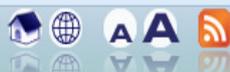


# Linee Guida Patologie Oncologiche Ginecologiche – 2012

## ENDOMETRIO



**Basi Scientifiche per Linee Guida**

in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche



Basi Scientifiche Linee Guida : Documenti

Cerca



Rosella Silvestrini

### Documenti

#### Basi Scientifiche per Linee Guida

La formulazione dei testi ha seguito un iter comune per tutte le patologie e prevede:

- Identificazione della Patologia, mai precedentemente trattata per la formulazione del testo ex novo o già trattata per un suo aggiornamento;
- Identificazione del **Coordinatore di Patologia (CP)**, riconosciuto a livello nazionale ed internazionale, da parte del **Coordinatore Scientifico-Organizzativo (CSO)**;
- Identificazione dei componenti del **Gruppo di Studio (GS)**, Esperti nei vari settori dell'epidemiologia, diagnosi, anatomia patologica, caratterizzazione biomolecolare e terapia, nelle diverse forme chimiche, ormonali e fisiche, fino alle terapie palliative, e alle direzioni future, da parte del CSO e del CP;
- Acquisizione ed analisi critica-globale dei testi da parte del CSO e CP;
- Scelta dei membri del **Gruppo di Consenso (GC)** tra gli Esperti degli specifici settori, afferenti e rappresentativi delle più importanti Strutture Oncologiche Nazionali e Società Scientifiche del settore, da parte del CSO e del CP;
- Presa visione dei commenti formulati da parte del GC e conseguente eventuale modifica dei testi, con un'interazione, se necessaria, tra gli Esperti del GS e del GC;
- Revisione globale finale, concettuale ed editoriale, del documento da parte del CSO e CP.

Le **Basi Scientifiche** per la definizione di **Linee Guida** in ambito clinico fino ad ora formulate e stampate sono relative alle seguenti patologie:

- **Tumori Ginecologici (2012) - (Endometrio - Ovaio - Cervice)**

Basi scientifiche  
per la definizione di *linee-guida*  
in ambito clinico per le  
**Patologie Oncologiche Ginecologiche**

Giugno 2012



## PREFAZIONE

La formulazione di testi “Basi Scientifiche Linee Guida per le diverse Patologie Oncologiche” (BSLG) è stata avviata nell’ambito dei Progetti Finalizzati di Oncologia dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e alla conclusione di questi, è stata sponsorizzata e sostenuta da Alleanza Contro il Cancro (ACC).

Ad oggi, sono stati realizzati volumi per 16 Patologie Oncologiche e per le Terapie Loco-Regionali Integrate (TLRI) in oncologia, alcuni dei quali già alla seconda o terza edizione.

L’esistenza di un sito *web* ([www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it), sezione “Formazione”), dove i testi sono liberamente consultabili, e la distribuzione dei volumi in occasione di Eventi Congressuali hanno favorito la diffusione delle opere, aggiungendo all’iniziativa, oltre all’originale scopo informativo e propedeutico alla formulazione di Linee Guida cliniche, un’importante funzione formativa.

Ciascuna opera prodotta, oltre alle informazioni cliniche, offre specifici riferimenti alle problematiche scientifiche, in grado pertanto di fornire spunti per avviare nuove ricerche.

Il volume che presentiamo “Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per le **Patologie Oncologiche Ginecologiche**”, fortemente richiesto dalla Comunità Clinico-Scientifica, rappresenta l’aggiornamento del testo edito nel 1996 sulle 5 patologie *big-killer* (colon-retto, mammella, polmone, prostata, utero ed ovaio).

Il *carcinoma dell’endometrio* rappresenta l’8-10% delle neoplasie femminili nei Paesi industrializzati ed il quarto tumore per frequenza dopo mammella, polmone e colon. Negli Stati Uniti, nel 2007 sono stati registrati circa 39.000 nuovi casi, con 7.400 decessi. In Italia, ogni anno si verificano, secondo i dati riportati dall’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), circa 7.700 nuovi casi. La maggiore incidenza nei Paesi con alto tenore di vita e l’osservazione che la migrazione verso altri Paesi comporta un’incidenza simile a quella della regione ospite, fanno ipotizzare che fattori ambientali e dietetici, quali una dieta ricca di grassi, possano favorire un aumento del rischio di carcinoma dell’endometrio.

Il *carcinoma ovarico* rappresenta la seconda neoplasia più comune tra le neoplasie ginecologiche, circa il 25%, ma all'interno di queste la principale causa di morte. Negli USA il cancro ovarico è la quinta causa di morte, dopo polmone, mammella, colon e pancreas. Nel 2006, l'*American Cancer Society* ha stimato che circa 22.000 donne negli USA avrebbero avuto una diagnosi di carcinoma ovarico e che 16.000 sarebbero decedute per malattia. L'incidenza è più alta nell'Europa Nord-occidentale e nel Nord America e più bassa in Asia ed in Africa. Negli USA, la probabilità di sviluppare un cancro ovarico nel corso della vita è dell'1,4%, pari ad 1 donna su 70. In Europa, il carcinoma ovarico è la sesta neoplasia più comune, rappresentando il 5% di tutte le neoplasie con un'incidenza, in Italia, di 18 casi per 100.000 abitanti. Nel 2005, l'AIRC ha riportato 4.797 nuovi casi diagnosticati con un'incidenza di 1 caso ogni 97 donne.

Il *carcinoma della cervice uterina* rappresenta ancora oggi, nei Paesi in via di sviluppo, la seconda causa di morte, mentre nel mondo occidentale il numero dei casi e quello dei decessi continuano a diminuire grazie soprattutto all'introduzione del Pap-test, quale metodo efficace di diagnosi precoce.

Negli USA ed in Europa rappresenta il 14% delle neoplasie ginecologiche, con un numero di nuovi casi stimato nel 2007 pari a 9,4 per 100.000 donne, ma l'incidenza risulta nettamente più elevata nei Paesi in via di sviluppo.

In Italia, secondo quanto riportato dall'AIRC, ogni anno 3.500 donne sono colpite dal tumore della cervice, con una media nazionale di 1 caso ogni 10.000 donne ed una probabilità di morte per questa malattia inferiore a 1 su 1.000.

L'opera attuale è articolata in 3 parti:

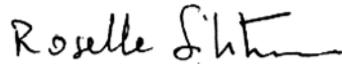
- *Tumori dell'endometrio*
- *Tumori dell'ovaio*
- *Tumori della cervice*

Ciascuna parte comprende 9 capitoli, dall'Epidemiologia e Prevenzione primaria, alle Caratteristiche patologico-molecolari, ai Fattori prognostici e predittivi, alla Terapia primaria e della recidiva, nelle varie forme di Trattamento, concludendosi con un capitolo sulle Prospettive future. Tutti i capitoli sono corredati della più aggiornata letteratura.

Il testo, per la sua formulazione, è stato affidato ad un Gruppo di Studio e successivamente sottoposto all'esame di un Gruppo di Consenso, composti entrambi dai più qualificati Esperti nazionali del settore. Ringraziamo i colleghi coinvolti nei Gruppi di Studio e di Consenso ed i Collaboratori, che con il loro importante contributo hanno permesso la realizzazione di quest'opera.



Giovanni Scambia  
*Coordinatore di Patologia*



Rosella Silvestrini  
*Coordinatore designato da ACC*



Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*  
in ambito clinico per le  
**Patologie Oncologiche Ginecologiche**

<b><i>Coordinatori</i></b>	<b>Giovanni Rosella</b>	<b>SCAMBIA, Roma SILVESTRINI, Milano</b>
<b><i>Gruppo di Studio</i></b>	<b>Roberto Silvestro Paola Alessandro Nicoletta Alfredo Anna Francesco Cristiano Gabriella Angiolo Stefano Fabio Francesco Domenica Angelo Andrea Floriana Valeria Maurizio Alessio Maria Cristina Sandro Giovanna Enrico Luca Cristiana Gian Luigi Renato Antonia Carla Vincenzo Gian Franco</b>	<b>ANGIOLI, Roma CARINELLI, Milano CAROLI, Bologna COLOMBO, Lecco COLOMBO, Milano ERCOLI, Padova FAGOTTI, Roma FANFANI, Roma FERLINI, Campobasso FERRANDINA, Campobasso GADDUCCI, Pisa GREGGI, Napoli LANDONI, Milano LEGGE, Campobasso LORUSSO, Roma MAGGIONI, Milano MANEO, Bergamo MASCILINI, Roma MASCIULLO, Roma MONTELLA, Napoli MORGANTI, Campobasso MORUZZI, Roma PIGNATA, Napoli SALERNO, Pisa SARTORI, Brescia SAVELLI, Bologna SESSA, Milano TADDEI, Firenze TALAMINI, Aviano TESTA, Roma VALENTINI, Roma ZANNONI, Roma</b>



