

Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici

Luglio 2005

CAPITOLO 7

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA ENDOMETRIALE

Coordinatore: **Angiolo Gadducci**
Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Aiosa Carlo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Baglioni Tiziana	Oncologia	ASL 7 Siena
Bardazzi Nara	Ginecologia	ASL 4 Prato
Barsanti Gemma	Oncologia	ASL 2 Lucca
Bernardeschi Paolo	Oncologia	ASL 11 Empoli
Berti Leonardo	Ginecologia	ASL 10 Firenze
Cariti Giuseppe	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Cianci Claudia	Oncologia	AOU Pisa
Ciatto Stefano	Radiologia	CSPO Firenze
Confortini Massimo	Biologia molecolare	CSPO Firenze
Cristini Giorgio	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Di Giacomo Anna Maria	Oncologia	AOU Siena
Fabrini Maria Grazia	Radioterapia	AOU Pisa
Filippeschi Marco	Ginecologia	ASL 11 Empoli
Galardi Alessandra	Radioterapia	AOUC Firenze
Gentili Cesare	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia
Marchionni Mauro	Ginecologia	AOUC Firenze
Massi Gianbattista	Ginecologia	AOUC Firenze
Mazzocchi Bruno	Oncologia	ASL 9 Grosseto
Mazzucchelli Giorgio	Ginecologia	ASL 9 Grosseto
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Petraglia Felice	Ginecologia	AOU Siena
Pirtoli Luigi	Radioterapia	AOU Siena
Rafanelli Paola	MMG	ASL 10 Firenze
Raspolini Maria	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Santopietro Rosa	Anatomia patologica	AOU Siena
Savino Luciano	Ginecologia	ASL 3 Pistoia
Taddei Gian Luigi	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Vezzani Enola	Radioterapia	ASL 3 Pistoia
Villanucci Alessandro	Oncologia ginecologica	AOUC Firenze

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale

7.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma endometriale è il quarto tumore per incidenza nella popolazione femminile dell'Unione Europea, dopo il carcinoma della mammella, del colon-retto e del polmone, del corpo uterino, dello stomaco e dell'ovaio. Sono state descritte due varianti anatomo-cliniche di questa neoplasia. Il carcinoma endometrioide (Tipo I) è estrogeno-dipendente, insorge frequentemente su un'iperplasia endometriale ed ha una prognosi generalmente favorevole, mentre il carcinoma non endometrioide (Tipo II), comprendente gli istotipi sieroso-papillifero e a cellule chiare, non è estrogeno-dipendente, insorge su un endometrio atrofico, può spesso associarsi ad una lesione superficiale dell'endometrio detta "carcinoma endometriale intraepiteliale", colpisce soggetti più anziani, ha un'aggressività biologica elevata ed una prognosi sfavorevole. Anche la patogenesi molecolare di queste neoplasie è completamente diversa. Gli estrogeni giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi dei tumori di Tipo I, che rappresentano oltre l'80% dei casi di carcinoma endometriale.

I fattori di rischio comprendono il menarca precoce, la menopausa tardiva, la nulliparità, le disfunzioni ovariche (quali la sindrome dell'ovaio policistico), il diabete, l'ipertensione, l'obesità, la terapia estrogenica sostitutiva non bilanciata e l'uso del tamoxifene.

Viceversa i contraccettivi orali riducono il rischio di questa neoplasia di circa il 40% per un uso di 1-2 anni e del 60% per un uso di almeno 10 anni.

Il carcinoma endometriale viene diagnosticato generalmente in stadio iniziale ed ha una buona sopravvivenza.

7.2 DIAGNOSI

7.2.1 Screening

Non ci sono molte esperienze di screening del carcinoma endometriale probabilmente per il fatto che la patologia, pur frequente, ha una bassa letalità, la comparsa sintomatica (stillicidio) essendo in genere associata a malattia in stadio I, facilmente guaribile con l'isterectomia.

Tentativi di screening su popolazione non selezionata mediante citologia vaginale o endometriale non hanno dato risultati accettabili in passato, soprattutto per la bassa sensibilità. Analogo destino ha avuto l'ipotesi di uno screening mediante ecografia trans-vaginale su popolazione sana asintomatica.

L'ipotesi di uno screening per il carcinoma endometriale si è recentemente riaffacciata alla ribalta perché sono stati identificati gruppi a rischio elevato di malattia tra i soggetti trattati per carcinoma mammario e in trattamento con tamoxifene. Il rischio in questi soggetti è aumentato di circa 4-5 volte: il test di screening proposto è stato l'ecografia trans-vaginale, il criterio diagnostico lo spessore della rima endometriale che, almeno nei soggetti con stillicidio ematico, sembra essere significativamente correlato con la presenza di carcinoma.

Le esperienze di screening hanno dimostrato molto chiaramente che i soggetti in trattamento con tamoxifene manifestano molto spesso un apparente ispessimento degli echi endometriali decisamente sospetto, spesso con aspetti di disomogeneità (microcistici, fibrosi) del tutto suggestivi di carcinoma endometriale. La verifica a tappeto di questi quadri mediante revisioni di cavità o isterectomia ha dimostrato che nella stragrande maggioranza si tratta in realtà di quadri atrofici, con un ispessimento e ipertrofia delle ghiandole del connettivo subendometriale, assolutamente privo di significato patologico, che peraltro simula all'ecografia quadri decisamente sospetti di tipo neoplastico. In definitiva il tamoxifene induce quadri ecografici falsi positivi in base ai quali suggerisce un elevato tasso di accertamenti invasivi inutili. A fronte di tale inconveniente si aggiunge il fatto che i pochi carcinoma endometriali osservati in questi soggetti si manifestano come carcinomi di intervallo sintomatici, tra due controlli ecografici annuali. Per tale evidenza non appare logica l'indicazione di uno screening ecografico per il carcinoma endometriale nei soggetti in trattamento con tamoxifene, che dovrebbero più logicamente sottostare ad accertamenti solo in caso di stillicidio ematico.

