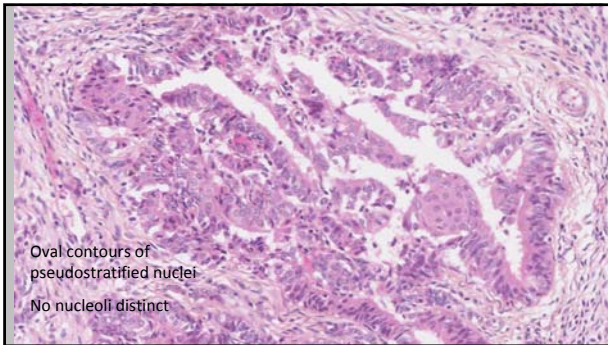


Typical aspect of morula



Necrosis in morula
is not always pejorative.





Conclusion :
Hyperplasia without atypia (morules)

Comment :

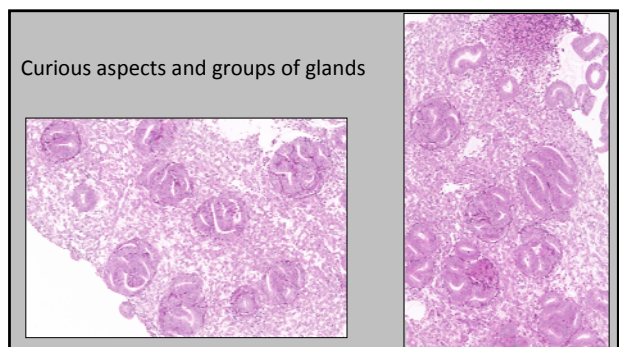
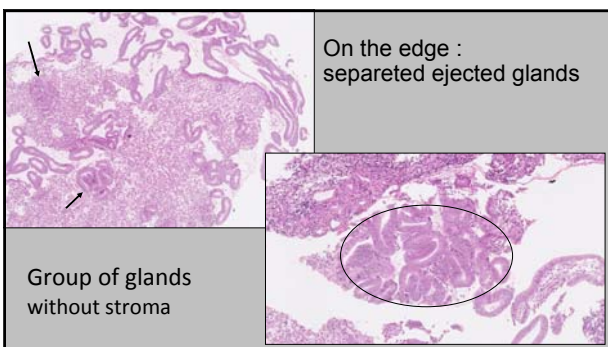
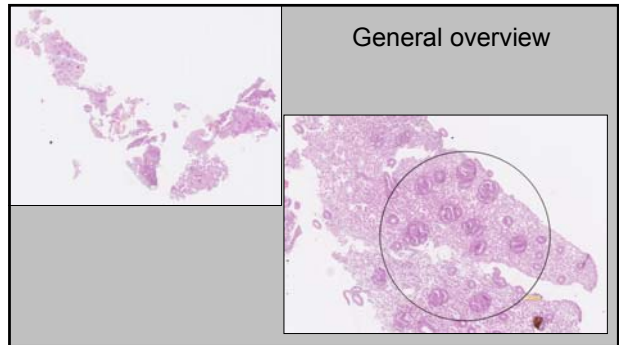
- Central necrosis of the squamous change in the gland has no significance in the diagnosis.
- Nonkeratinizing squamous epithelium bridges the lumen yielding an apparent cribriform pattern.
- Squamous metaplasia can be focal or extensive.
- By itself no influence on prognosis.

Case n°

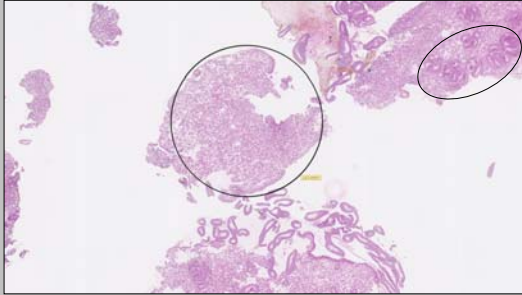
- 31 year old female without medical history
- Primary infertility
- Echography : thickening ?
- Endometrial biopsy with pipelle de Cornier



General overview



NB - Areas without glands coexist with focal gland crowding.



Conclusion : Artifact squeezing

Comment :

- 1) **Intussusception** des glandes (ou télescopage) ou compactage ou écrasement (squeezing)
 - 2) **Séparation** des glandes qui se trouvent isolées du stroma et artificiellement regroupées.
- Intussusception par un processus mécanique les glandes s'invaginent les unes dans les autres : squeezing, compactage, écrasement, télescopage

Diagnosis, final proposition : normal endometrium

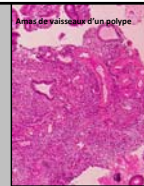
- Differential diagnosis : telescoping with focal artifactual gland crowding or intussusception
- Cautious : Sometime mistaken for hyperplasia :
Be careful not to diagnose as glandular hyperplasia because of a pseudo-adenomatous aspect.

Some pitfalls to keep in mind

- Sampling, fragmentation, lack of surface epithelium
- Intussusception, telescoping,
- Associated lesions,
- Coagulation artifacts,
- Tangential sectioning,
- Cervical contaminants.



malformation

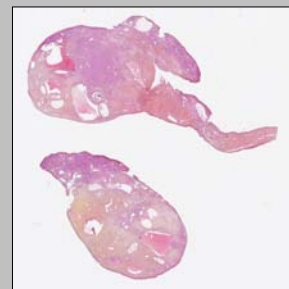


Tissue artifacts

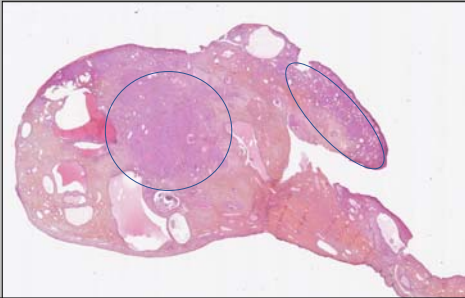
- May mimick neoplasia or hyperplasia
- Telescoping glands
- Artificially crowded glands are not connected by interglandular stroma.
- Result of mechanical disruption resulting in intussusception
- No significance

Case n°5

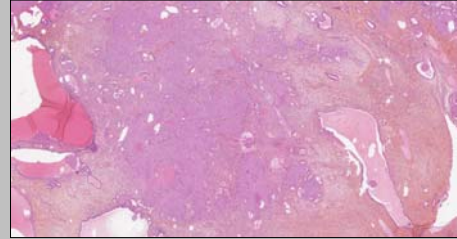
- 42-year-old female
- Spotting
- Hysteroscopy for diagnostic with polyp resection
- One polyp cut in two



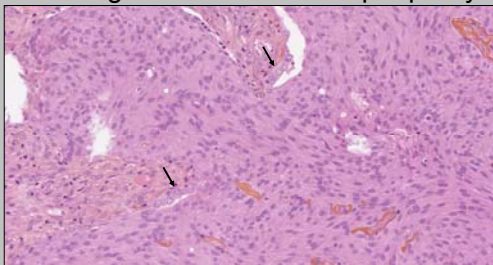
General view of the polyp : zones of interest



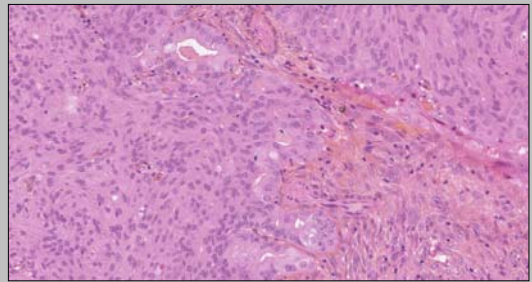
Area of extensive immature malpighian metaplasia



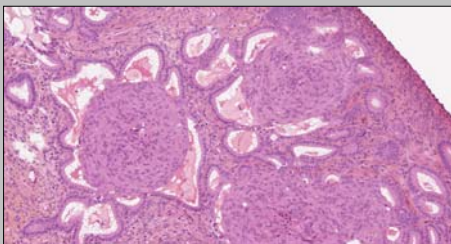
Detail : no mitosis nor atypia
residual glands are visible in periphery