<i>Gruppo di Consenso</i>	<b>Gianni</b>	<b>AMUNNI</b> , Firenze
	<b>Giorgio</b>	<b>BOLIS</b> , Milano
	<b>Pier Francesco</b>	<b>BOLIS</b> , Varese
	<b>Franco Maria</b>	<b>BUONAGURO</b> , Napoli
	<b>Maria Luisa</b>	<b>CARCANGIU</b> , Milano
	<b>Pierfranco</b>	<b>CONTE</b> , Modena
	<b>Marcello</b>	<b>DERACO</b> , Milano
	<b>Stefano</b>	<b>FANTI</b> , Bologna
	<b>Massimo</b>	<b>FRANCHI</b> , Verona
	<b>Riccardo</b>	<b>MANFREDI</b> , Verona
	<b>Roberto</b>	<b>ORECCHIA</b> , Milano
	<b>Francesco</b>	<b>RASPAGLIESI</b> , Milano
	<b>Paolo</b>	<b>SCOLLO</b> , Catania
	<b>Nicola</b>	<b>SURICO</b> , Novara

Hanno inoltre collaborato all’elaborazione del documento i dottori:  
 Francesca **Castiglione**, Sabrina Chiara **Cecere**, Alessia **Di Legge**,  
 Antonio **Gargini**, Mariacristina **Ghioni**, Shigeki **Kusamura**,  
 Gabriella **Macchia**, Antonia **Meloscia**, Giorgia **Monterossi**,  
 Brunella **Pasinetti**, Paola **Pretelli**, Eleonora Petra **Preti**,  
 Cono **Scaffa**, Giovanna **Scarfone**, Luca **Tagliaferri**, Giancarlo **Tisi**,  
 Lucia **Tortorella**, Antonella **Villa**.

Si ringraziano le dott.sse Francesca **Mazzetti**, Paola **Persici** e  
 la sig.ra Luciana **Rainaldi** della Segreteria Scientifica di Milano,  
 la dott.ssa Antonia Carla **Testa** dell’Università Cattolica di Roma,  
 per l’importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo, nella versione a colori, sarà accessibile nel sito  
[www.alleanzacontroilcancro.it](http://www.alleanzacontroilcancro.it), sezione “Formazione”.



# INDICE

## ENDOMETRIO

<b>1.0</b>	<b>Epidemiologia e fattori di rischio</b>	<b>13</b>
1.1	Incidenza e mortalità	13
1.2	Fattori di rischio	14
<b>2.0</b>	<b>Anatomia patologica</b>	<b>28</b>
2.1	Adenocarcinoma endometrioide	29
2.2	Adenocarcinoma sieroso	36
2.3	Adenocarcinoma a cellule chiare	37
2.4	Pool dei carcinomi scarsamente differenziati	38
2.5	Altri rari tipi di adenocarcinoma	38
2.6	Carcinoma indifferenziato	39
2.7	Immunohistochimica	39
<b>3.0</b>	<b>Fattori prognostici e predittivi</b>	<b>44</b>
3.1	Variabili anatomo-patologiche	45
3.2	Variabili biologiche	47
<b>4.0</b>	<b>Caratterizzazione molecolare</b>	<b>53</b>
<b>5.0</b>	<b>Imaging</b>	<b>61</b>
5.1	Cenni di metodologia	62
5.2	Endometrio fisiologico	66
5.3	Effetto della terapia ormonale sostitutiva (HRT)	69
5.4	Patologia benigna	70
5.5	Patologia maligna	71
<b>6.0</b>	<b>Stadiazione</b>	<b>77</b>
6.1	Storia della stadiazione del carcinoma endometriale	77
6.2	Critica alla stadiazione FIGO	81
6.3	Nuova stadiazione FIGO 2009	82
<b>7.0</b>	<b>Terapia primaria</b>	<b>85</b>
7a	Terapia conservativa	85
7b	Chirurgia	91
7c	Radioterapia	99
7d	Chemioterapia	112

<b>8.0</b>	<b>Terapia della recidiva</b>	<b>122</b>
8.1	Recidiva pelvica	122
8.2	Recidiva peritoneale extrapelvica	124
8.3	Recidiva a distanza	130
<b>9.0</b>	<b>Prospettive future</b>	<b>133</b>
9.1	Sviluppo di terapie a bersaglio molecolare	134
9.2	Ricerca di biomarcatori	137

## **OVAIO**

<b>1.0</b>	<b>Epidemiologia e fattori di rischio</b>	<b>139</b>
1.1	Epidemiologia	139
1.2	Fattori di rischio	142
<b>2.0</b>	<b>Anatomia patologica</b>	<b>150</b>
2.1	Tumori della superficie epiteliale	151
2.2	Tumori stromali e dei cordoni sessuali	159
2.3	Tumori a cellule germinali	164
2.4	Tumori metastatici	168
<b>3.0</b>	<b>Fattori prognostici e predittivi</b>	<b>175</b>
3.1	Marcatori molecolari	178
<b>4.0</b>	<b>Caratterizzazione molecolare</b>	<b>186</b>
4.1	Carcinomi di tipo I	188
4.2	Carcinomi di tipo II	190
<b>5.0</b>	<b>Imaging</b>	<b>194</b>
5.1	Ecografia trans-vaginale (TVS)	194
5.2	Tomografia Computerizzata (TC)	197
5.3	Risonanza Magnetica (RM)	198
5.4	Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG)	199
<b>6.0</b>	<b>Stadiazione</b>	<b>208</b>
6.1	Stadi precoci	209
6.2	Stadi avanzati	213
<b>7.0</b>	<b>Terapia primaria</b>	<b>218</b>
7a	Chirurgia	218

7b	Radioterapia	224
7c	Chemioterapia	230
<b>8.0</b>	<b>Terapia della recidiva</b>	<b>244</b>
8.1	Chemioterapia	244
8.2	Chirurgia	250
8.3	Radioterapia	252
8.4	Chemioipertemia intra-peritoneale (HIPEC)	252
<b>9.0</b>	<b>Prospettive future</b>	<b>256</b>
9.1	Nuove terapie	257
9.2	Nuove tecniche chirurgiche	263
9.3	Miglioramento della qualità della vita	264

## **CERVICE**

<b>1.0</b>	<b>Epidemiologia e fattori di rischio</b>	<b>268</b>
1.1	Incidenza e mortalità	268
1.2	Fattori di rischio	269
<b>2.0</b>	<b>Anatomia patologica</b>	<b>286</b>
2.1	Carcinomi a cellule squamose	286
2.2	Adenocarcinomi	291
2.3	Altri tumori epiteliali	294
2.4	Tumori mesenchimali	296
2.5	Tumori misti epiteliali e mesenchimali	298
2.6	Pap-test	298
2.7	Anatomia patologica del carcinoma cervicale dopo radio-chemioterapia	300
<b>3.0</b>	<b>Fattori prognostici e predittivi</b>	<b>304</b>
<b>4.0</b>	<b>Caratterizzazione molecolare</b>	<b>316</b>
4.1	Patogenesi	316
4.2	Aspetti diagnostici	318
4.3	Progressione tumorale	319
4.4	Prospettive future	321
<b>5.0</b>	<b>Imaging</b>	<b>325</b>
5.1	Risonanza Magnetica (RM)	327
5.2	Tomografia Computerizzata (TC)	328

5.3	Tomografia a emissione di positroni (PET)	329
5.4	Ecografia	333
5.5	Metodiche a confronto nella stadiazione pre-trattamento	334
<b>6.0</b>	<b>Stadiazione</b>	<b>339</b>
<b>7.0</b>	<b>Terapia primaria</b>	<b>355</b>
7a	Terapia conservativa	355
7b	Chirurgia	362
7c	Radioterapia	367
7d	Chemioterapia	373
7e	Terapie integrate	381
<b>8.0</b>	<b>Terapia della recidiva</b>	<b>387</b>
<b>9.0</b>	<b>Prospettive future</b>	<b>390</b>
9.1	Prospettive dello screening cervicale e dei vaccini preventivi e terapeutici	392
9.2	Prospettive nel trattamento del carcinoma iniziale	393
9.3	Prospettive nei trattamenti integrati del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato	399
9.4	Prospettive nel trattamento del carcinoma della cervice uterina recidivante/metastatico	402
<b>Acronimi</b>		<b>405</b>

## 1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

### 1.1 Incidenza e mortalità

### 1.2 Fattori di rischio

### 1.1 Incidenza e mortalità

Nel mondo, il tumore dell'endometrio è al 6° posto tra i tumori più frequenti nelle donne; rappresenta per incidenza circa il 5% del totale dei tumori nelle donne, con circa 288.000 nuovi casi e 74.000 morti per anno stimati nel 2010 (1).

In Italia, nel periodo 2003-2005, il tumore dell'endometrio ha rappresentato il 4,8% delle nuove diagnosi di tumore nella popolazione femminile e lo 0,8% di tutti i decessi per tumore. Il numero medio annuo di casi di tumore dell'endometrio nell'area coperta dai Registri Tumori è stato di 25,4 casi per 100.000 donne. L'analisi dei *trend* di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato (APC, *Annual Percentage Change*), ha mostrato un debole, ma non significativo aumento (APC: + 0,7%) (2).