L'ipotesi di screening per carcinoma endometriale di soggetti postmenopausali asintomatici appare altrettanto poco percorribile: anche se in postmenopausa la rima è il più delle volte atrofica, il cut-off di normalità si pone abitualmente a 4-5 mm. Con questo limite, che comunque risulta assai poco specifico e comporterebbe l'approfondimento invasivo di un eccesso di soggetti sani, la sensibilità per carcinoma non è molto elevata. In base a tale evidenza non esiste al momento alcuna ragione di raccomandare lo screening di popolazione per il carcinoma endometriale con qualsivoglia test di screening.

7.2.2 Anatomia patologica

La presenza di atipie nucleari non coerenti con il grado architetturale aumenta il G₁ e il G₂ di una unità. Nell'adenocarcinoma sieroso papillare e nel carcinoma a cellule chiare ha la prevalenza il grading nucleare. Gli adenocarcinoma con differenziazione squamosa sono graduati secondo il grading nucleare della componente ghiandolare.

Entro 24 ore dall'intervento tutto il materiale di exeresi chirurgica deve essere inviato in formalina tamponata al 10% all'Anatomia Patologica senza effettuare tagli del pezzo operatorio o prelievi di lesione o tessuto macroscopicamente inderne.

Un eventuale prelievo citologico (es. lavaggio peritoneale) deve essere inviato immediatamente a fresco all'Anatomia Patologica, oppure messo nell'apposito liquido fissativo per la citologia su strato sottile e consegnato all'Anatomia Patologica entro 24 ore.

Il patologo provvederà alle seguenti fasi:

1. descrizione macroscopica del materiale di exeresi chirurgica;
2. campionamento che preveda i seguenti prelievi:
 - a) ovaio destro, ovaio sinistro con le tube;
 - b) parete anteriore a tutto spessore (dall'endometrio alla sierosa);
 - c) parete posteriore a tutto spessore (dall'endometrio alla sierosa);
 - d) parete laterale sinistra a tutto spessore (dall'endometrio alla sierosa);
 - e) parete laterale destra a tutto spessore (dall'endometrio alla sierosa);
 - f) regione istmica;
 - g) cervice (eso- ed endocollo);
 - h) margine di resezione vaginale quando presente;
 - i) tutti i linfonodi inviati;
3. diagnosi istopatologica con indicazione del:
 - a) tipo istologico;
 - b) grado di differenziazione;
 - c) presenza o assenza di invasione delle strutture linfo/ematiche miometriali;
 - d) massima invasione miometriale espressa in percentuale;
 - e) presenza o assenza di infiltrazione cervicale;
 - f) presenza o assenza di invasione metastatica linfonodale;
 - g) presenza o assenza di invasione metastatica annessiale.

7.2.3 Iter diagnostico

La diagnosi di carcinoma endometriale deve essere eseguita istologicamente su prelievo biotico sotto isteroscopia preferibilmente in narcosi, o, qualora non sia possibile eseguire l'isteroscopia, su materiale raccolto con raschiamento frazionato della cavità uterina.

Tale esame istologico deve specificare l'istotipo (endometriode o Tipo I, non-endometriode o Tipo II) e il grado istologico.

L'ecografia trans-vaginale permette una valutazione accurata della rima endometriale, e può evidenziare segni sospetti per la presenza di un carcinoma, quali l'aumento di spessore, la perdita di ecogenicità e la vacuolizzazione dell'endometrio, ovvero la scomparsa o l'interruzione dell'alone periendometriale.

Se lo spessore dell'endometrio è inferiore a 4 millimetri, il rischio di lesioni iperplastiche o neoplastiche è molto basso; tuttavia nelle pazienti sintomatiche in postmenopausa l'esame ecografico non può sostituire l'isteroscopia poiché vi è la possibilità che un carcinoma endometriale di Tipo II insorga su un endometrio atrofico.

7.2.4 Stadiazione

Per quanto riguarda il work-up preoperatorio, la paziente deve eseguire una Rx torace e un'ecografia addomino-pelvica per escludere i rari casi di pazienti con evidenza clinica di diffusione a distanza (Stadio IV clinico). La TC e/o la RMN possono essere utilizzate per valutare l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale, lo stato linfonodale e l'eventuale presenza di malattia peritoneale ed epatica.

La RMN si è dimostrata più affidabile della TC soprattutto per quanto riguarda la valutazione dell'infiltrazione miometriale.

Il ricorso a queste indagini è comunque opzionale. Ulteriori indagini (cistoscopia, colonscopia, ecc.) sono eseguite su indicazione clinica.

Il sistema di stadiazione FIGO 1988 prevede un'accurata valutazione anatomo-chirurgica al posto di quella clinica. Pertanto, le pazienti con carcinoma endometriale devono essere sottoposte a terapia primaria chirurgica, ad eccezione di quelle che presentano alla valutazione iniziale una diffusione istologicamente confermata alla vescica e/o al retto (Stadio IV) o presentano metastasi a distanza, ad esempio lesioni polmonari.