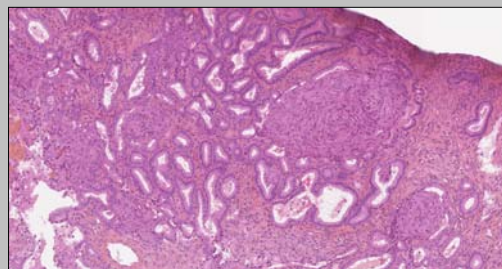
idem



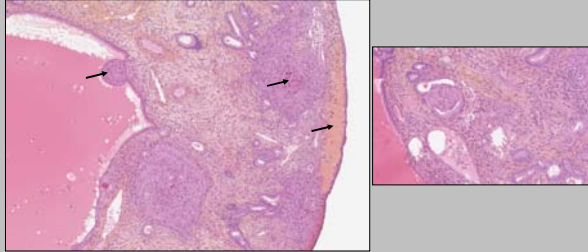
Aspect dit en « marguerite »



Area of well conserved simple hyperplasia



Morulas one with necrosis, hyalinization on the surface

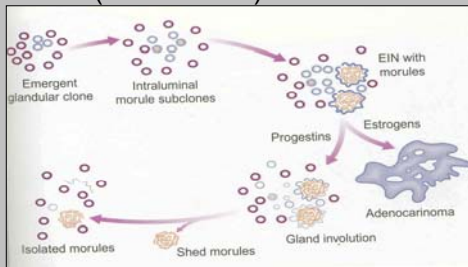


Conclusion :
Endometrial polyp. Extensive squamous metaplasia (regression)

Comment :

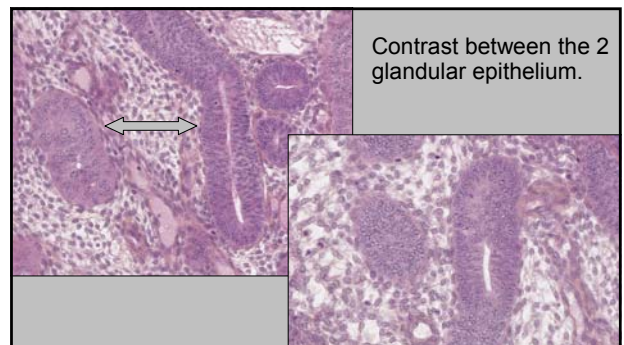
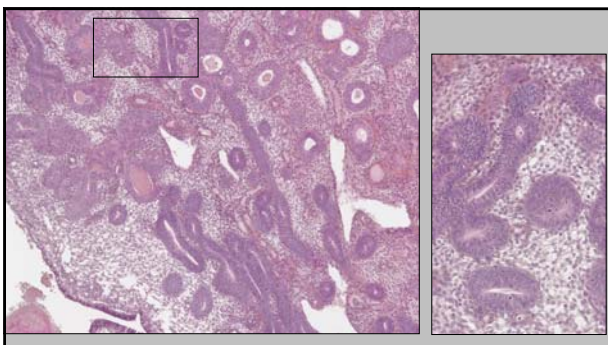
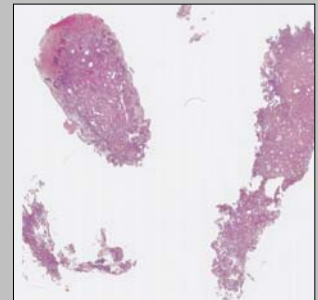
- Context of hyperplasia
- Perhaps hormonal treatment has modified the appearance
- No atypia no mitosis

Morules (Mutter 2014)

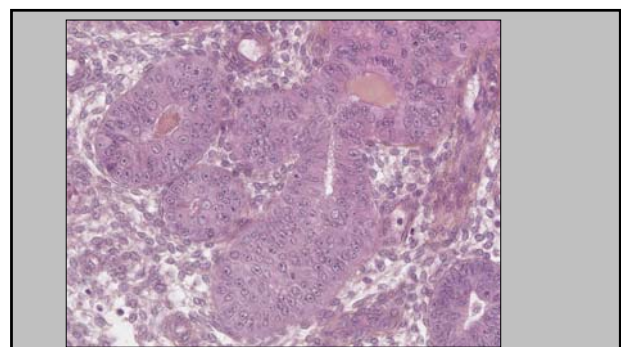
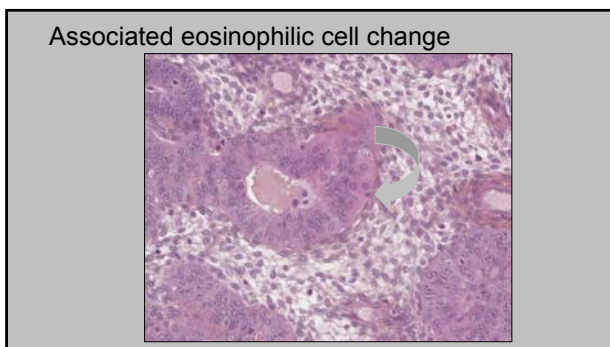
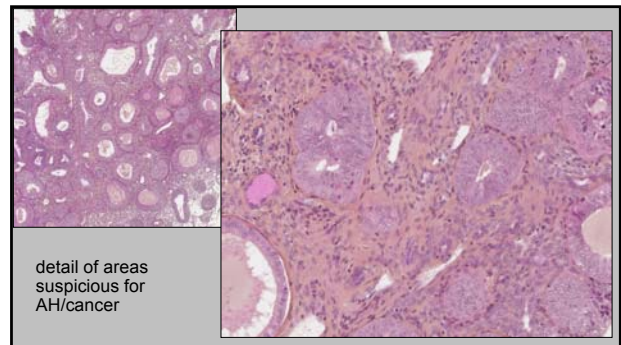
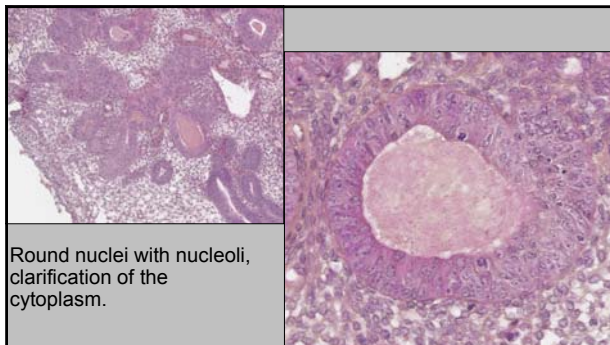


Case n°9

- 58-year-old woman
- Control :
Post menopausal Hormonal treatment (replacement therapy)
- Isolated polyp : resection by hysteroscopy



Contrast between the 2 glandular epithelium.



Conclusion : Atypical hyperplasia (endometrial polyp)

Comment : reporting

- Separating simple or complex is of lesser importance than determining the **presence or absence of atypia**.
- AH carries a greater risk for the presence or subsequent development of adenocarcinoma.
- NAH have a little neoplastic potential.
- AH and NAH areas are frequently admixed.
- **AH** are almost all **complex**.
- The diagnosis should be based on **the worst lesion**.

Hyperplasie atypique

- 17% à 25% sont associées à un adénocarcinome
- 23% évoluent vers un adénocarcinome en 4 à 5 ans en moyenne
- C'est l'atypie cyto-nucléaire (et non pas l'architecture complexe) qui confère à l'hyperplasie son potentiel évolutif

Hyperplasie atypique sur curetage

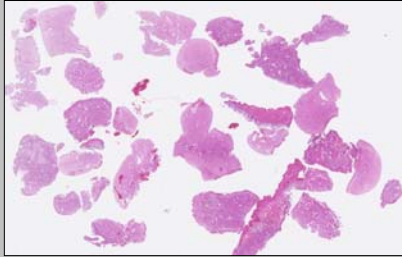
Trimble et al, 2006 GOG

Hystérectomie 12 mois après dg d'HA sans TTT médical dans l'intervalle

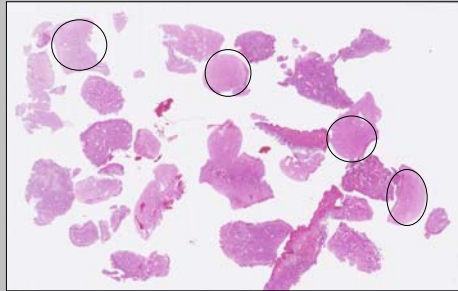
42.6%	adénocarcinome
dont 30.9%	myoinvasion
dont 10.6%	> 1/2 épaisseur myomètre

Case n°3

- 38-year-old woman
- Metrorrhagia
- Curettage :
dysfunctional bleeding ?
(organic cause ?)