L'analisi dei dati di prevalenza, al 1 gennaio 2006, ha mostrato che circa 91.700 persone viventi hanno avuto un tumore dell'endometrio nel corso della loro vita; di queste, circa il 30% ha avuto una diagnosi di tumore dell'endometrio negli ultimi 5 anni (3).

L'analisi dei *trend* dei tassi di incidenza di molti Paesi industrializzati ha messo in evidenza come l'incidenza del tumore dell'endometrio sia cresciuta dagli anni '60 fino a raggiungere un picco negli anni '70 per poi stabilizzarsi. Inoltre, l'incremento dei tassi di incidenza età specifici (ASR, *Age Standardized Rate*) si era verificato soprattutto tra le donne in post-menopausa ed era generalmente più elevato nei Paesi occidentali (ASR: 44/100.000 USA; 23/100.000 Norvegia; 21/100.000 UK) rispetto ai Paesi orientali (ASR: 3/100.000 Bombay) ed africani (ASR: 4/100.000 Nigeria) (4). In particolare, negli USA si è assistito, dopo l'incremento dei tassi di incidenza tra il 1960 ed il 1970, ad un lento declino dell'incidenza dovuto principalmente al cambiamento della terapia sostitutiva in menopausa con soli estrogeni ad estrogeni opportunamente bilanciati con progestinici (5).

L'uso di estrogeni era più frequente negli USA e nel Nord America rispetto ad altri Paesi occidentali come quelli Europei.

Ad ogni modo, la lenta diminuzione dei tassi di incidenza del tumore dell'endometrio, osservata nei paesi del Nord America, è dovuta inizialmente ad una diminuzione del numero di donne americane che hanno usato terapie in menopausa con soli estrogeni e ad un successivo graduale aumento del numero di donne che hanno usato terapie con estrogeni-progestinici.

L'analisi dei *trend* dei tassi di incidenza età specifici nei paesi Europei, negli ultimi 30 anni, ha evidenziato tassi di incidenza diversi e soprattutto andamenti differenti.

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro (6) che ha analizzato gli andamenti dei tassi di incidenza del tumore dell'endometrio (età-periodo coorte) in 13 Paesi Europei. Gli Autori hanno trovato un aumento dei *trend* di incidenza tra le donne in menopausa in molti Paesi del nord e dell'ovest dell'Europa, con la sola eccezione di Danimarca, Francia e Svizzera, che mostravano una diminuzione dei *trend* di incidenza nelle donne in post-menopausa. Viceversa, nelle donne in pre-menopausa ed in peri-menopausa, gli Autori hanno osservato una diminuzione dei tassi di incidenza soprattutto in alcuni Paesi del nord Europa (Danimarca, Svezia e Regno Unito). Questi diversi andamenti dei tassi di incidenza nella popolazione femminile dei Paesi occidentali hanno messo in evidenza come alcuni fattori di rischio per il tumore dell'endometrio siano cambiati nel corso degli anni: ad esempio, la crescente percentuale di donne in sovrappeso ed obese, la diminuzione della loro fertilità, l'uso di contraccettivi orali e la terapia sostitutiva in menopausa (HRT).

## 1.2 Fattori di rischio

### ***Indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index)***

Molti studi epidemiologici hanno messo in evidenza come i soggetti in sovrappeso (BMI: 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) ed obesi (BMI:  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) hanno un rischio aumentato per molti tumori, tra cui il tumore dell'endometrio (7). Nel rapporto del WCRF/AICR (2007), gli Autori hanno valutato, con uno studio di meta-analisi, l'associazione tra BMI e rischio di tumore dell'endometrio. Essi hanno analizzato i dati di 28 studi caso-controllo (pubblicati nel periodo 1984-2006) e hanno stimato un rischio relativo (RR) di tumore dell'endometrio

di 1,56 (95% intervallo di confidenza, CI: 1,45-1,66) per incrementi di peso di 5 kg/m<sup>2</sup>. Inoltre, il rischio non cambiava aggiustando per stato menopausale, abitudine al fumo od uso di estrogeni.

Recentemente, sono stati pubblicati due studi di meta-analisi (8,9) sull'argomento. Lo studio di Renehan et al. (2008) (8) ha analizzato 141 studi di coorte, pubblicati nel periodo 1988-2007, valutando l'associazione tra peso corporeo e rischio di tumore. Tra questi studi, 29 avevano informazioni relative all'associazione tra rischio di tumore dell'endometrio ed il peso dei soggetti. Gli Autori hanno trovato una forte e significativa associazione per 5 kg/m<sup>2</sup> di incremento nel BMI con il tumore dell'endometrio (RR=1,59; 95% CI: 1,50-1,68). Lo studio di Crosbie et al. (2010) (9) ha analizzato l'associazione tra BMI, HRT e rischio di tumore dell'endometrio. La meta-analisi è stata fatta considerando 24 studi prospettici pubblicati nel periodo 1966-2009, di cui 9 hanno contribuito all'analisi su HRT, stato menopausale e tipo istologico. Gli Autori hanno trovato che per 5 kg/m<sup>2</sup> di incremento nel BMI delle donne, il rischio di tumore dell'endometrio era RR=1,60 (95% CI: 1,52-1,68). Inoltre, l'associazione era più forte nelle donne che non avevano fatto uso di HRT (RR=1,90; 95% CI: 1,57-2,31) rispetto a quelle che ne avevano fatto uso (RR=1,18; 95% CI: 1,06-1,31). In confronto alle donne con BMI normale e che non avevano fatto uso di HRT, il rischio di tumore dell'endometrio per le donne con un BMI  $\geq$  42 kg/m<sup>2</sup> e che non avevano fatto uso di HRT era RR=20,70 (8,28-51,84). Questi risultati erano indipendenti dallo stato menopausale e dal tipo istologico e sostenevano l'ipotesi che l'iperestrogenia è un importante meccanismo che sta alla base dell'associazione tra BMI e tumore dell'endometrio, mentre la presenza di un rischio residuo nelle donne che hanno fatto uso di HRT indica il ruolo di altri fattori di rischio.

Molti studi epidemiologici hanno associato l'obesità con molti tipi di tumore, sebbene i meccanismi con i quali l'obesità induce o promuove l'oncogenesi siano diversi per ogni tumore (10). Questi meccanismi includono Insulina, IGF (*Insulin-like Growth Factor*), steroidi ed Adipochina. Tutti sono concatenati attraverso l'Insulina, per quanto il loro ruolo possa variare tra i diversi tumori. L'ipotesi Insulina-tumore presuppone che l'iperinsulinemia cronica diminuisca la concentrazione di IGF legato alla proteina 1 e di IGF legato alla proteina 2, che aumentano la biodisponibilità o l'IGF-1 libero, con un concomitante cambiamento dell'ambiente cellulare (mitogenesi e anti-apoptosi). Probabilmente, più di un meccanismo può interessare il rischio

di tumore dell'endometrio; l'aumento di Estradiolo non solo aumenta la proliferazione cellulare endometriale ed inibisce l'apoptosi, ma può anche stimolare la sintesi locale di IGF-1 nel tessuto endometriale (10). Inoltre, l'iperinsulinemia cronica può promuovere la genesi tumorale nei tessuti estrogeno-sensibili, poiché essa riduce la concentrazione di *Sex-Hormone-Binding Globulin* (SHBG) nel sangue ed aumenta la biodisponibilità di estrogeni (10).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica indicano che il rischio di tumore dell'endometrio nelle donne obese e fortemente obese è 5 volte superiore rispetto alle donne con un peso normale per la loro fascia di età ed inoltre, che l'obesità nelle donne è responsabile di circa il 40% dei tumori dell'endometrio.

### ***Attività fisica***

Gli studi fino ad ora pubblicati evidenziano che il bilancio dell'energia, ossia le calorie introdotte attraverso l'alimentazione, abbiano un ruolo critico nell'eziologia di questo tumore (10). Non è del tutto evidente invece se l'attività fisica, fattore chiave nella regolazione del bilancio dell'energia, costituisca un fattore di rischio per questo tumore.