In un numero piccolo di casi, le pazienti con carcinoma endometriale non possono essere sottoposte a trattamento chirurgico neppure per via vaginale per l'età o le scadenti condizioni generali, e vengono quindi indirizzate ad un trattamento radiante con intento radicale o palliativo. In questi casi la malattia dovrebbe essere stadiata clinicamente secondo la classificazione FIGO 1971.

7.3 TERAPIA

7.3.1 Terapia integrata

7.3.1.1 Carcinoma endometriale di tipo I

7.3.1.1.1 Chirurgia

Le pazienti devono essere sottoposte a laparotomia, washing peritoneale con esame citologico, isterectomia totale extrafasciale, annessiectomia bilaterale, ed eventuale exeresi di linfonodi pelvici e lombo-aortici. La frequenza di metastasi linfonodali pelviche e lombo-aortiche è funzione del grado istologico (4 e 2%, rispettivamente, per il grado G₁, e 30 e 17%, rispettivamente, per il grado G₃) e dell'invasione miometriale (1 e 1% per l'M0, e 32 e 16%, rispettivamente per l'M₂).

È riconosciuto il valore prognostico dello stato linfonodale, mentre è ancora incerto il ruolo terapeutico della linfadenectomia. Pertanto vi è ancora discussione in Letteratura sui criteri in base ai quali viene posta indicazione alla linfadenectomia e sul tipo di linfadenectomia da praticare. La linfadenectomia può essere sistematica (almeno 25 linfonodi pelvici e 15 lombo-aortici) o selettiva (con asportazione di linfonodi sospetti alle indagini di imaging preoperatorio o alla valutazione intraoperatoria). In attesa dei risultati dei due studi clinici randomizzati italiani (LINCE e ILIADE) sul significato della linfadenectomia sistematica pelvica ± lombo-aortica nel carcinoma endometriale, l'exeresi linfonodale è indicata in pazienti di età < 75 anni e con buon performance status (PS) che hanno:

- linfonodi sospetti alle indagini di imaging preoperatorio o alla valutazione intraoperatoria;
- neoplasia apparentemente limitata al corpo uterino di grado istologico G₃ (valutabile sulla biopsia alla diagnosi) o con infiltrazione miometriale > 50% (valutata con RMN o ecografia endovaginale e preoperatoria o con valutazione intraoperatoria al congelatore);
- neoplasia con interessamento macroscopico della cervice uterina (in questi casi può essere utilizzata l'isterectomia radicale classe II di Piver al posto dell'isterectomia extrafasciale).

La citoriduzione chirurgica sembra di beneficio nelle pazienti con carcinoma endometriale avanzato, ed in particolare un debulking ottimale, con raggiungimento di una malattia residua < 1 cm, sembra essere un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza associato ad una morbidità accettabile (**Livello di evidenza V**).

In pazienti giudicate non operabili per la via addominale (obesità o patologie associate) ovvero in pazienti anziane l'intervento chirurgico può essere rappresentato dalla colpoisterectomia totale con annessiectomia bilaterale, eventualmente associata a linfadenectomia pelvica con la tecnica di Mitra. Del resto, studi retrospettivi della scuola fiorentina e della scuola milanese non hanno evidenziato differenze di sopravvivenza tra le pazienti trattate per la via addominale e quelle trattate per la via vaginale (**Livello di evidenza V**).

In casi accuratamente selezionati è possibile effettuare la linfadenectomia pelvica per via laparoscopica. L'uso routinario dell'isterectomia vaginale laparo-assistita con linfadenectomia pelvica non è consigliabile, finché non saranno disponibili dati sulla sopravvivenza libera da recidiva e sulla sopravvivenza globale da ampi studi prospettici randomizzati.

Sul pezzo operatorio l'anatomo-patologo deve specificare: tipo istologico, grado istologico, invasione miometriale, invasione degli spazi vascolo-linfatici, coinvolgimento cervicale, coinvolgimento degli annessi, citologia peritoneale, stato linfonodale.

Lo studio di variabili biologiche (K-ras, pTEN, βcatenina, instabilità dei microsatelliti, p53, erb-B2,) è oggetto di ricerca clinica. Lo stato dei recettori per gli estrogeni (RE) e per il progesterone (RP) può essere richiesto dal clinico, soprattutto in previsione di una terapia ormonale.

7.3.1.1.2 Terapia post-chirurgica

Secondo le linee guida della Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG) i fattori prognostici sui quali decidere il trattamento adiuvante in pazienti con malattia apparentemente confinata al corpo uterino comprendono l'età, il PS, la patologia concomitante il grado istologico, l'invasione miometriale e lo stato linfonodale.

Per quanto riguarda l'ormonoterapia adiuvante, l'analisi cumulativa di 4351 pazienti incluse in 6 studi clinici ha dimostrato che la terapia progestinica non riduce significativamente il rischio di recidiva (RR = 0.81, IC 95% = 0.65-1.01) e di morte per tumore (RR = 0.88, IC 95% = 0.71-1.1), mentre aumenta il rischio di morte per altra causa (RR = 1.33, IC 95% = 1.02-1.73). Pertanto la terapia con progestinici non migliora la sopravvivenza globale (RR = 1.05, IC 95% = 0.88-1.24), e non ha alcuna indicazione quale trattamento adiuvante (**Livello di evidenza I**).