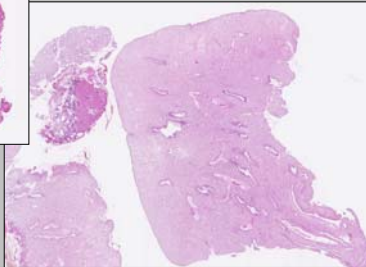


Multiples fragments of different aspects



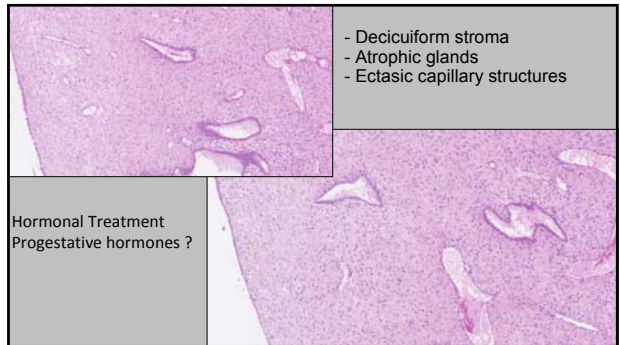
Polypoid elements

Abundant stroma ,
poor in glands.

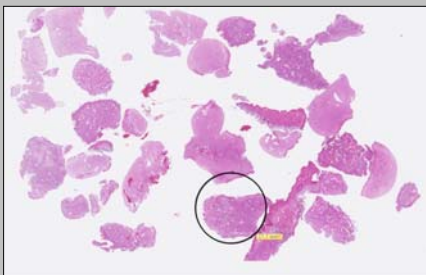


- Deciduiiform stroma
- Atrophic glands
- Ectasic capillary structures

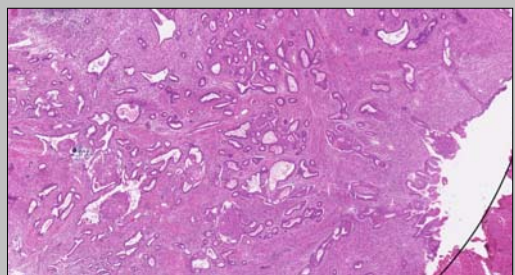
Hormonal Treatment
Progestative hormones ?



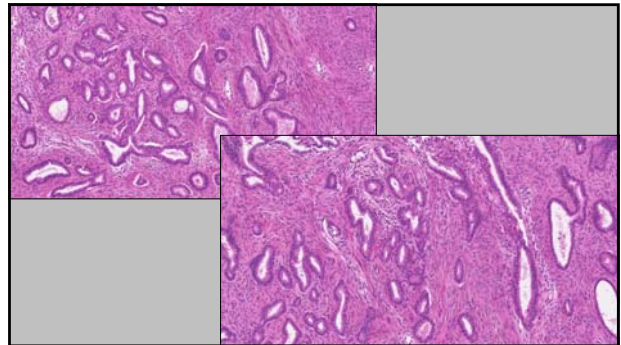
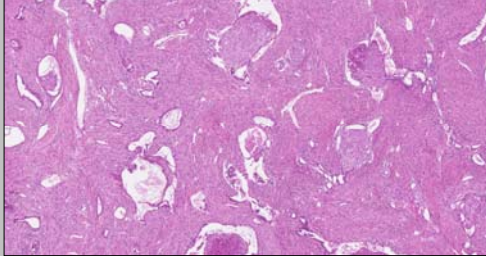
Others very different areas



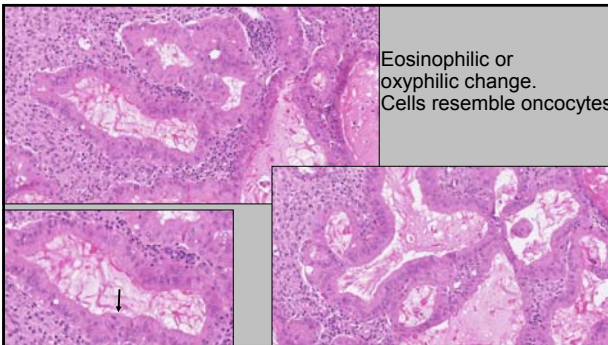
architecture



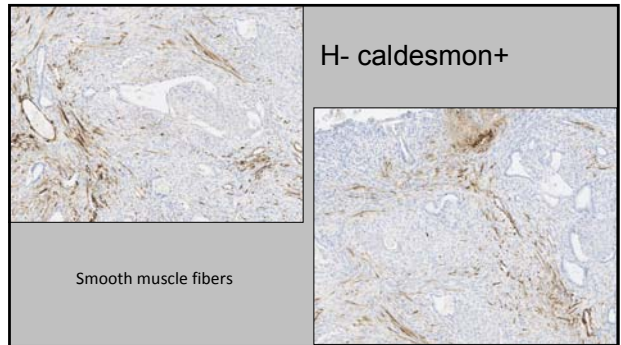
Squamous change & fusiform aspect of the interstitial tissue



Eosinophilic or oxyphilic change. Cells resemble oncocytes



H- caldesmon+



Conclusion : APA (Mazur) Atypical Polypoid Adenomyoma

Comment : Criteria to know

- Atypical glands in smooth muscle,
- Squamous morules.
- No desmoplastic response,
- No cribriform or confluent pattern,
- Caldesmon can help to distinguish from fibroblastic desmoplasia.

Eosinophilic (pink) change

- Constant association with bleeding and breakdown :
- degenerative and regenerative change not real metaplastic phenomenon
- Others names or similar :
Papillary syncytial metaplasia
Surface syncytial change
Early form of squamous metaplasia
- Usually accompanied by karyorrhectic debris or neutrophils or stromal breakdown

Eosinophilic (pink) change

- common
- No clinical consequence
- Frequent in atypical hyperplasia and low-grade carcinoma
- Resembles ciliated cell but lacking luminal cilia
- In some cases also merges with squamous change
- In other cases resembling oncocytes or Hurtle cells : abundant granular cytoplasm
- Often round nuclei
- **No irregular nuclear membrane**
- **No prominent nucleoli**
- **Mitosis extremely rare**

Second part - Cancer

- Cas 8
- Cas 6
- Cas 7
- Cas 10
- Cas 4
- Cas 11

Background : Histological Classification

- Endometrioid carcinoma endométrioïde (80%)
- Serous carcinoma (5-10%)
- Mucinous carcinoma (1-9%)
- Clear cell Carcinoma (CCC) (1-5%)
- Others...

Classification des cancers de l'endomètre (OMS 2014)

Précurseurs des tumeurs épithéliales

- Hyperplasie sans atypie
- Hyperplasie atypique/ néoplasie intraépithéliale endométrioïde

Carcinomes de l'endomètre

Carcinome endométrioïde (70 à 80%)

à différenciation malpighienne
villoglandulaire
sécrétoire

Carcinomes mucineux (1 à 2%)

Carcinome séreux endométrioïde intraépithélial

Carcinomes séreux (10%)

Carcinome à cellules claires (2%)

Tumeurs neuro-endocrines (moins de 1%)

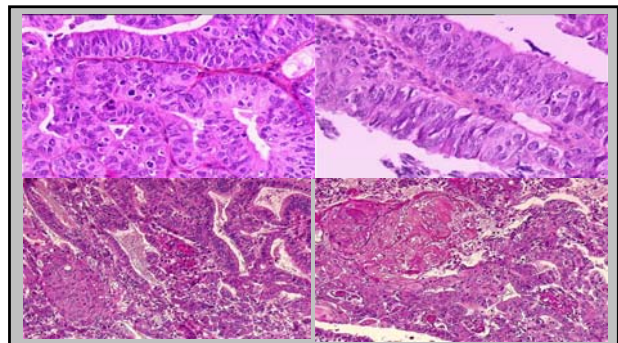
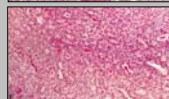
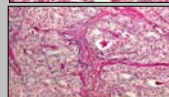
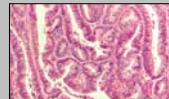
Adénocarcinome mixte

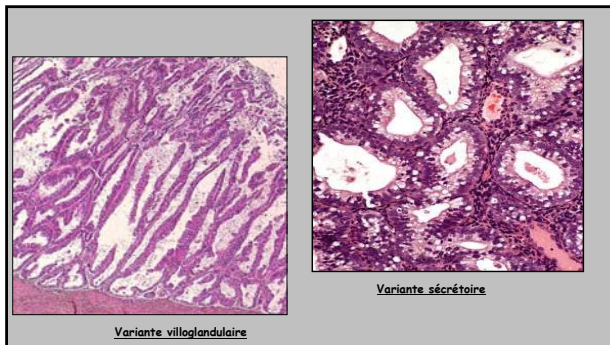
Carcinome indifférencié

Carcinome dédifférencié

Adénocarcinome endométrioïde

- Différenciation glandulaire endométriale qui rappelle celle de l'endomètre normal.
- Glandes, villosités, massifs cribriformes, tapissés par des cellules cylindriques éosinophiles.
- RO/RP+.
- Variantes (peu d'intérêt thérapeutique)





Grading (OMS)

grade 1 : contingent solide $\leq$ 5%,
 grade 2 : contingent solide entre 6 et 50%,
 grade 3 : contingent solide $>$ 50%.
 Si atypies nucléaires marquées dans $>$ 50% de la tumeur $\Rightarrow$ +1 point pour le

Adénocarcinome séreux

P53

Architecture papillaire complexe++
 Papilles de taille variable, avec atypies marquées.
 Mitoses nombreuses. RO/RP-, P53+.
 T.agressives, avec extension péritonéale possible même si le myomètre est peu infiltré.