Nel 2007 sono stati pubblicati 2 studi di meta-analisi (11,12) ed un grande ed esaustivo rapporto sull'argomento (7). Lo studio di Cust et al. (2007) (11) ha analizzato i dati di 18 lavori pubblicati nel periodo 1993-2005. Gli Autori hanno osservato che 14 su 18 studi hanno mostrato un convincente o possibile effetto protettivo dell'attività fisica sul rischio di tumore dell'endometrio, con una riduzione del rischio di circa il 30%. Tuttavia, gli Autori hanno sottolineato come la forza di questo effetto protettivo fosse convincente in 7 studi, mentre negli altri 7 fosse solo possibile. Lo studio di Voskuil et al. (2007) (12) ha analizzato i dati di 20 lavori pubblicati nel periodo 1969-2002. Gli Autori hanno calcolato una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio (OR=0,77; 95% CI: 0,70-0,85) nelle donne che svolgono una elevata attività fisica (attività fisica durante il tempo libero e/o attività fisica durante il lavoro) rispetto alle donne con bassa attività fisica o attività lavorativa sedentaria. Inoltre, questa associazione inversa rimaneva anche dopo l'aggiustamento per BMI e stato menopausale. Nel rapporto dell'WCRF/AICR (2007) (7), gli Autori hanno analizzato i dati, pubblicati nel periodo 1993-2006, provenienti da 4 studi di coorte e da 9 caso-controllo, relativi all'attività fisica. Essi hanno trovato che le donne che svolgono attività fisica lavorativa vigorosa in confronto

ad una attività bassa o sedentaria hanno una significativa riduzione del rischio di tumore dell'endometrio, soprattutto tra gli studi di coorte, con valori di RR compresi tra 0,49 e 0,76; viceversa, meno evidente è la riduzione del rischio tra gli studi caso-controllo, dove solo 3 studi su 8 hanno riportato una significativa riduzione di rischio (RR compresi tra 0,41 e 0,67). Per quanto riguarda l'attività fisica durante il tempo libero, su 4 studi di coorte esaminati, gli Autori hanno trovato che le donne che svolgono attività fisica vigorosa in confronto ad una attività bassa o sedentaria hanno una significativa riduzione del rischio di tumore dell'endometrio in 2 studi (RR: 0,10 e 0,54), in 1 studio una riduzione *borderline* (RR=0,71; 95% CI: 0,34-1,32) ed in 1 studio nessuna riduzione (RR=1,05; 95% CI: 0,83-1,32). Per contro, tra i 9 studi caso-controllo gli Autori hanno trovato una significativa riduzione del rischio in 4 studi (RR compresi tra 0,60 e 0,77) e negli altri 5 una riduzione *borderline* del rischio (RR compresi tra 0,53 e 0,83; i limiti di confidenza superiori comprendevano l'unità).

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi (13), che ha valutato solamente i dati di 9 studi di coorte sull'attività fisica durante il tempo libero e 5 studi di coorte sull'attività fisica durante il lavoro, pubblicati nel periodo 1999-2009. Gli Autori hanno trovato una significativa diminuzione del rischio di tumore dell'endometrio (rischio *pool* aggiustato per i principali confondenti) RR=0,73 (95% CI: 0,58-0,93) nelle donne che svolgono una vigorosa attività fisica durante il tempo libero in confronto ad una attività bassa o sedentaria. Allo stesso modo, una riduzione significativa del rischio (RR=0,75 95% CI: 0,68-0,83) è stata trovata anche nelle donne che praticano una vigorosa attività fisica durante il lavoro in confronto ad una attività bassa o sedentaria.

Diverse sono le ipotesi sul ruolo dell'attività fisica nella riduzione del rischio di tumore dell'endometrio:

- riduce i livelli sierici di Estradiolo;
- aumenta i livelli di SHBG;
- influenza i livelli di IGF-I.

Inoltre, l'attività fisica permetterebbe di mantenere sotto controllo il peso corporeo e, di conseguenza, i tessuti adiposi, che nelle donne in post-menopausa sono la principale fonte di estrogeni (processo di aromatizzazione dei precursori degli androgeni). Di conseguenza, le donne che mantengono un corretto peso corporeo tendono ad avere bassi livelli circolanti di estrogeni (10).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica suggeriscono che l'attività fisica è un importante fattore di prevenzione dei tumori dell'endometrio e che è associata con una riduzione del rischio di circa il 20-40%.

### ***Contraccettivi orali***

Molti studi scientifici hanno analizzato il rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali combinati (COC) (14). In una recente revisione della letteratura (13 studi caso-controllo e 3 di coorte), Mueck et al. (2010) (15) hanno osservato un effetto protettivo sul rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che avevano utilizzato COC rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso, con valori di rischio (OR) compresi tra 0,1 e 0,6 e con un valore medio di riduzione del rischio di circa il 50% (15). Allo stesso modo, gli Autori hanno osservato una riduzione del rischio con la durata, con valori di OR per  $\geq 3$  anni verso  $< 1$  anno compresi tra 0,3 e 0,5. Inoltre, l'effetto protettivo rimaneva anche dopo 20 anni dalla cessazione (OR=0,5).

L'effetto di rischio congiunto con altri possibili fattori di rischio per il tumore dell'endometrio è stato analizzato in diversi lavori (14). In generale, alcuni studi non hanno trovato una riduzione di rischio nelle donne obese utilizzatrici di COC, mentre altri hanno trovato una riduzione di rischio a prescindere dal peso o dal BMI. Altri studi hanno trovato che la riduzione del rischio con l'uso di COC era più elevata tra le donne con elevata parità ( $> 5$  figli), mentre altri non evidenziavano questo effetto (14).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio di circa il 50% nelle donne che hanno utilizzato COC rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso ed inoltre, che l'effetto protettivo rimane per più di 20 anni dopo la cessazione.

### ***Terapia sostitutiva in menopausa (HRT)***

Molti studi pubblicati fino ad ora hanno messo in evidenza come la terapia con estrogeni senza l'aggiunta di progestinici (ERT), uno dei primi trattamenti introdotti per attenuare i sintomi della menopausa e migliorare la qualità della vita delle donne, aumenti il rischio di tumore dell'endometrio (16). Per neutralizzare questi effetti, molte donne in post-menopausa, che non avevano subito l'isterectomia, sono state trattate con una terapia combinata contenente progestinici

ed estrogeni (HRT). Evidenze epidemiologiche hanno suggerito che l'uso di questa terapia (HRT) attenuava e talvolta diminuiva il rischio di tumore dell'endometrio. Tuttavia, i risultati degli studi pubblicati erano incerti e la maggior parte erano stati condotti negli USA, dove la composizione di HRT era spesso diversa da quella usata in altri Paesi (16). Inoltre, il Tibolone, uno steroide sintetico con proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche, che è stato prescritto per la terapia HRT in molti Paesi, è stato associato ad un aumento di rischio di tumore dell'endometrio (17,18).

Recentemente, è stato pubblicato un ampio studio (19), che ha valutato l'uso di HRT contenente estrogeni da soli, l'uso della combinazione estrogeni-progestinici e l'uso di Tibolone. Lo studio era stato condotto nel Regno Unito ed includeva 716.738 donne in post-menopausa non affette da tumore e non precedentemente isterectomizzate, che erano state reclutate da *Million Women Study* negli anni 1996-2001. Queste donne sono state seguite fino al dicembre 2002, con un *follow-up* mediano di 3-4 anni, durante il quale si sono verificati 1.320 casi incidenti di tumore dell'endometrio. Gli Autori hanno trovato che in confronto alle donne che non avevano fatto uso di HRT, il rischio di tumore dell'endometrio era ridotto in quelle che avevano usato una terapia combinata continua (RR: 0,71; 95% CI: 0,56-0,90), era aumentato in quelle che avevano usato Tibolone (RR=1,79; 95% CI: 1,43-2,25) o solo estrogeni (RR=1,45; 95% CI: 1,02-2,06), mentre nessuna significativa differenza era osservata con l'assunzione di una terapia combinata ciclica (RR=1,05; 95% CI: 0,91-1,22). Inoltre, gli Autori avevano osservato che l'effetto della HRT variava con il tipo di composizione di questa e che dipendeva dal BMI delle donne.

In teoria, il Tibolone non dovrebbe avere azione sull'endometrio. I trattamenti anche prolungati con questo farmaco dovrebbero mantenere ipotrofia/atrofia endometriale, ma non tutti i dati riportati in letteratura sono concordi.

Tra le donne non in sovrappeso (BMI < 25%), l'uso di Tibolone, HRT con estrogeni esclusivi e con terapia combinata ciclica aumentavano significativamente l'incidenza di tumore dell'endometrio, mentre l'uso di una terapia combinata continua non conferiva alcuna protezione. Per contro, tra le donne obese (BMI > 30%), che normalmente hanno una sostanziale alta incidenza di tumore dell'endometrio, l'assunzione di terapia combinata, sia ciclica sia continua, riduceva significativamente l'incidenza di tumore dell'endometrio, mentre l'uso di Tibolone e di terapia con soli

estrogeni mostrava un piccolo aumento dell'incidenza (19). L'aumento dell'incidenza di tumore dell'endometrio, con l'aumento dell'obesità nelle donne in post-menopausa e che non hanno mai usato HRT, è ben documentato e ritenuto dipendere dalla proliferazione endometriale causata dall'Estradiolo e correlato agli ormoni endogeni. L'Estradiolo è prodotto dal tessuto adiposo; i livelli circolanti di Estradiolo aumentano all'aumentare del BMI nelle donne in post-menopausa ed il rischio di tumore dell'endometrio cresce con l'incremento della quantità di Estradiolo circolante. L'uso di terapia HRT con solo estrogeni aumenta anche l'incidenza del tumore dell'endometrio. Si ipotizza che il meccanismo di cancerogenesi dell'endometrio possa essere simile per entrambi gli estrogeni esogeni ed endogeni (16). Gli estrogeni esogeni, nel trattamento HRT con solo estrogeni, non sembrano aggiungere un ulteriore rischio alla già alta incidenza di base di tumore dell'endometrio nelle donne obese, suggerendo che il livello circolante di ormoni endogeni può, ormai, essere così alto che gli estrogeni esogeni possono solo avere un piccolo effetto addizionale. I progestinici ostacolano gli effetti proliferativi degli estrogeni sull'endometrio; alcuni Autori (16) hanno trovato che più giorni ogni mese di uso di progestinici in un regime ciclico di HRT riducono l'incidenza di tumore dell'endometrio.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica indicano che nelle donne in post-menopausa il rischio di tumore dell'endometrio era ridotto in quelle che avevano fatto uso di una terapia HRT combinata, era aumentato in quelle che avevano fatto uso di Tibolone e HRT con solo estrogeni. Inoltre, l'effetto della terapia con HRT era influenzato dal BMI delle donne.