La citologia peritoneale di per sé non viene mai considerata come un elemento sul quale decidere un trattamento adiuvante, anche se a rigore fa stadio (FIGO IIIa). Lo stato linfonodale se non noto viene assimilato al negativo.

7.3.1.1.2.1 RADIOTERAPIA

La radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi è il trattamento adiuvante più utilizzato, in grado di ridurre le recidive loco-regionali senza tuttavia migliorare significativamente la sopravvivenza globale (**Livello di evidenza II**).

La radioterapia esterna pelvica è indicata in:

- a) pazienti con tumore pT1 di età > 75 anni che hanno gravi patologie concomitanti con stato linfonodale positivo, infiltrazione miometriale > 50% e grado G₂ o G₃, indipendentemente dalla citologia peritoneale;
- b) pazienti con tumore pT1 di età > 75 anni che non hanno gravi patologie concomitanti con:
 - stato linfonodale positivo; oppure
 - stato linfonodale negativo o sconosciuto con infiltrazione miometriale > 50%, indipendentemente dal grado istologico e dalla citologia peritoneale;
- c) pazienti con tumore pT1 di età < 75 anni con:
 - stato linfonodale positivo; oppure
 - stato linfonodale negativo o sconosciuto e infiltrazione miometriale > 50% e/o grado G₃, indipendentemente dalla presenza di patologie concomitanti e dalla citologia peritoneale;
- d) pazienti di età < 75 anni con stato linfonodale negativo o sconosciuto e con tumore pT2a e invasione miometriale > 50% o con grado G₃, ovvero con tumore pT2b, indipendentemente dalla presenza di patologie concomitanti e dalla citologia peritoneale;
- e) pazienti di età < 75 anni con stato linfonodale negativo o sconosciuto con tumore in pT3b, indipendentemente dal grado istologico, dall'invasione miometriale, dalla citologia peritoneale e dalla presenza di patologia concomitante;
- f) in pazienti di età < 75 anni con stato linfonodale negativo o sconosciuto, infiltrazione miometriale < 50%, grado G₁ o G₂, con positività degli spazi linfo-vascolari, la radioterapia esterna pelvica adiuvante è un'opzione da discutere con la paziente.

In pazienti con carcinoma endometriale in Stadio pT1 a rischio intermedio (G₃ e/o M₂) con linfonodi istologicamente negativi dopo linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica è possibile non effettuare la radioterapia esterna pelvica con stretto follow-up.

La brachiterapia endocavitaria sulla cupola vaginale può essere somministrata dopo la radioterapia esterna pelvica in casi selezionati di pazienti con diffusione istmica o in Stadio IIb o IIIb. È oggetto di discussione la possibilità di utilizzare la brachiterapia sulla cupola vaginale nelle pazienti a rischio intermedio con linfonodi istologicamente negativi dopo linfoadenectomia sistematica.

Nel caso di residuo di malattia è consigliato un supplemento di dose con brachiterapia o con radioterapia esterna conformazionale 3D a seconda della sede e delle caratteristiche del residuo.

La radioterapia adiuvante sulla pelvi con alte energie prevede una dose totale di focolaio di 45-50 Gy in 5-7 settimane con frazionamento convenzionale con quattro campi.

L'irradiazione dell'area lombo-aortica può essere presa in considerazione in pazienti con positività linfonodale pelvica, specie se plurima, o lombo-aortica. Questo trattamento prevede una dose a focolaio di 45 Gy in 5-7 settimane.

La brachiterapia utilizza tecniche remote loading e può essere effettuata con regime LRD o HDR o PDR (dosi di 15-20Gy).

In pazienti non operabili neppure per la via vaginale la brachiterapia endocavitaria può essere utilizzata come trattamento esclusivo oppure associata alla radioterapia esterna pelvica (dosi personalizzate in rapporto all'intento del trattamento).

7.3.1.1.2.2 CHEMIOTERAPIA

L'efficacia della chemioterapia adiuvante nel carcinoma endometriale di Tipo I non è stata ancora ben definita.

La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione:

- nelle pazienti con diffusione della neoplasia alla sierosa uterina o agli annessi (Stadio IIIa);
- nelle pazienti con metastasi linfonodali pelviche, specie se plurime, o con metastasi linfonodali lombo-aortiche (Stadio IIIc).

In questi casi la chemioterapia (x 3 cicli) può precedere la radioterapia esterna con alte energie. Non è tuttavia ancora accertato se la chemio-radioterapia sequenziale dia un vantaggio rispetto alla radioterapia da sola quale trattamento adiuvante di queste pazienti. È attualmente in corso uno studio clinico randomizzato italiano (ILIADE) su questo argomento;

- la chemioterapia adiuvante può inoltre essere presa in considerazione in pazienti con neoplasia in Stadio IIIa per sola citologia peritoneale, specie se di grado G₃, in giovane età (< 70 anni), con buon PS e senza patologie associate. La decisione va presa caso per caso, facendo presente alla paziente che: a) il significato prognostico indipendente della citologia peritoneale nel carcinoma endometriale è incerto; b) non vi è nessuna dimostrazione che la chemioterapia adiuvante sia di vantaggio per tali pazienti; c) la citologia peritoneale di per sé non

viene considerata come un elemento sul quale decidere un trattamento adiuvante, anche se a rigore fa stadio (FIGO IIIa), nelle linee guida proposte dalla SIOG;

- la chemioterapia è indicata nelle pazienti con metastasi intra-addominali o a distanza (Stadio IVb).