Adénocarcinome mucineux

$>$ 50% de la tumeur est composée de cellules mucineuses.

- Architecture glandulaire ou villoglandulaire.
- Atypies nucléaires légères à modérées.
- Bon pronostic

• Diagnostic différentiel :
 carcinome endométrioidé variant sécrétoire et adénocarcinome endocervical étendu au corps utérin+++.

Adénocarcinome à cellules claires

composé de cellules polygonales ou en clou de tapissier, avec cytoplasme clair ou éosinophile.

- Architecture papillaire, tubulokystique ou solide.
- Atypies nucléaires au moins focales.
- RO/RP-, P53-, HNF1beta+.

Carcinomes de l'endomètre : 2 types & 2 voies différentes

Type I hormono-dépendant • 50 - 59 ans • hyper-oestrogénie	Type II non hormono-dépendant • 66 ans (post ménopause) • pas d'hyper-oestrogénie
--	---

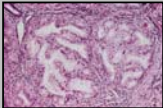
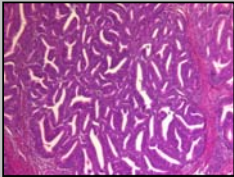
Clinique
 Histologie
 Pronostic
 Carcinogénèse

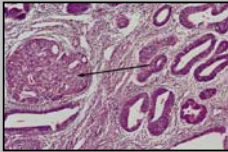
Type I	Type II
• 77 à 80% • endométriøide • endomètre adjacent hyperplasique • précurseur : HA Hyperplasie atypique	• 10 à 23% • séieux & à cellules claires • endomètre adjacent atrophique • précurseur : SEIC Carcinome intraépithélial « Carcinome in situ »

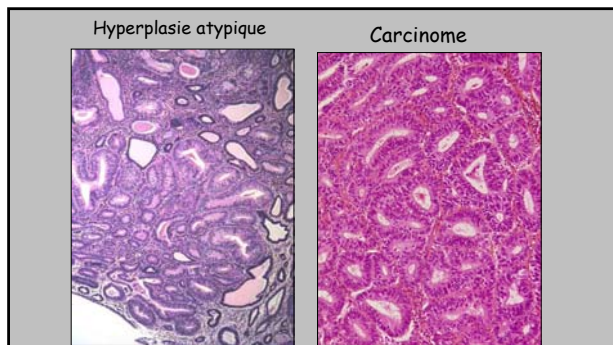
	Type I	Type II
RE/RP	+ 90%	+ 60%
p53	-ou -+ focal 5-10%	+++ diffus 75-100%
Instabilité Microsatellitaire	+ 25 à 30% Voire 40%	2%
Kras	mutation 20%	-
PTEN	Mutation 40%	11%
p16	+ 100% 30% C +/++	+100% 90% C +++
Ampli HER2	8%	16 - 29%
beta caténine	mutation 25-38%	-

	Type I	Type II
stade I	• 80%	• 10%
N+	• 10%	• 30 à 70%
invasion myomètre	• 30%	• 70%
survie 5 ans	• > 80%	• 40%

Carcinomes endométriøides Le plus fréquent • Terrain d'hyperoestrogénie, obésité, syndrome métabolique. • Présentation : métrorragies post-ménopausiques, suivi THS (épaississement echo de l'endomètre). • Diagnostic : curetage, endométrectomie. • Microscopie : différenciation endométriøide, parenté avec l'endomètre prolifératif • HORMONODEPENDANCE+++ • Expression des récepteurs hormonaux • Grade (G1, G2, G3) : architecture+++ (cytologie) • Bon pronostic • Précurseur : l'hyperplasie • Savoir penser au syndrome de Lynch/HNPCC +++++

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL entre hyperplasie atypique et ADK bien différencié parfois très difficile, de plus association possible • Aspect cribriforme ++++	 Glandes dans les glandes 
---	---

Diagnostic différentiel entre hyperplasie atypique et ADK bien différencié parfois secteurs de transformation très petits Cribriforme < 2 mm HA (en voie de transformation maligne)	 Cribriforme ⇨ masse solide Sur curetage : au - 2 mm ou ½ champ X 4
---	--



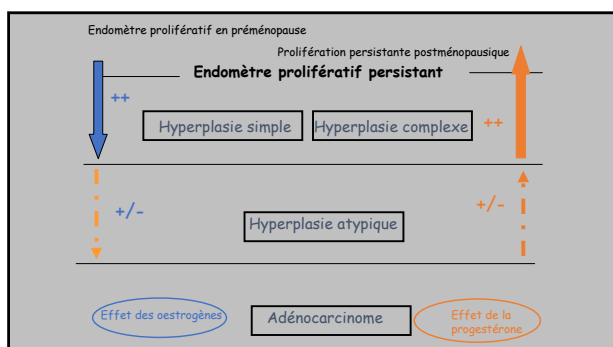
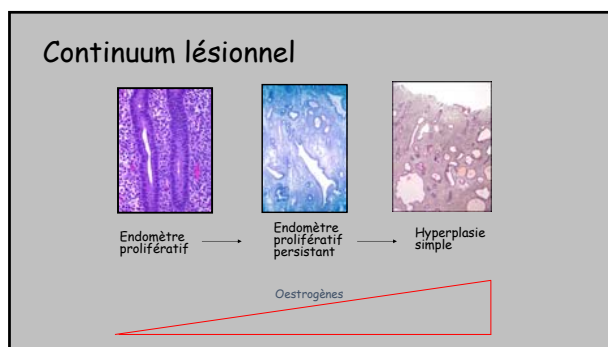
Devenir des hyperplasies chez 170 patientes

Type d'hyperplasie	Nbre de ptes	Régression	Persistance	Progression vers ADK	
Simple	93	74 (80%)	18 (19%)	1 (1%)	2%
Complexe	29	23 (80%)	5 (17%)	1 (3%)	
Simple atypique	13	9 (69%)	3 (23%)	1 (8%)	23%
Complexe atypique	35	20 (57%)	5 (14%)	10 (29%)	

Kurman et Norris 1985

Adénocarcinome sur hystérectomies pour hyperplasie atypique au curetage

Author	Year	Percentage
Gusberg et Kaplan	(1963)	21%
Tavassoli et Kraus	(1978)	25%
Kurman et Norris	(1982)	17%
Janicek et Rosenshein	(1994)	43%
Trimble et al (GOG)	(2006)	42,6%



Hyperplasies atypiques et carcinomes bien différenciés traités par progestatifs (DIU ou PO)

- Hyperplasies atypiques (n=18) (FU = 11 mois)
 - Régression complète: **67%**
 - Régression à l'FHNA: 11%
 - Persistance: 22%
 - Récidive en ADK: 2 patientes
- Carcinomes (n=26) (FU = 12 mois)
 - Régression complète: 42%
 - Persistance: **58%**

Wheeler D, Kurman R. AJSP 2007; 31(7):988

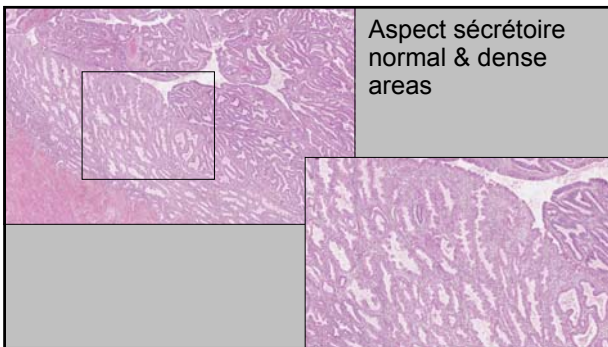
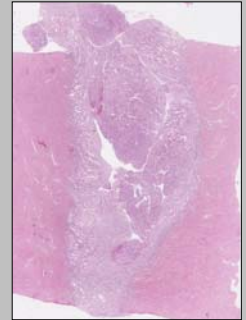
Second part – in practice !