### ***IUD (Intrauterine Device)***

I dispositivi intrauterini (IUD) sono dei comuni metodi di contraccezione reversibile usati in molti Paesi del mondo, con una stima di 106 milioni di donne che lo hanno usato. Nel mondo, è stato stimato che il 12% di donne abbia fatto uso di questo dispositivo con *range* che va dall'1,5% al 33,0%, rispettivamente tra le donne americane e cinesi (20). Pochi sono gli studi che hanno valutato l'associazione tra uso di IUD e rischio di tumore dell'endometrio.

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi (20) che ha valutato i risultati di 11 su 42 lavori scientifici, pubblicati nel periodo 1966-2007, che erano idonei per lo studio.

Gli Autori hanno trovato una diminuzione del rischio di tumore dell'endometrio (rischio *pool* aggiustato per i principali confondenti) OR=0,54 (95% CI: 0,47-0,63) nelle donne che avevano utilizzato IUD rispetto alle non utilizzatrici. Inoltre, una riduzione del rischio era osservata con l'incremento degli anni di uso (per 5 anni di uso, OR=0,88; 95% CI: 0,84-0,92), con l'aumentare degli anni dall'ultimo uso (per 5 anni di uso, OR=0,91; 95% CI: 0,86-0,95) e con l'aumentare degli anni dal primo uso (per 5 anni di uso, OR=0,89; 95% CI: 0,83-0,95).

L'esatto meccanismo dell'effetto protettivo dell'uso di IUD verso il tumore dell'endometrio non è del tutto chiaro. Tuttavia, i cambiamenti dei livelli cellulari nell'endometrio normale includono l'iperplasia semplice e complessa e la progressione a tumore. Sono stati ipotizzati due meccanismi tramite cui l'uso di IUD può alterare il rischio di tumore dell'endometrio: (a) attraverso l'influenza nella produzione di estrogeni e di progesterone, inducendo effetti extra-uterini sull'ovaio e sull'asse centrale ipotalamo-ipofisi-ovaio; (b) alterando la risposta dell'endometrio agli ormoni a causa dei cambiamenti diretti nell'ambiente dell'endometrio, che portano ad una infiammazione cronica (21).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio di circa il 10% nelle donne che hanno utilizzato IUD per 5 anni rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso.

### ***Storia riproduttiva***

E' ormai accettata l'ipotesi che l'esposizione agli estrogeni (endogeni ed esogeni) senza una concorrente esposizione ai progestinici stimola le cellule dell'endometrio alla proliferazione, aumentando la probabilità di una modificazione genetica e, di conseguenza, una trasformazione maligna. Il progesterone ha un effetto opposto, riducendo la divisione cellulare e stimolando la differenziazione, per questo potenzialmente riduce il rischio di tumore dell'endometrio. I fattori riproduttivi sono probabilmente i fattori di rischio per il tumore dell'endometrio, perché essi sono legati ai livelli di ormoni endogeni. Menarca, menopausa e gravidanza sono accompagnati da cambiamenti maggiori nei livelli di ormoni endogeni. Fin dagli anni 1980, molti studi epidemiologici (caso-controllo e di coorte) hanno mostrato un rischio aumentato di tumore dell'endometrio con la nulliparità, una precoce età al menarca, una tardiva età alla menopausa ed una storia di cicli non ovulatori.

Viceversa, molti di questi studi hanno mostrato una riduzione del rischio con un numero elevato di gravidanze (4).

Recentemente, sono stati pubblicati due grandi studi di coorte (22,23) sull'argomento. Lo studio di Karageorgi et al. (2009) ha analizzato i dati di una coorte di 121.700 infermiere americane (NHS, *Nurses Health Study*) arruolate nel 1976 e con un *follow-up* di osservazione di 28 anni, durante il quale si sono verificati 778 casi incidenti di tumore dell'endometrio. Gli Autori hanno trovato che una tardiva età al menarca diminuiva il rischio di tumore dell'endometrio ( $\geq 15$  vs  $< 12$  anni: RR=0,66; 95% CI: 0,46-0,94) e che una tardiva menopausa aumentava il rischio ( $\geq 55$  vs 45-49 anni: RR=1,53; 95% CI: 1,13-2,06). Inoltre, le donne con parità superiore a 1 avevano un rischio diminuito ( $\geq 5$  vs 0-1 figlio: RR=0,65; 95% CI: 0,43-0,98), così pure le donne che avevano avuto l'ultimo figlio in tarda età ( $\geq 40$  vs 25-29 anni: RR=0,58; 95% CI: 0,37-0,91).

L'altro ampio studio (23) ha analizzato i dati di una coorte di 302.618 donne, arruolate in 10 Paesi europei a partire dal 1992 e con un *follow-up* mediano di 8,7, durante il quale si sono verificati 1.017 casi incidenti di tumore dell'endometrio. Gli Autori hanno trovato che una tardiva età del menarca diminuiva il rischio di tumore dell'endometrio ( $\geq 15$  vs  $< 12$  anni: RR=0,72; 95% CI: 0,58-0,90) e che una tardiva menopausa aumentava in rischio ( $> 55$  vs  $\leq 50$  anni: RR=2,20; 95% CI: 1,61-3,01). Inoltre, le donne con più di un figlio avevano un rischio diminuito ( $\geq 4$  vs 1 figlio: RR=0,58; 95% CI: 0,44-0,78), così pure le donne che avevano avuto l'ultimo figlio in tarda età avevano un rischio diminuito ( $> 35$  vs  $\leq 25$  anni: RR=0,75; 95% CI: 0,55-1,03).

L'aumento di rischio associato con un precoce menarca e/o tardiva menopausa è stato attribuito alla più lunga esposizione agli estrogeni endogeni nell'arco della vita delle donne. In alternativa, la deficienza di progesterone associata con i cicli non ovulatori, che sono più comuni durante la precoce e tardiva vita riproduttiva, può anche contribuire al rischio di tumore dell'endometrio. E' anche possibile che una mestruazione precoce verso tardiva sia associata a profili ormonali differenti durante la vita adulta, quali livelli elevati di Estradiolo o livelli bassi di SHBG.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano che le donne con una tardiva età del menarca, una precoce menopausa e con 1 o più figli hanno una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio.

***Abitudini alimentari: carne, fibre, vitamine ed alcool***

Molti sono gli studi scientifici sul ruolo delle abitudini alimentari, in particolare il consumo di carne, sul rischio di tumore. Nel rapporto del WCRF/AICR (2007) (7) gli Autori, prendendo in esame molti tumori, concludevano che il consumo di carne era una “probabile” causa del tumore del colon-retto ed una “possibile” causa per i tumori del pancreas, mammella, prostata e rene. Per quanto riguarda il tumore dell’endometrio, nonostante la possibile correlazione tra cibi di derivazione animale ed aumento del rischio per la presenza di estrogeni, lo studio non era conclusivo.

Tuttavia, è stata pubblicata anche una meta-analisi (24) che ha valutato i risultati di 22 lavori scientifici (3 studi di coorte; 9 caso-controllo di popolazione e 10 caso-controllo ospedalieri), pubblicati nel periodo 1993-2006 che riguardavano il consumo di carne rossa, di pollo, di uova e di derivati del latte. Gli Autori hanno trovato una significativa associazione tra tumore dell’endometrio e consumo di carne (RR=1,26; 95% CI: 1,03-1,54 per 100 g/giorno di consumo) ed in particolare di quella rossa (RR=1,51; 95% CI: 1,19-1,93 per 100 g/giorno di consumo) e nessuna associazione significativa per consumo di carne di pollo, insaccati, prodotti del latte e uova. Inoltre, gli Autori mettevano in evidenza come questi risultati dovevano essere presi con prudenza, perché vi era un’alta e significativa eterogeneità tra gli studi esaminati.

In conclusione, i risultati di questa recente meta-analisi, pur da prendere con prudenza per una certa eterogeneità tra gli studi, indicano che le donne con alti consumi di carne, ed in particolare di carne rossa, hanno un rischio superiore rispettivamente del 39% e 48% per tumore dell’endometrio, rispetto alla categoria di consumatori più bassa.