La chemioterapia può utilizzare uno dei seguenti regimi:

- epirubicina 80 mg/m² + cisplatino 60-75 mg/m² ogni tre settimane;
- taxolo 175 mg/m² + epirubicina 80 mg/m² + cisplatino 60-75 mg/m² ogni tre settimane;
- taxolo 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 ogni tre settimane.

Un recente studio statunitense ha dimostrato che l'aggiunta del taxolo alla combinazione doxorubicina + cisplatino migliora significativamente la percentuale di risposte obiettive, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale di pazienti con carcinoma endometriale avanzato (**Livello di evidenza II**)

7.3.1.1.3. Terapia delle pazienti in Stadio clinico IVa

Le pazienti con neoplasia endometriale infiltrante la vescica e/o il retto (Stadio IVa) vengono trattate con radioterapia esterna pelvica ± brachiterapia, eventualmente preceduta da tre cicli di chemioterapia neoadiuvante secondo gli schemi sopra riportati. La chirurgia eviscerativa (exenteratio anteriore, posteriore o totale) può essere presa in considerazione in casi accuratamente selezionati di pazienti con recidiva/persistenza pelvica centrale dopo radioterapia, in assenza di metastasi linfonodali pelviche plurime o lombo-aortiche o metastasi a distanza.

7.3.1.1.4 Stadio IVb clinico

In presenza di lesioni a distanza alla stadiazione pre-operatoria la paziente riceve 3-5 cicli di chemioterapia secondo uno dei regimi sopra riportati. In caso di risposta, può essere presa in considerazione l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale a scopo palliativo. La radioterapia può essere praticata su specifica indicazione clinica a scopo palliativo. L'ormonoterapia può essere utilizzata in pazienti con positività dei recettori steroidei.

7.3.1.2 Carcinoma endometriale di tipo II

7.3.1.2.1 Chirurgia

Le pazienti devono essere sottoposte a laparotomia, washing peritoneale con esame citologico, isterectomia totale con asportazione di colletto vaginale ed annessiectomia bilaterale, preferibilmente associata a stadiazione chirurgica intensiva comprendente exeresi di linfonodi pelvici e lombo-aortici, omentectomia e biopsie peritoneali multiple.

In presenza di malattia peritoneale macroscopica, è indicata, quando possibile, una citoriduzione chirurgica (**Livello di evidenza V**).

7.3.1.2.2 Trattamento post-chirurgico

Il trattamento post-chirurgico, quando indicato, è rappresentato dalla chemioterapia secondo uno degli schemi sopra riportati.

La chemioterapia è indicata in:

- a) pazienti con tumore pT1 di età < 75 anni, ovvero di età > 75 anni senza patologia concomitante associata, che presentino linfonodi positivi (Stadio IIIc), indipendentemente dal grado istologico, dall'invasione miometriale e dalla citologia peritoneale;
- b) pazienti di età < 75 anni, con stato linfonodale negativo o sconosciuto, con tumore pT1b o pT1c, indipendentemente dal grado, dalla patologia associata e dalla citologia peritoneale;
- c) pazienti di età < 75 anni con stato linfonodale negativo o sconosciuto, con tumore pT2a o pT2b anche con invasione miometriale < 50%, indipendentemente dal grado, dalla patologia associata e dalla citologia peritoneale;
- d) pazienti di età > 75 anni, con stato linfonodale negativo o sconosciuto, con tumore pT1b- pT1c, ovvero pT2a- pT2b anche con invasione miometriale < 50%, senza patologia associata, indipendentemente dal grado e dalla citologia peritoneale;
- e) pazienti che presentano diffusione alla sierosa uterina o agli annessi (Stadio IIIa) o metastasi intra-addominali

o a distanza (Stadio IVb). La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione in pazienti con neoplasia in Stadio IIIa per sola citologia peritoneale, se di età < 75 anni e prive di patologie associate;

f) pazienti in Stadio IIIb. In questi casi la chemioterapia può essere seguita da radioterapia esterna pelvica ± brachiterapia.

Il tipo di chemioterapia (carboplatino AUC 5 o i regimi polichemioterapici riportati nel paragrafo 7.3.1.1.2.2 verrà deciso sulla base dell'età, del PS e dell'eventuale patologia associata.

Nelle pazienti con malattia in Stadio III-IV e di età > 75 anni la terapia può essere individualizzata, tenendo in particolare considerazione la patologia concomitante.

7.3.1.2.3 Terapia delle pazienti in stadio clinico IVa

Le pazienti con neoplasia infiltrante la vescica e/o il retto (Stadio IVa) vengono trattate con chemioterapia neoadiuvante per 3-5 cicli secondo gli schemi sopra riportati, seguita da radioterapia esterna pelvica ± brachiterapia. La chirurgia eviscerativa (exenteratio anteriore, posteriore o totale) può essere presa in considerazione in casi accuratamente selezionati di pazienti con recidiva/persistenza pelvica centrale dopo chemio-radioterapia sequenziale o radioterapia esclusiva, in assenza di metastasi linfonodale pelviche plurime o lombo-aortiche o metastasi a distanza.