- Cas 8
- Cas 6
- Cas 7
- Cas 10
- Cas 4

- Cas 11 to summarise

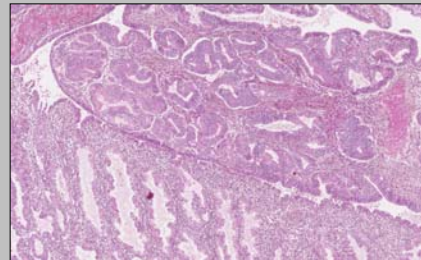
Case n°8 (2 slides)

- 51 year-old woman
- Metrorrhagia
- Images very suspicious for cancer : decision of total hysterectomy (cf patient's age)

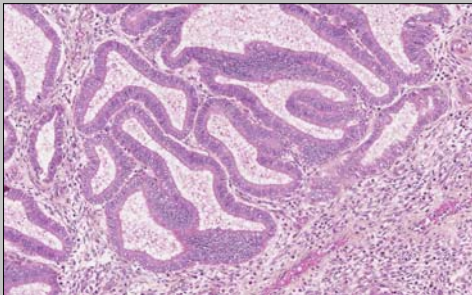


Aspect sécrétoire
normal & dense
areas

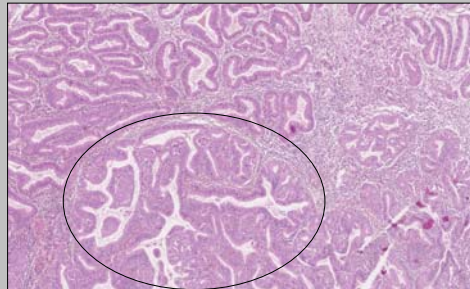
Coexisting areas of secretory
endometrium & HA vs Adenocarcinoma



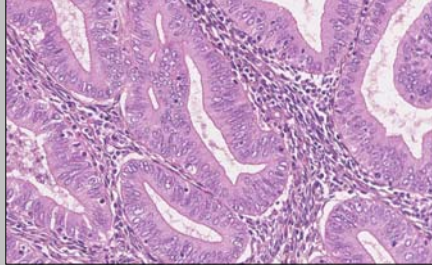
HA



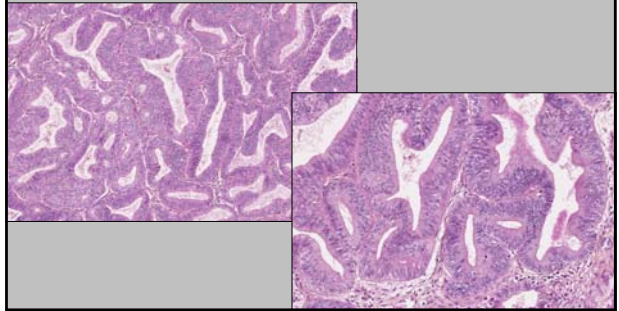
Adenocarcinoma vs atypical hyperplasia



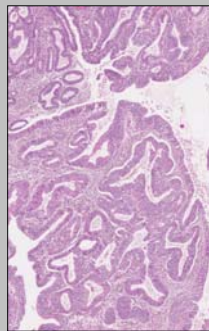
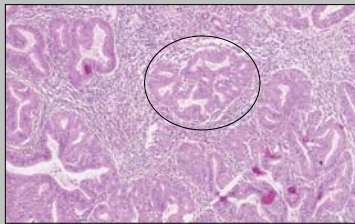
Vesicular round nuclei, inflammatory stroma



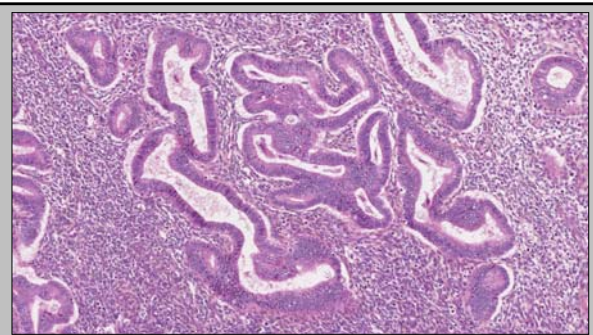
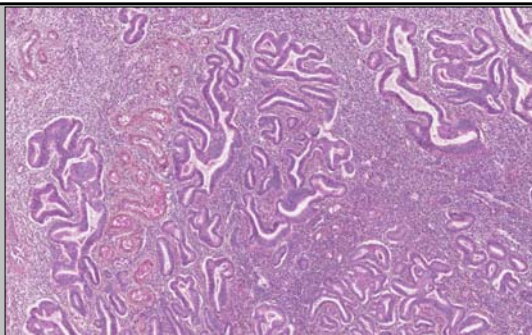
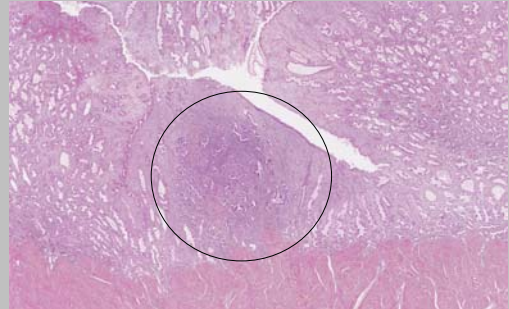
Well differentiated Adenocarcinoma



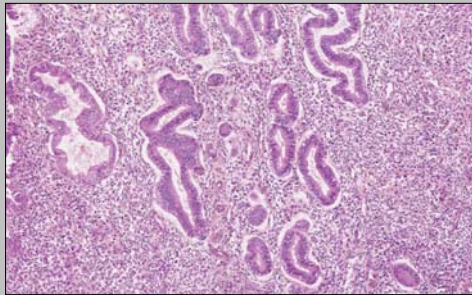
No doubt adenocarcinoma



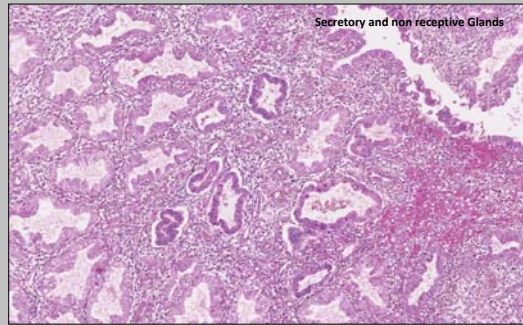
E34276 second slide



Just notice artifact of fixation : periglandular clear zone of retracted interface.



Secretory and non receptive Glands

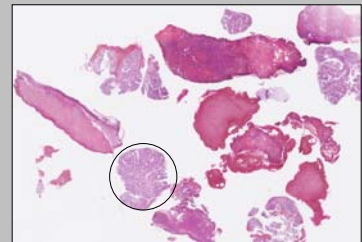


Conclusion :
Endometrioid carcinoma of the endometrium, grade I
on secretory endometrium (associated with AH)

- Coexisting areas : normal receptive secretory one & focal areas of AH & well differentiated intra mucous adenocarcinoma in polypoid endometrium
- Heterogeneous content of the cavity,
- Interest of well examined « normal » endometrium,
- Desmoplastic stroma reaction, transversal sections of secretory glands, non receptive glands, etc

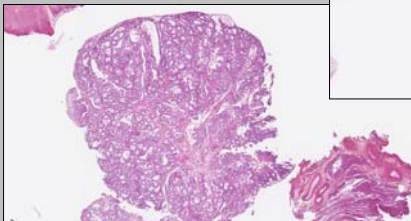
Case n°6

- 82-year-old female
- metrorrhagia
- endometrectomy

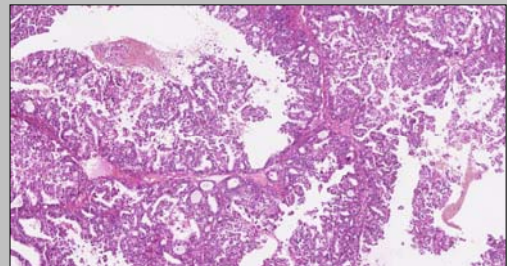


General view of the sampling

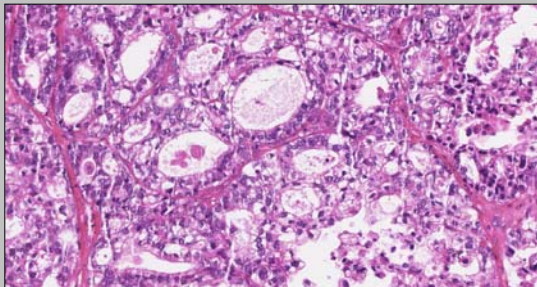
Tumoral areas



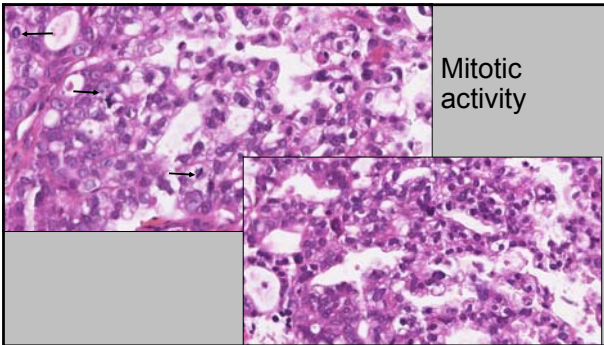
Tubulo-papillary architecture of clear cells