Molti studi supportano l’evidenza di un ruolo delle fibre alimentari nella riduzione di alcuni tumori, tra questi il tumore dell’endometrio. E’ noto come le fibre alimentari possono ridurre l’esposizione agli estrogeni endogeni, aumentando la velocità del transito intestinale. In questo modo, si riduce l’assorbimento degli acidi biliari e dei metaboliti del colesterolo, il quale è esso stesso un precursore della sintesi endogena degli estrogeni. Le fibre alimentari possono anche legare gli acidi biliari e possono prevenire la deconiugazione degli steroli, che sono escreti nell’intestino, prevenendo il loro riassorbimento. Diete ricche in fibre hanno un relativo più basso indice glicemico (*glycemic load*) e queste caratteristiche sono associate con effetti favorevoli sul glucosio e sul metabolismo

dell'Insulina e sull'insulino-resistenza, che sono stati implicati nell'eziologia del tumore dell'endometrio (7).

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi (25) che ha valutato i risultati di 10 lavori scientifici (1 studio di coorte, 9 caso-controllo), pubblicati nel periodo 1993-2007.

Sulla base di 7 studi caso-controllo, gli Autori hanno trovato una significativa riduzione del rischio di tumore dell'endometrio per consumi di 5g/1.000 kcal di fibre (RR=0,82; 95% CI: 0,75-0,90), senza nessuna significativa eterogeneità tra gli studi. Allo stesso modo, una significativa riduzione del rischio è stata osservata (8 studi caso-controllo) nelle donne con alti consumi verso quelle con bassi consumi di fibre (RR=0,71; 95% CI: 0,59-0,85). Per contro, nessuna associazione significativa era stata osservata nello studio di coorte (RR=1,24; 95% CI: 0,82-1,97 per alti verso bassi consumi).

In conclusione, i dati di questa recente meta-analisi, anche se basati solo su studi caso-controllo, indicano che le donne con alti consumi di fibre verso quelle con bassi consumi hanno una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio di circa il 30%.

Gli studi epidemiologici sul ruolo degli antiossidanti verso il rischio di tumore dell'endometrio sono pochi, con una forte eterogeneità tra loro e spesso con risultati contrastanti. Tuttavia, ci sono molte evidenze sperimentali che mostrano l'impatto degli antiossidanti contenuti nei cibi (carotenoidi, vitamina C e vitamina E) nella riduzione dello *stress* ossidativo a livello cellulare, influenzando così i processi di cancerogenesi. Nel rapporto del WCRF/AICR (2007) (7) sono stati analizzati diversi lavori scientifici pubblicati attraverso studi di meta-analisi per saggiare l'associazione tra rischio di tumore dell'endometrio e consumo di carotenoidi, vitamina C e vitamina E contenuti nei cibi. Gli Autori avevano trovato una diminuzione del rischio di tumore dell'endometrio con il consumo di cibi ricchi in antiossidanti e vitamine, ma tale riduzione era "limitata e non conclusiva".

In una meta-analisi (26) che ha valutato i risultati di 13 lavori scientifici (1 studio di coorte, 12 caso-controllo), pubblicati nel periodo 1993-2007 gli Autori hanno trovato una significativa riduzione del rischio di tumore dell'endometrio per consumi di beta-Carotene: OR=0,88 (0,79-0,98) per 1.000 mcg/1.000 kcal; vitamina C: OR=0,85 (0,73-0,98) per 50 mg/1.000 kcal e vitamina E: OR=0,91 (0,84-0,99) per 5 mg/1.000 kcal. Tutti gli studi analizzati nella meta-analisi presentavano una bassa eterogeneità tra loro.

In conclusione, i risultati di questa recente meta-analisi, anche se esclusivamente basati su studi caso-controllo, suggeriscono una modesta riduzione del rischio di tumore dell'endometrio nelle donne con alti consumi di beta-Carotene, vitamina C e vitamina E (derivati da diversi alimenti). Comunque, gli Autori hanno stimato che la riduzione del rischio di tumore dell'endometrio era del 12% per 1.000 mcg/1.000 kcal di beta-Carotene, del 15% per 50 mg/1.000 kcal di vitamina C e del 9% per 5 mg/1.000 kcal di vitamina E.

La maggior parte degli studi pubblicati sull'associazione tra rischio di tumore dell'endometrio e consumo di bevande alcoliche non ha mostrato alcun aumento di rischio. Tuttavia, alcuni studi hanno trovato una riduzione del rischio per alti consumi di alcool nelle donne in post-menopausa.

Recentemente, è stata pubblicata un'altra meta-analisi (27) che ha valutato i risultati di 27 lavori scientifici (7 studi di coorte e 20 caso-controllo), pubblicati nel periodo 1989-2010. Gli Autori hanno messo in evidenza che il consumo di alcool non era associato con il rischio di tumore dell'endometrio. In particolare, in confronto ai mai/occasionalmente bevitori, il rischio (OR) calcolato per i bevitori era 0,90 (0,80-1,01) per gli studi caso-controllo, 1,01 (0,90-1,14) per quelli di coorte e 0,95 (0,88-1,03) se considerati insieme.

In conclusione, i dati di questa recente meta-analisi, suggeriscono che non c'è associazione tra rischio di tumore dell'endometrio e consumo di alcool.

Anche se i fattori di rischio per il carcinoma endometriale sono ben conosciuti e condivisi, va precisato che quasi il 50% dei carcinomi endometriali non riconosce fattori di rischio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer; 2010*; <http://globocan.iarc.fr>
2. AIRT Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiologia & Prevenzione. Anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 (supplemento n. 1)*; <http://www.registri-tumori.it>

3. AIRT Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidemiologia & Prevenzione*. Anno 34 (5-6) settembre-dicembre 2010 (supplemento n. 2); <http://www.registri-tumori.it>
4. Cook SL, Weiss NS et al. Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*, edited by Schottenfeld D and Fraumeni JF, Jr. - 3<sup>rd</sup> ed. 2006: 1027-43
5. Austin DF, Roe KM. The decreasing incidence of endometrial cancer: public health implications. *Am J Public Health* 1982 Jan; 72(1):65-8
6. Bray F, Dos Santos Silva I et al. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 May; 14(5):1132-42
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AIRC 2007
8. Renehan AG, Tyson M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 Feb 16; 371(9612):569-78
9. Crosbie EJ, Zwahlen M et al. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Dec; 19(12):3119-30
10. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-91
11. Cust AE, Armstrong BK et al. Physical activity and endometrial cancer risk: a review of the current evidence, biologic mechanisms and the quality of physical activity assessment methods. *Cancer Causes Control* 2007 Apr; 18(3):243-58
12. Voskuil DW, Monninkhof EM et al; Task Force Physical Activity and Cancer. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Apr; 16(4):639-48
13. Moore SC, Gierach GL et al. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010 Sep 28; 103(7):933-8
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 91. Lyon: IARC 2006
15. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010 Sep 23; 17(4):R263-71
16. IARC. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Hormones, vol. 72. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999

17. Yazigi R, Sahid S et al. Carcinoma of the endometrium in patients treated with tibolone. *Gynecol Oncol* 2004; 93:568-70
18. de Vries CS, Bromley SE et al. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK. *Drug Safety* 2005; 28:241-49
19. Beral V, Bull D, Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005 Apr 30-May 6; 365(9470):1543-51
20. Beining RM, Dennis LK et al. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008 Jun; 18(6):492-9
21. Castellsague X, Thompson WD, Dubrow R. Intra-uterine contraception and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1993; 54:911-6
22. Karageorgi S, Hankinson SE et al. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010 Jan 1; 126(1):208-16
23. Dossus L, Allen N et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010 Jul 15; 127(2):442-51
24. Bandera EV, Kushi LH et al. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2007 Nov; 18(9):967-88
25. Bandera EV, Kushi LH et al. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2007 Dec; 86(6):1730-7
26. Bandera EV, Gifkins DM et al. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009 Jul; 20(5):699-711
27. Turati F, Gallus S et al. Alcohol and endometrial cancer risk: a case-control study and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010 Aug; 21(8):1285-96

## 2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

- 2.1 Adenocarcinoma endometrioide
- 2.2 Adenocarcinoma sieroso
- 2.3 Adenocarcinoma a cellule chiare
- 2.4 *Pool* dei carcinomi scarsamente differenziati
- 2.5 Altri rari tipi di adenocarcinoma
- 2.6 Carcinoma indifferenziato
- 2.7 Immunoistochimica

L'inizio di una moderna visione del cancro dell'endometrio risale agli anni '70 e '80 del secolo scorso. Da allora, sono stati descritti e classificati tipi e sottotipi istologici, sono stati proposti schemi di *grading* (1,2), sono stati integrati nella stadiazione dati anatomopatologici (3) e, infine, sono state applicate ai metodi convenzionali le nuove tecnologie sia per la cura delle pazienti sia per la ricerca (4).