7.3.1.2.4 Terapia delle pazienti in Stadio IVb clinico

In presenza di lesioni a distanza alla stadiazione pre-operatoria, la paziente riceve 3-5 cicli di chemioterapia secondo uno dei regimi sopra riportati. In caso di risposta, può essere presa in considerazione l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale a scopo palliativo. La radioterapia può essere praticata su specifica indicazione clinica a scopo palliativo. L'ormonoterapia può essere utilizzata in pazienti con positività dei RP.

7.3.2 Trattamento delle recidive

Il trattamento delle recidive dipende dalla sede e dal precedente trattamento, oltre che dall'età e dal PS.

In pazienti non precedentemente sottoposte a radioterapia adiuvante, la recidiva vaginale isolata viene trattata con percentuali di cura soddisfacenti con la radioterapia esterna pelvica seguita da brachiterapia endocavitaria o interstiziale, mentre la recidiva pelvica centrale o laterale può essere trattata con limitate possibilità di controllo con la radioterapia esterna pelvica, eventualmente preceduta da chemioterapia a base di platino. La chirurgia eviscerativa può rappresentare l'unica opzione terapeutica per pazienti accuratamente selezionate con recidiva pelvica centrale isolata che hanno esaurito le altre modalità di trattamento. Tuttavia questa chirurgia ultraradicale può essere presa in considerazione molto raramente per l'età delle pazienti, l'habitus costituzionale, il PS e le patologie associate. Le pazienti devono essere sottoposte ad un accurato work-up pre-operatorio, comprendente cistoscopia, rettoscopia, urografia, CT e/o RM, ed eventualmente la PET. La chirurgia eviscerativa deve essere effettuata in centri di riferimento specializzati, che dispongano di idonee competenze chirurgiche anche per la fase ricostruttiva (anastomosi coloretale bassa con suturatrici meccaniche, diversioni urinarie continenti con reservoir colico, impiego di lembi miocutanei, ecc.). Le pazienti candidate alla chirurgia eviscerativa possono ricevere anche un trattamento chemioterapico neoadiuvante o adiuvante.

Le pazienti con recidiva a distanza devono ricevere chemioterapia a base di platino. I progestinici possono rappresentare una valida alternativa terapeutica in pazienti con tumori ben differenziati, ad alto contenuto di RP e con lungo intervallo libero da malattia. L'impiego di altri agenti ormonali, quali gli inibitori della aromatasi di terza generazione (letrozolo) ed i nuovi SERM (arzoifene), è ancora da considerarsi sperimentale. La chirurgia, eventualmente dopo un trattamento sistemico, può essere presa in considerazione in casi accuratamente selezionati di metastasi isolate (metastasi linfonodali o polmonari).

La radioterapia esterna con intento palliativo può essere utilizzata in pazienti con metastasi ossee, linfonodali o cerebrali.

7.4 FOLLOW-UP

Non c'è nessun accordo in Letteratura sugli esami da eseguire nella sorveglianza delle pazienti con carcinoma endometriale. Alcuni lavori hanno recentemente analizzato una grande quantità di informazioni sul follow-up e sulla diagnosi di recidiva nelle pazienti con malattia clinicamente iniziale. Le percentuali di recidiva variavano dall'11 al 19% circa, e la maggior parte delle ricadute interessava sedi a distanza e si sviluppava entro 2-3 anni dal trattamento primario. Un programma di follow-up intensivo non sembra migliorare la sopravvivenza delle

pazienti con carcinoma endometriale, poiché le recidive sono prevalentemente a distanza, e quindi generalmente non recuperabili dalla terapia di salvataggio (**Livello di evidenza V**).

Il programma di follow-up dovrebbe essere modulato in base al rischio di recidiva.

Le pazienti con neoplasia a basso rischio (carcinoma endometriale in Stadio Ia, grado G_{1,2}, o in Stadio Ib Grado G₁) dovrebbero essere sottoposte a controllo semestrale nei primi 2 anni, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica e PAP test. È opzionale l'effettuazione di una Rx torace e di un'ecografia addomino-pelvica una volta l'anno nei primi tre anni. Altre indagini sono utilizzate su indicazione clinica.

In pazienti con neoplasia a rischio medio o alto (carcinoma endometriale in Stadio Ia Grado G₃ o in Stadio Ib Grado G_{2,3} o in Stadio ≥ Ic indipendentemente dal grado, ovvero carcinoma di Tipo II indipendentemente dallo stadio) è indicato un controllo quadrimestrale nei primi due anni, semestrale dal terzo al quinto anno, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica, dosaggio del CA 125, PAP test, ed ecografia addomino-pelvica. L'Rx torace è eseguita una volta l'anno, altre indagini sono effettuate su indicazione clinica.