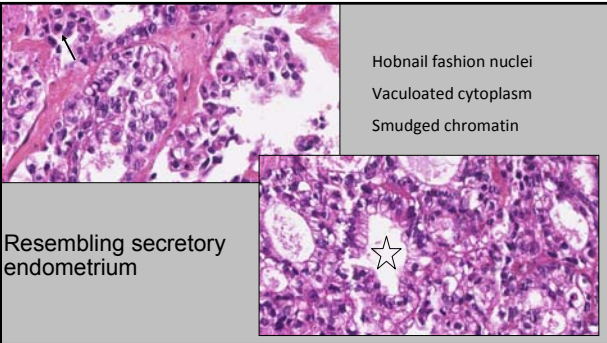
Clear cells proliferation



Mitotic activity

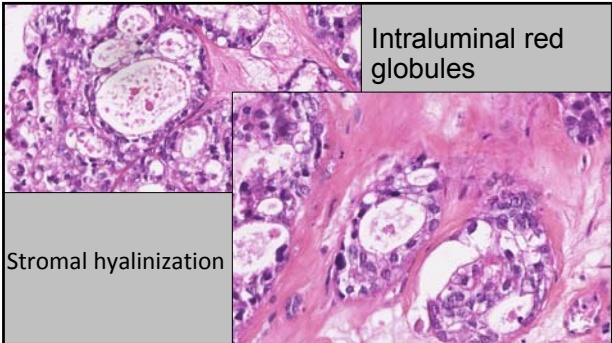


Hobnail fashion nuclei
Vacuolated cytoplasm
Smudged chromatin



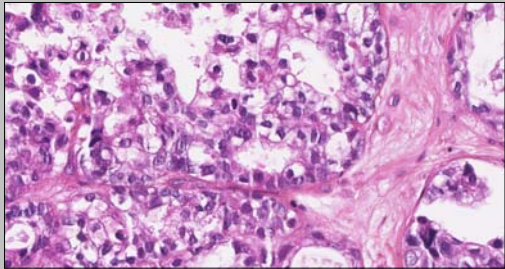
Resembling secretory endometrium

Intraluminal red globules

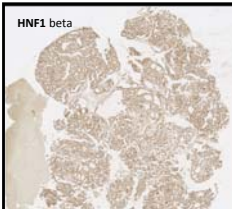


Stromal hyalinization

Vegetal cytoplasmic well limited cells



HNF1 beta



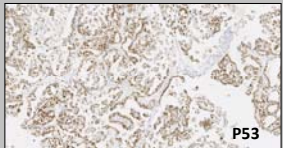
vimentine



RO



P53

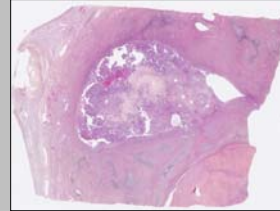


**Diagnosis :
Clear Cell Carcinoma (CCC)**

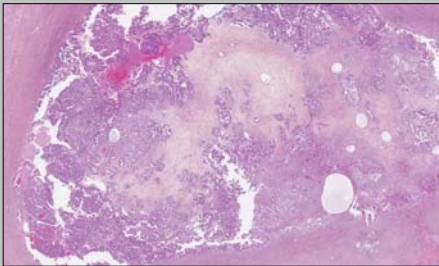
- Typical aspect, glycogen in cytoplasm...
- High grade : Nuclear grade 3,

Case n°7

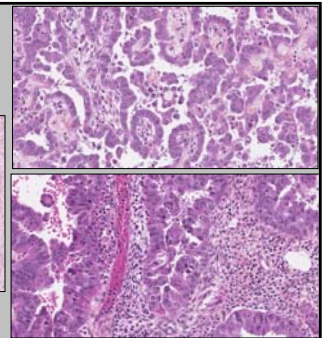
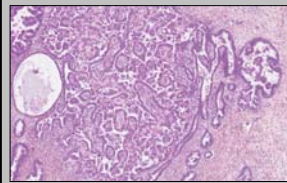
- 66- year-old woman
- Radiology : Images very suspicious of potentially malignant lesion
- hysterectomy



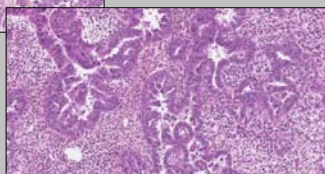
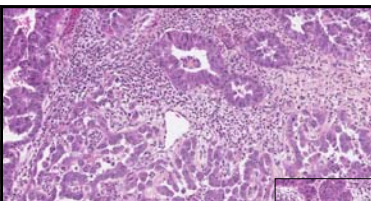
Obviously malignant lesion



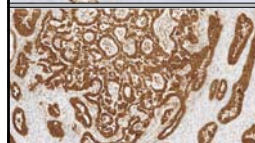
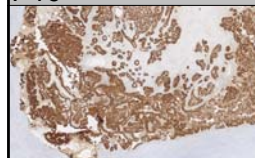
**Papillary architecture
Tuft of cells
Atypia & mitosis**



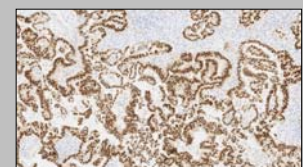
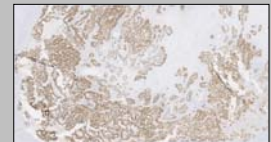
**Papillae appear
as free-floating
clusters of cells**



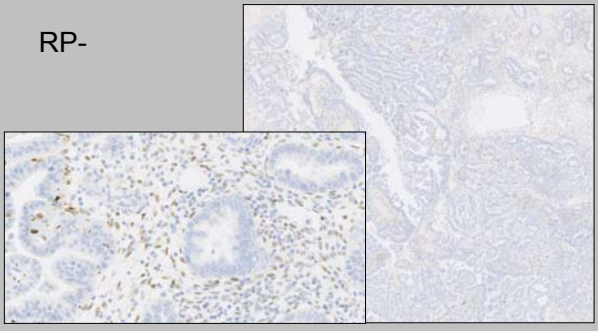
P16



P53



RP-



Conclusion :
Serous carcinoma of the endometrium

Comment :
High grade with important entity
Agressive tumor

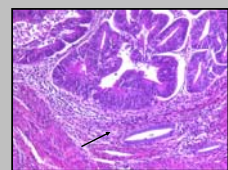
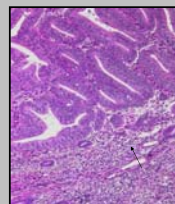
Carcinome séreux

Plus rare que le carcinome endométriode

- Pas de terrain d'hyperoestrogénie
- Femmes plus âgées
- **Agressivité** clinique
- Non hormono-dépendance
- **Haut grade**, stade avancé
- Instabilité chromosomique+++++
- Mutations de P53
- **Précurseur : carcinome séreux intraépithélial**

Attention ! Carcinome intra muqueux n'est pas un carcinome intra épithélial

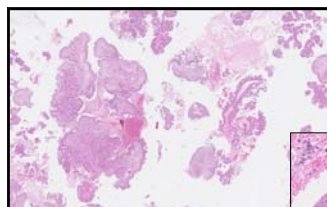
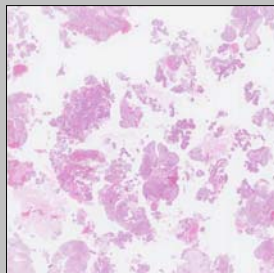
= Carcinome de type I ou de type II ayant envahi le chorion cytogène (invasif) mais sans envahissement du myomètre