Un problema generale in oncologia è rappresentato dalla necessità di razionalizzare la mole di risultati, che provengono da studi eterogenei per casistica e tecnologie impiegate, al fine di ottimizzare la gestione clinica.

Nel 1983, Bokhman (5), sulla base di uno studio prospettico clinico-patologico, formulò l'ipotesi dell'esistenza di due tipi di carcinoma endometriale con diversa patogenesi, uno legato ai fattori di rischio tradizionali per tale carcinoma ed un secondo totalmente indipendente. Carcinomi istologicamente bene o moderatamente differenziati sono tipici del primo gruppo; sono diagnosticati in stadi più frequentemente iniziali e sono associati ad una prognosi più favorevole. Il secondo gruppo include i carcinomi scarsamente differenziati con evoluzione più rapida e sfavorevole.

Vari studi (6-8) hanno cercato l'integrazione dei tipi istologici nel cosiddetto modello dualistico (tipo I e tipo II), che è stato accolto favorevolmente dai clinici, in quanto facilita un razionale approccio clinico ed è stato suffragato dagli studi molecolari di patogenesi. Una piccola quota di carcinomi, infine, origina in donne con la sindrome del cancro del colon non polipoide (sindrome di Lynch) (9); gli studi di tale *subset* di carcinomi, quasi esclusivamente di tipo I, ha permesso di far luce su alcuni aspetti della patogenesi non solo

dei carcinomi ereditari, ma anche dei carcinomi sporadici, che rappresentano la stragrande maggioranza dei casi.

## 2.1 Adenocarcinoma endometrioido

L'adenocarcinoma endometrioido è il prototipo del carcinoma di tipo I e rappresenta l'80-85% dei carcinomi endometriali. In molti casi è dimostrabile un *background* iperestrogenico, la presenza di fattori di rischio, quali obesità, anovulazione cronica e nulliparità, pregressa terapia estrogenica e l'associazione con iperplasia dell'endometrio.

In altri casi, tuttavia, sia questo *background* sia questa associazione sono assenti.

L'adenocarcinoma endometrioido è generalmente puro, in rari casi, tuttavia, può essere associato alla presenza di un carcinoma non endometrioido e la proporzione delle componenti influenza la diffusione della malattia e la prognosi. Per definizione, la componente di carcinoma non endometrioido deve rappresentare almeno il 10%, perché un carcinoma sia definito come misto.

I tipici adenocarcinomi endometrioidi sono costituiti da ghiandole che, nelle forme meglio differenziate, assomigliano alle ghiandole dell'endometrio proliferativo; la complessità architettonica varia da ghiandole tubulari semplici a ghiandole più complesse, confluenti o cribriformi. Le cellule tumorali sono generalmente uniformi, hanno forma cilindrica e nuclei ovalari. In rari casi, le cellule presentano evidenti ciglia verso il lume e viene utilizzato il termine di adenocarcinoma con cellule ciliate, quando il fenomeno è prominente. Negli adenocarcinomi meno differenziati, l'epitelio neoplastico può assumere aspetti simil-transizionali e addirittura solidi, con riduzione o quasi scomparsa dei lumi ghiandolari. In generale, l'atipia nucleare è di grado basso o moderato, raramente elevato; i nucleoli sono raramente prominenti.

L'adenocarcinoma endometrioido può presentare una serie di aspetti morfologici che sono considerati espressione della potenzialità dell'epitelio mulleriano (10). Tali aspetti possono essere focali o diffusi e, quando significativi, determinano una variante istologica (Tabella 1). Più rari sono fenomeni di superficie, quali le cosiddette placche di metaplasia squamosa, colonne di cellule con ampio citoplasma chiaro e micropapille, aree solide di cellule fuse e talora "sarcomatoidi" ed a cellule chiare. Lo stroma endometriale residuo

può contenere caratteristici istiociti schiumosi, molto raramente si trovano corpi psammomatosi ed ancor più raramente elementi metaplastici eterologhi istologicamente benigni, quali osteoide. Un caratteristico vallo linfocitario ed un prominente infiltrato linfocitario intraepiteliale in assenza di endometrite e necrosi, è stato descritto in carcinomi associati alla sindrome di Lynch.

**Tabella 1 Adenocarcinoma endometriode**

<b>Tipico</b>
<b>Con papille</b> Villoghiandolare Con piccole papille non villose
<b>Con fenomeni di neometaplasia</b> Differenziazione squamosa Trasformazione secretoria Metaplasia mucinosa Metaplasia microghiandolare Differenziazione a cellule chiare Metaplasia sinciziale e microghiandolare di superficie Differenziazione cigliata Differenziazione ossifilica
<b>Con architettura insolita</b> A cellule fusate (sarcomatoide) Sertoliforme Altro
<b>Con stroma anomalo</b> Stroma ialinizzato Presenza di osteoide
<b>Associato a carcinoma indifferenziato o dedifferenziato</b>
<b>Altro</b>

### **Varianti di adenocarcinoma endometrioido**

#### ***Adenocarcinoma endometrioido con differenziazione squamosa***

La differenziazione squamosa è oltremodo frequente e riferita in circa il 25%-50% degli adenocarcinomi endometrioidi.

In genere, nelle forme ben differenziate si presenta come morule di metaplasia immatura, talora con necrosi centrale e spesso confluenti (adenoacantoma).

Nelle forme a media o scarsa differenziazione, l'epitelio squamoso è più maturo, cheratinizzante, talora con caratteri simili al carcinoma spinocellulare e talora scarsamente differenziato e simil-transizionale (carcinoma adenosquamoso). In alcuni casi, l'epitelio squamoso può costituire la componente infiltrante. Granulomi cheratinici, costituiti da squame cornee associate a granulomi da corpo estraneo, si possono trovare sulla superficie dell'ovaio o del peritoneo in casi di adenocarcinoma endometrioido con differenziazione squamosa. In assenza di ghiandole tumorali sono prognosticamente indifferenti; sono interpretati come il risultato del passaggio transtubarico di cellule squamose non più vitali e, quindi, non assimilabili a metastasi.

#### ***Adenocarcinoma secretivo ed effetto del trattamento***

Modificazioni secretive, che simulano la fase secretiva iniziale ed intermedia del ciclo endometriale, sono occasionalmente presenti in adenocarcinomi generalmente ben differenziati, ma sono raramente estese a tutta la neoplasia. La loro presenza in aree solide od adenocarcinomi scarsamente differenziati può porre problemi di diagnosi differenziale col carcinoma a cellule chiare (11).

In molti casi, le modificazioni secretive sono la conseguenza di una terapia ormonale, ma spesso tale associazione è assente.

I farmaci introdotti per la terapia conservativa delle iperplasie e dei carcinomi ben differenziati, come i progestinici, provocano tipicamente una miglior differenziazione e sono associati ad altri fenomeni, quali comparsa di papille e metaplasia squamosa e reazione deciduale (12).

Gli effetti della terapia radiante variano dalla completa scomparsa del tumore a residui di cellule eosinofile con abbondante citoplasma, nuclei anomali o bizzarri, con carioressi e picnosi e varia estensione della necrosi.

### ***Adenocarcinoma “papillifero”, villoghiandolare e con piccole papille non villose***

L'adenocarcinoma villoghiandolare rappresenta circa il 15-30% dei casi di adenocarcinoma endometriode. Le fini papille non arborizzate e con sottile asse fibrovascolare sono rivestite da un epitelio cilindrico ben differenziato endometriode e talora simil-tubarico. Questa variante può rappresentare la componente esclusiva della neoplasia oppure essere mista con una componente convenzionale. Generalmente, la componente villoghiandolare è intra-endometriale; la sua presenza nella parte infiltrante il miometrio è stata associata a presenza di invasione linfovascolare e metastasi linfonodali superiore all'adenocarcinoma endometriode convenzionale. L'importanza di riconoscere questa variante papillifera dell'adenocarcinoma endometriode consiste soprattutto nell'evitare di confonderla col carcinoma sieroso, che è frequentemente papillifero e presenta un'atipia di gran lunga superiore. Nell'adenocarcinoma con piccole papille non villose, le papille sono in realtà piccole morule di cellule eosinofile senza un asse stromale (pseudopapille), che aggettano nel lume di ghiandole ben differenziate.

### ***Adenocarcinoma mucinoso ed adenocarcinoma con crescita microghiandolare***

Cellule mucosecernenti possono essere presenti in adenocarcinomi endometrioidi, ma quando rappresentano il 90% della neoplasia l'adenocarcinoma viene definito mucinoso. In vari studi, questa quota è stata considerata anche il 50%-70%. La ghiandole neoplastiche possono essere tubulari, villoghiandolari, papillifere o cribriformi e, in genere, l'atipia è di basso grado. Metaplasia mucinosa con infiltrato infiammatorio con neutrofili è pure una componente caratteristica di adenocarcinomi con crescita microghiandolare, che simulano l'iperplasia microghiandolare della cervice per la presenza di aspetto cribriforme e secrezione intra-luminale. L'atipia cellulare, seppur di basso grado, è l'elemento distintivo più importante in confronto con la lesione cervicale. Molto rare sono specifiche varianti, includenti tumori con cellule caliciformi e cellule di tipo neuroendocrino.