7.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al, Groupe de travail FNCLCC: *Standards, options and recommendations 2000: non metastatic endometrial cancer*. Bull Cancer 2002; 89: 697-706.
2. Chi DS, Barakat RR: *Surgical management of advanced or recurrent endometrial cancer*. Surg Clin North Am 2001; 81: 885-96.
3. Ciatto S, Cecchini S, Gervasi G, Landini A, Zappa M, Crocetti E: *Surveillance for endometrial cancer with transvaginal ultrasonography of breast cancer patients under tamoxifen treatment*. Br J Cancer 2003; 88: 1175-9.
4. Creasman WT, Odicino F, Massoigneuve Beller U, et al: *Carcinoma of the corpus uteri*. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 45-86.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al: *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial*. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000; 355: 1404-11.
6. De Palo G: *Neoplasie del tratto genitale inferiore femminile*. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P (eds): *Medicina oncologica*, VII edizione. Milano, Casa Editrice Masson, 2003; 1083-143.
7. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al: *Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol 2004; 22: 2159-66.
8. Kurman RJ (ed): *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
9. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC: *Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer*. Gynecol Oncol 2000; 76: 348-56.
10. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R: *Progestagens for endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001040.
11. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: *Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 1991; 40: 55-65.
12. Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G: *The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 779-90.
13. Pustilnik T, Burke TW: *Adjuvant chemotherapy for high-risk endometrial cancer*. Semin Radiat Oncol 2000; 10: 23-8.
14. Rotman M, Aziz H, Boronow R: *Insights in para-aortic radiation therapy for endometrial carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 711-2.
15. Seago DP, Raman A, Lele S: *Potential benefit of lymphadenectomy for the treatment of node-negative locally advanced uterine cancers*. Gynecol Oncol 2001; 83: 282-5.
16. Shumsky AG, Brasher PMA, Stuart GCE, Nation JG: *Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients*. Gynecol Oncol 1997; 65: 379-82.
17. Società Italiana di Ginecologia Oncologica: *Manuale di ginecologia oncologica*. Torino, UTET, 1998.
18. Tavassoli FA: WHO. *Tumours of the breast and female genital organs*. Lyon, Deville Editors, 2003.
19. Trope C, Kristensen G: *Current status of chemotherapy in gynecologic cancer*. Semin Oncol 1997; 24: S15-S22.
20. Trope C, Kristensen GB, Abeler VM: *Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 433-46.

PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO

1. *Linee guida della Società Italiana di Ginecologia Oncologica sul trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio pT1*.
2. Società Italiana di Ginecologia Oncologica: *Manuale di ginecologia oncologica*. 1998.
3. Annual report 24. FIGO, 2001.
4. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: *Standards, options and Recommendations 2000 for the management of patients with endometrial cancer (non-metastatic)*. 2002.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: *Ovarian, endometrial, and colorectal cancers*. 2004.
6. *Linee Guida AIRO 2004*.

7.6 APPENDICE

7.6.1 Classificazione istologica

La classificazione istologica del carcinoma endometriale deve seguire la classificazione WHO:

- adenocarcinoma endometriode
 - variante con differenziazione squamosa
 - variante villoghiandolare
 - variante secernente
 - variante a cellule ciliate
- adenocarcinoma mucinoso
- adenocarcinoma sieroso
- adenocarcinoma a cellule chiare
- adenocarcinoma di tipo misto
- carcinoma a cellule squamose
- carcinoma a cellule transizionali
- carcinoma a piccole cellule
- carcinoma indifferenziato

Grado di differenziazione

- G₁: elevato grado di differenziazione
- G₂: medio grado di differenziazione
- G₃: basso grado di differenziazione

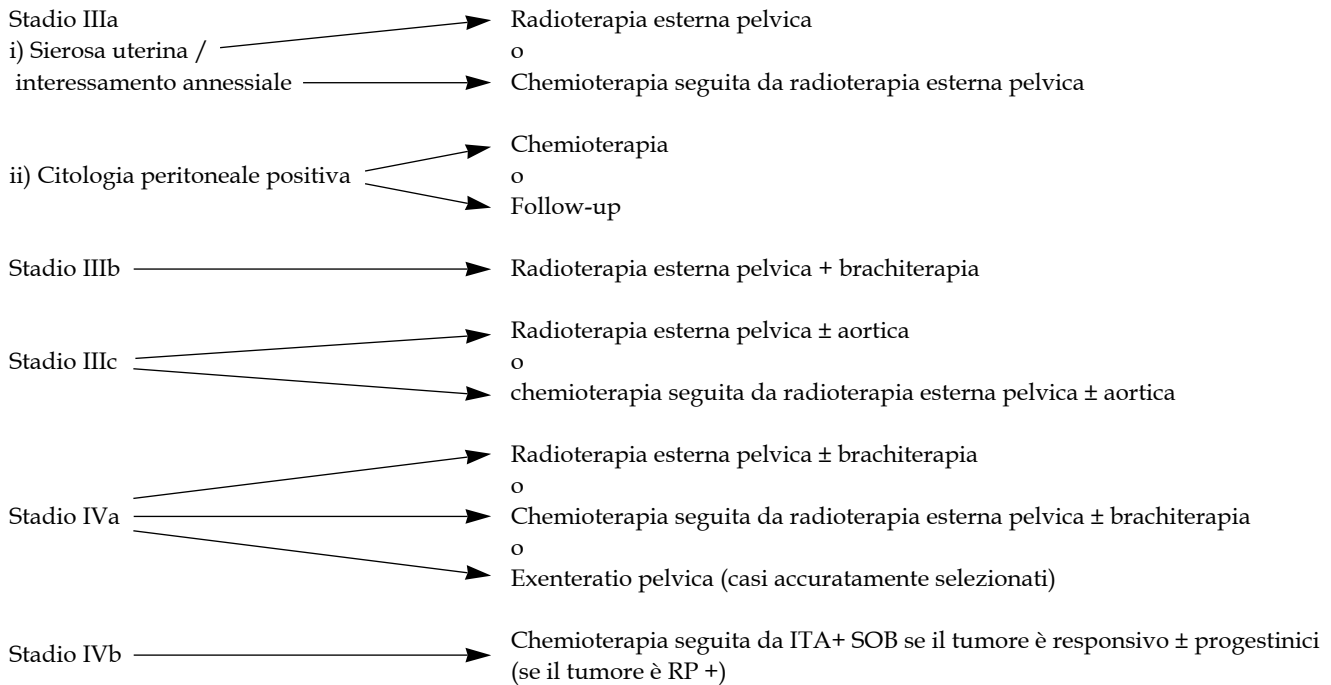
Il grado di differenziazione dell'adenocarcinoma è G₁ se il pattern di crescita non squamoso o modulare è ≤ 5%, è G₂ se è 6-50%, è G₃ se è > 50%.