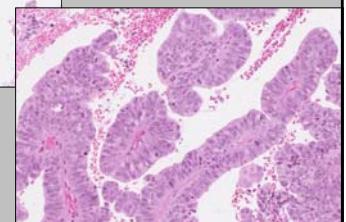
ZONE DE SECURITE

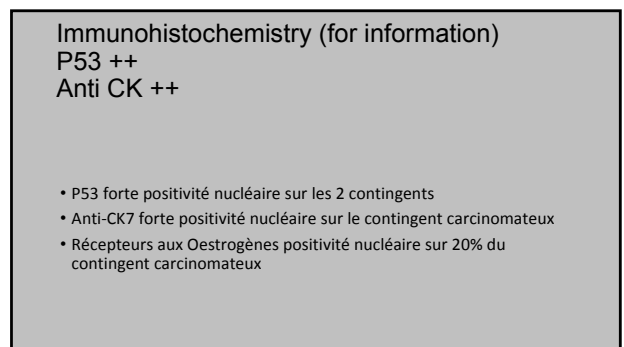
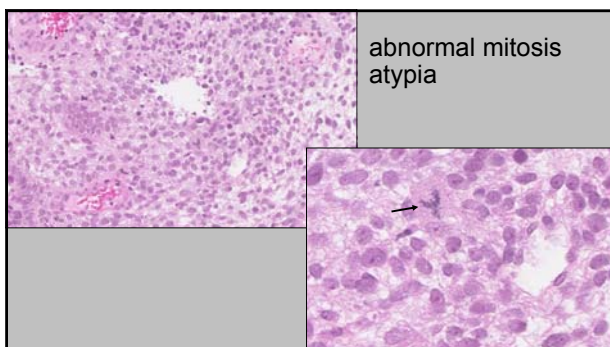
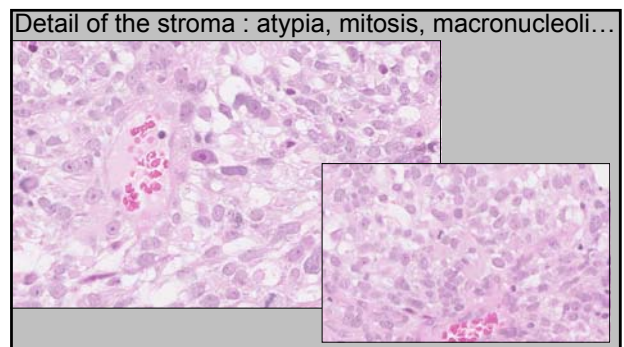
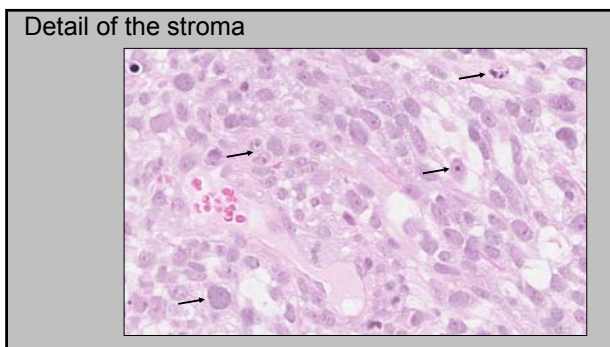
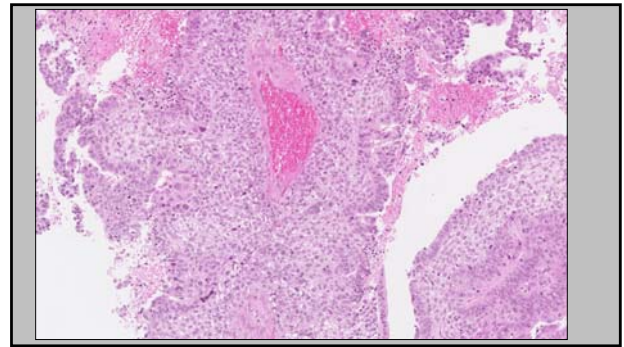
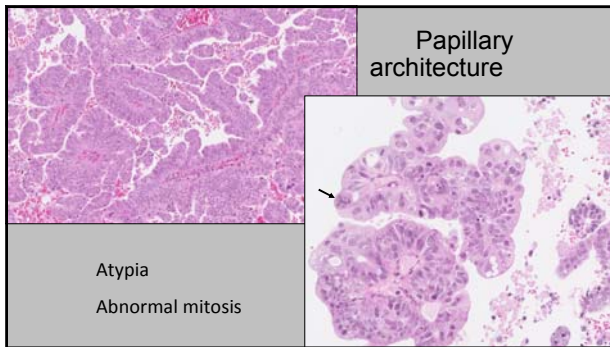
Case n°10

- 77-year-old woman
- Metrorrhagia
- Hysteroscopy : bulging mass that expands the endometrial cavity
- Endometrial Biopsy



Malignant epithelial proliferation of papillary architecture





Conclusion : **TMMM (malignant mixed mesodermal tumor) or carcinosarcoma** with serous adenocarcinoma for the epithelial component

Comment

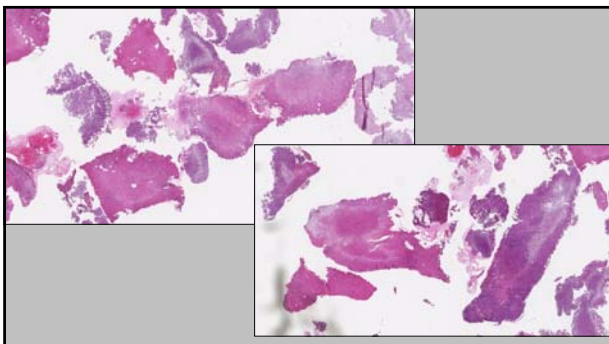
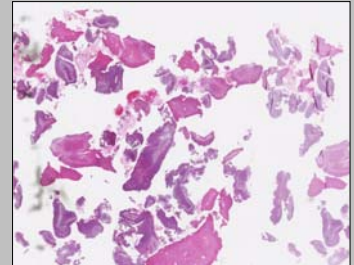
- **Always carefully examined the stroma** (count of mitosis).
- Sometimes only one component is present in the sample.
- In case of doubt : don't hesitate to mention it.
- Management by specialized team (Rare tumors have special network - RCP de référence)(réseau)

• *Un train peut en cacher un autre (a danger can hide another)*

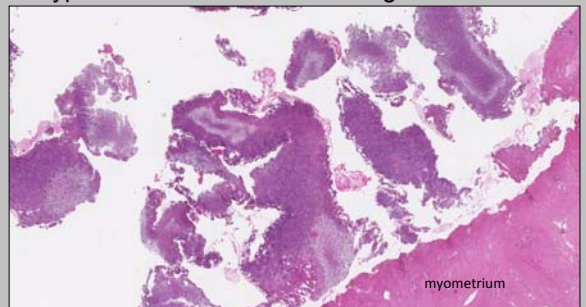
• *On peut avoir un bureau de tabac et une jambe de bois.*

Case n°4

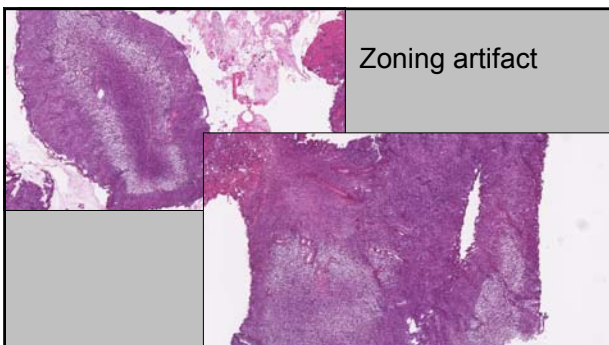
- 39- year- old woman
- metrorrhagia
- Hysteroscopy for surgery