7.6.2 Classificazione in stadi

Stadiazione FIGO del carcinoma endometriale (Rio de Janeiro, 1988)

Stadio	
Ia	Tumore confinato all'endometrio (Grado 1, 2 o 3)
Ib	Infiltrazione miometriale inferiore al 50% (Grado 1, 2 o 3)
Ic	Infiltrazione miometriale uguale o superiore al 50% (Grado 1, 2 o 3)
IIa	Interessamento delle ghiandole endocervicali (Grado 1, 2 o 3)
IIb	Interessamento dello stroma cervicale (Grado 1, 2 o 3)
IIIa	Il tumore invade la sierosa del corpo uterino e/o gli annessi e/o la citologia peritoneale è positiva (Grado 1, 2 o 3)
IIIb	Presenza di metastasi vaginali (Grado 1, 2 o 3)
IIIc	Presenza di metastasi ai linfonodi pelvici e/o para-aortici (Grado 1, 2 o 3)
IVa	Invasione della mucosa vescicale e/o rettale (Grado 1, 2 o 3)
IVb	Presenza di metastasi a distanza, incluse le metastasi intra-addominali e/o ai linfonodi inguinali (Grado 1, 2 o 3)

Trattamento postoperatorio del carcinoma endometriale di tipo endometriode: Stadio chirurgico III-IV



ITA + SOB = isterectomia addominale totale con ovaro-salpingectomia bilaterale; RP = recettori per il progesterone.

Trattamento postoperatorio del carcinoma non-endometriode dell'endometrio

Stadio Ia Stadio Ib-IIb, > 75 anni, patologia associata	Nessun ulteriore trattamento
Stadio Ib -IIb, < 75 anni Stadio Ib -IIb, > 75 anni, no patologia associata	Chemioterapia
Stadio IIIa	Chemioterapia
Stadio IIIb	Chemioterapia ± radioterapia esterna pelvica (± brachiterapia)
Stadio IIIc	Chemioterapia
Stadio IVa	Chemioterapia seguita da radioterapia esterna pelvica ± brachiterapia Exenteratio pelvica (casi accuratamente selezionati)
Stadio IVb	Chemioterapia seguita da ITA + SOB se il tumore è responsivo

ITA + SOB = isterectomia addominale totale con ovaro-salpingectomia bilaterale.

7.6.4. Algoritmo diagnostico

Raccomandazioni	Grado delle raccomandazioni
Visita	A
Isteroscopia	A
Rx torace	A
Ecografia addominale/transvaginale	B
TC/RMN	B
Cistoscopia	C
Rettoscopia	C
Marker (CA 125)	C

TC = tomografia computerizzata; RMN = risonanza magnetica nucleare

7.6.5 Livelli di evidenza nell'algoritmo terapeutico tumori Tipo I

Stadio		Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Rischio basso	Stadio Ia, Ib, G ₁₋₂	Nessun trattamento	III	A
	Stadio IIa G ₁₋₂ M ₀₋₁			
Rischio intermedio	Stadio Ib G ₃ , Ic	RTE	II	A
	Stadio IIa G ₃ o M ₂			
	Stadio IIb			
Rischio alto	Stadio IIIa (sierosa uterina, annessi)	RTE /	II	A
		CT-RTE	VI	C
	Stadio IIIb	RTE + BCT /	II	A
		CT-RTE + BCT	VI	C
	Stadio IIIc	RTE /	II	A
		CT-RTE	VI	C
Stadio IV	CT	VI	A	

RTE = radioterapia esterna con alte energie; BCT = brachiterapia; CT = chemioterapia.

7.6.6 Livelli di evidenza nell'algoritmo terapeutico tumori Tipo II

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Stadio Ia	Nessun trattamento	VI	B
Stadio ≥ Ib	CT x 4-6 cicli	VI	B

CT = chemioterapia

7.6.7 Algoritmo follow-up

Stadio	Raccomandazioni	Grado delle raccomandazioni
Basso	Visita • ogni 6 mesi x 1-2 anni • ogni 12 mesi oltre 2 anni	A
	Pap-test • ogni 6 mesi x 1-2 anni • ogni 12 mesi oltre 2 anni	B
	Rx torace • ogni 12 mesi per 1-3 anni	B
	Eco addomino-pelvica • ogni 12 mesi per 1-3 anni	B
Medio-alto	Visita • ogni 4 mesi x 1-2 anni • ogni 6 mesi x 3-4 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	A
	Pap-test • ogni 4 mesi x 1-2 anni • ogni 6 mesi x 3-4 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	A
	CA 125 • ogni 4 mesi x 1-2 anni • ogni 6 mesi x 3-4 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	B
	Eco addomino-pelvica • ogni 4 mesi x 1-2 anni • ogni 6 mesi x 3-4 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	B
	Rx torace • ogni 12 mesi	B
	TC • ogni anno	C

TC = tomografia computerizzata.

7.6.8 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).