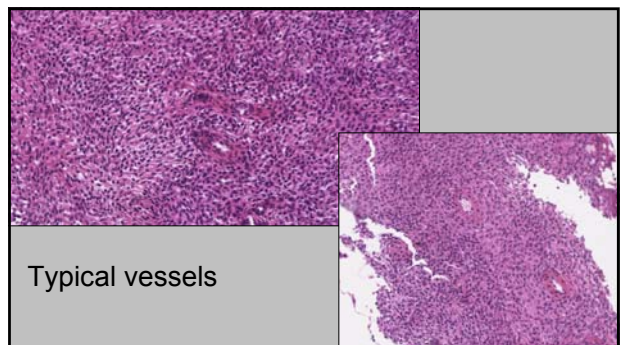
hyperchromatic zones without glands



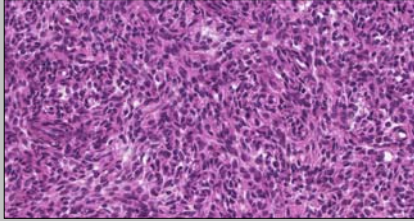
Zoning artifact



Typical vessels



Detail : no mitosis no atypia, very uniform little fusiform cells



Conclusion : stromal nodule vs stromal sarcoma (ESS) on a curettage or biopsy

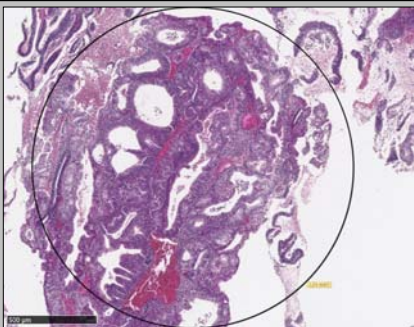
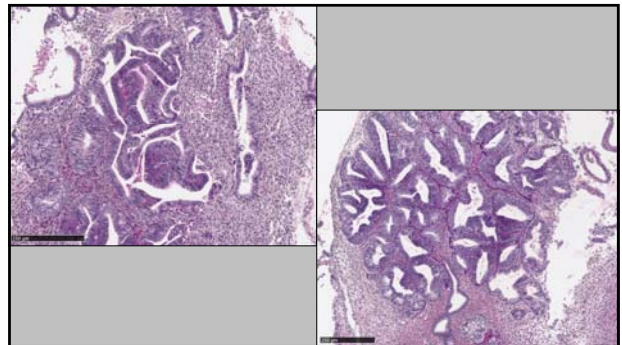
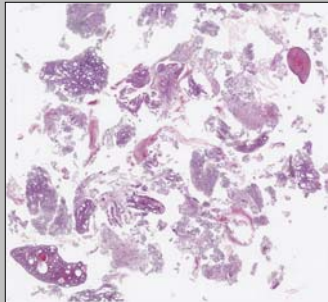
Comment for reporting :

Biopsy specimens, too small or fragmented,
Need further sampling : curettage may be necessary
 (endometrectomy eventually sometimes more...) to
 determine the significance of the focal alteration

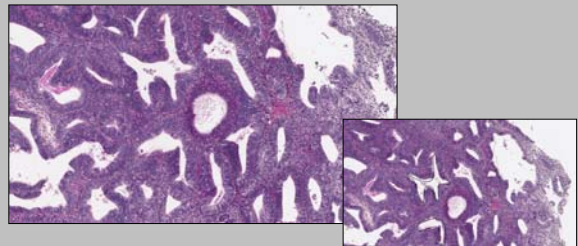
e.g. intra-epithelial serous carcinoma
 Idem for ESS vs nodule

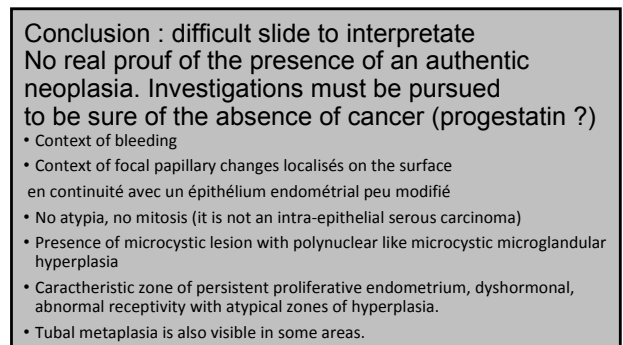
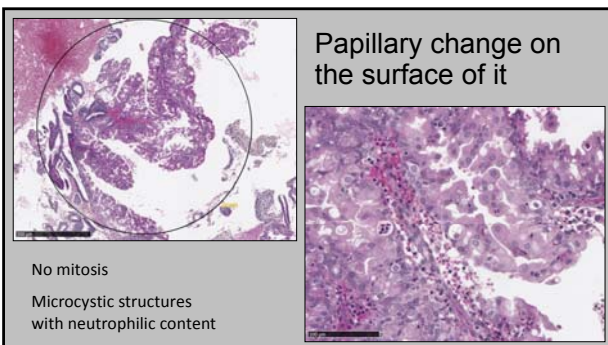
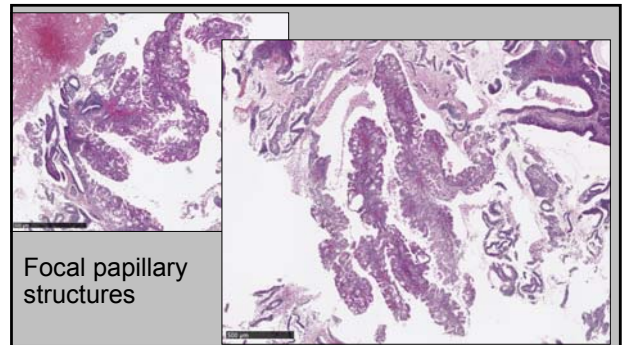
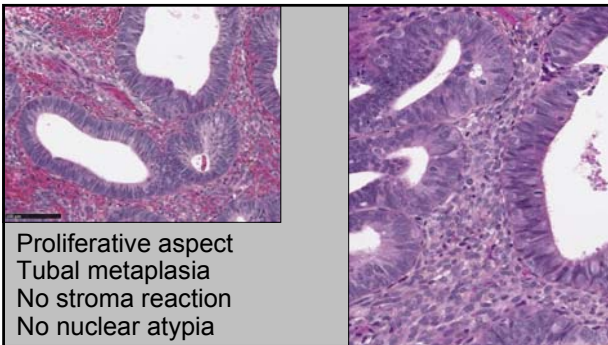
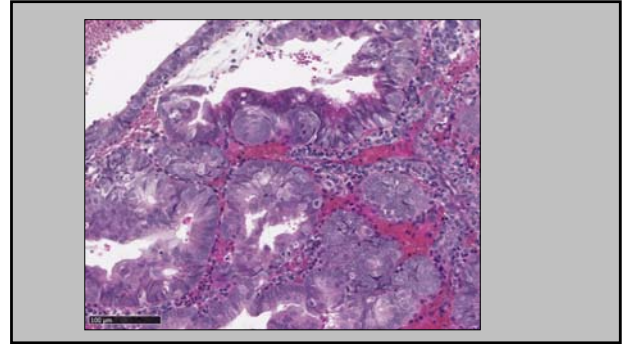
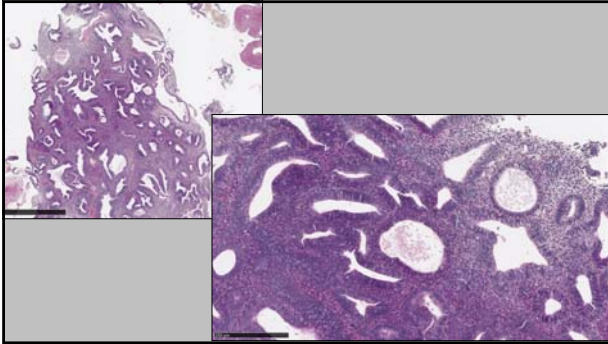
Case n°11

56-Year-old woman
 menometrorrhagia



Diagnostic complexe car très hétérogène
 et toutes les entités sont présentes.





Differential diagnosis epithelial change (metaplasia) : HNA, HA et well-differentiated carcinoma

- Nuclear features +++: enlarged and rounded with centra vesicular chromatin, irregular membranes, mitosis
- Important to assess the overall configuration of the glands and stroma
- To determine whether or not variations in cytoplasmic features represent non specific change or a more significant lesion (clinical context, in surface,...)

Positive Diagnosis : low grade carcinoma vs AH

3 separate features indicate stromal invasion in low-grade glandular proliferations :

- 1) a confluent glandular pattern in which individual glands, uninterrupted by stroma, merge and create a cribriform arrangement?
- 2) an irregular infiltration of lgands associated with an altered fibroblastic stroma (desmonplastic reaction),
- 3) an extensive papillary pattern.

Reporting Clinical queries Mazur advise. (I agree with)

- *The distinction between atypical hyperplasia (AH) and well- differentiated carcinoma may be difficult because of small amounts of tissue.*
- *It is best to issue a diagnosis of AH and indicate that the findings strongly suggest that a presence of well- differentiated adenocarcinoma is present but the definitive diagnosis could not be made based on the submitted sample. Follow-up and re-biopsy may be needed to clarify the true nature of the lesion.*
- Or a malignant lesion could be excluded

Merci de votre attention

Thank you for your attention