Tipi di tumore esclusivamente a cellule ad anello con castone sono inesistenti nell'endometrio. Nella più recente classificazione del WHO dei carcinomi dell'endometrio, il carcinoma mucinoso non costituisce una variante del carcinoma endometriode, ma rappresenta un tipo istologico a sé, così come il carcinoma sieroso, a cellule chiare,

a cellule miste, a cellule transizionali, a piccole cellule, il carcinoma indifferenziato ed altri tipi rari di carcinoma.

### ***Altri aspetti istologici***

La presenza di tubuli e trabecole di cellule, simili ai tumori a cellule di Sertoli dell'ovaio, designata col termine di adenocarcinoma sertoliforme, rappresenta un fenomeno raro. In genere, tali aspetti sono associati all'adenocarcinoma endometrioide convenzionale. Vanno distinti dai tumori stromali endometriali con elementi simili ai cordoni sessuali ed ai tumori uterini, che simulano i tumori dei cordoni sessuali e dello stroma dell'ovaio.

Cellule epiteliali fusate possono essere ghiandolari o squamose e possono simulare una componente mesenchimale; a differenza dei tumori maligni mulleriani misti, l'atipia è di basso grado e non c'è la commistione con una componente epiteliale.

In alcuni casi coesistono formazioni tipo cordoni sessuali, ialinizzazione, osteoide e differenziazione squamosa.

Nei carcinomi scarsamente differenziati, aspetti rari includono cellule ad anello con castone, differenziazione epatoide, trofoblastica e componente a cellule giganti. Infine, un'estesa componente con cellule chiare, sia per glicogeno sia per lipidi intracitoplasmatici, sia di tipo ghiandolare sia squamoso o con cellule ossifile, può creare problemi di diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma a cellule chiare e la sua variante ossifila.

### ***Tipi di invasione***

Macroscopicamente, l'adenocarcinoma endometrioide è generalmente polipoide od esofitico; un margine arrotondato verso il miometrio è presente nei casi di carcinoma non infiltrante il miometrio ed anche in una quota di tumori che infiltrano il miometrio; chiara infiltrazione è presente nella maggior parte dei carcinomi che invadono massivamente il miometrio. Il rapporto tra la componente tumorale intra-endometriale ed infiltrante il miometrio è variabile. Ci sono tumori massivamente esofitici e tumori, in cui la quota endometriale è minima e la neoplasia intra-miometriale massiva.

All'esame microscopico, l'invasione nell'endometrio è prevalentemente di tipo espansivo, cioè è caratterizzata dalla complessità ghiandolare, rappresentata dalla confluenza e compattezza delle ghiandole neoplastiche con progressiva e marcata riduzione della componente stromale.

La reazione fibro-infiammatoria o desmoplastica può essere pure presente, ma è più caratteristica nella parte infiltrante il miometrio.

La necrosi è associata a carcinomi scarsamente differenziati di cospicue dimensioni. Per contro, la crescita nel miometrio è caratterizzata dalla separazione delle masse tumorali infiltranti i fasci miometriali ed è associata a reazione desmoplastica. In alcuni casi, la reazione infiammatoria è prominente rispetto a quella fibroblastica. Un tipo particolare di invasione, MELF (*Microcystic, Elongated and Fragmented*), è caratterizzato da ghiandole microcistiche od a parete sottile, simil-endoteliale; la disintegrazione di tali spazi lascia aree mixoidi con rare cellule tumorali.

Può essere difficile stabilire se un adenocarcinoma sia mioinvasivo oppure no, soprattutto in ragione della ben nota irregolarità della giunzione endometriale ed alla presenza di adenomiosi.

Un tipo di infiltrazione non associato a chiara reazione desmoplastica è la cosiddetta infiltrazione diffusa a singole ghiandole ben differenziate, nota col il termine “tipo adenoma maligno”.

### ***Grado istologico***

Il grado istologico, insieme alle informazioni provenienti dall'*imaging* ed alla determinazione della infiltrazione miometriale intra-operatoria, è un elemento fondamentale per decidere l'eventuale stadiazione completa; inoltre, il *grading* definitivo è tra gli elementi impiegati per decidere l'eventuale terapia post-chirurgica (13).

Per gli adenocarcinomi endometrioidi, il *grading* più usato è quello architetturale FIGO/ISGyP 1988 (3,4). Tumori con componente solida trascurabile, < 5% della neoplasia, sono definiti grado 1 e sono il gruppo di gran lunga più numeroso; quelli con componente solida tra il 5% ed il 50% sono definiti grado 2 e quelli con componente solida > 50%, grado 3.

In accordo coi suggerimenti di Zaino (4), la presenza di caratteristiche nucleari di alto grado (grado 3) nella maggior parte delle cellule tumorali in tumori architetturalmente di grado 1 o 2 fa aumentare il grado di 1.

Il *grading* va effettuato solo sulla componente ghiandolare, mentre la componente squamosa non è influente; in particolare, la componente squamosa immatura od a cellule fusate non va interpretata come aree solide per non attribuire un *grading* incongruente.

In tutti gli organi, il *grading* delle neoplasie è basato su vari fattori ed i due più importanti sono l'architettura e l'atipia cellulare.

In genere, i criteri dei *grading* sono stati scelti arbitrariamente e soffrono della difficile riproducibilità; critiche e, col tempo, rimaneggiamenti ed adattamenti sono da considerarsi naturali.

Per l'adenocarcinoma endometrioido, l'esperienza ha suggerito che il criterio con maggiore garanzia di riproducibilità fosse quello architetturale. In effetti, distinguere adenocarcinomi di grado 1 e di grado 3 è relativamente semplice, in quanto i primi sono totalmente ghiandolari ed i secondi presentano un'estesa componente solida. Difficile è distinguere i carcinomi di grado 1 da quelli di grado 2 con una scarsa componente solida, in quanto il valore limitante del 5% appare obiettivamente un'inezia. Anche il criterio dell'atipia cellulare presenta problemi; nella maggior parte degli adenocarcinomi endometrioidi, l'atipia citologica è di basso o medio grado ed è difficile suddividere tali tumori in due rigidi gruppi; solo l'atipia di grado elevato, seppure anch'essa penalizzata da una certa difficoltà interpretativa, appare quella più agevolmente utilizzabile per isolare almeno un gruppo omogeneo di tumori, quello con atipia di alto grado. Per ovviare a tali inconvenienti, sono stati proposti altri sistemi di *grading*.

Alcuni Autori hanno riscontrato come una componente di tumore di grado 3 in tumori di grado 1 o 2 pari al 25% fosse prognosticamente equivalente alla presenza di una quota del 50% o superiore. Altri hanno proposto sistemi binari (basso grado ed alto grado), nei quali l'alto grado è stato definito dalla presenza di almeno 20% di tumore solido non squamoso oppure di almeno due fattori, tra cui più del 50% di crescita solida, di tipo sia squamoso sia non squamoso, necrosi e, per tumori infiltranti il miometrio, crescita infiltrativa. L'invasione vascolare e la presenza di infiltrato linfocitario peritumorale non hanno mostrato sufficiente potenza per essere inclusi in un sistema di *grading*.

### ***Biopsia e pezzo operatorio***

Per gli adenocarcinomi endometrioidi ben differenziati riscontrati su materiale biotico, il problema più importante riguarda la previsione della mioinvasione, che si basa sui soli due criteri disponibili: l'atipia architetturale, che si valuta sulla complessità architetturale delle ghiandole, cioè il grado di confluenza e di complessità intra-ghiandolare, o sulla presenza di proliferazione papillifera atipica, e l'atipia citologica (14). Non va dimenticato come l'efficacia della applicazione di tali criteri dipenda innanzitutto

dall'adeguatezza del materiale bioptico; ovviamente, materiali superficiali, frammentati o scarsi non possono consentire risultati ottimali.

Per questo, la biopsia, utilizzando metodi poco invasivi oggi diffusissimi, è assimilabile più ad un test di *screening* che non ad un mezzo diagnostico e non è necessariamente perfetta. Il grado del tumore superficiale può essere differente da quello infiltrante il miometrio e da quello delle metastasi. Per contro, il carcinoma mioinvasivo non è associato alla presenza di adenocarcinoma nell'endometrio; occasionalmente, lesioni interpretabili correttamente come iperplasie, non invasive secondo i criteri in uso, sono associate a carcinoma mioinvasivo. Un ulteriore curioso fenomeno è rappresentato dalla maturazione, cioè della riduzione del grado istologico nella componente infiltrante il miometrio e soprattutto nelle metastasi.

### ***Il segmento uterino inferiore***

Una quota assimilabile al 5% degli adenocarcinomi endometrioidi è localizzato alla porzione cervico-istmica; tale quota sale al 18% nelle donne d'età < 50 anni ed è una delle manifestazioni del carcinoma endometriale nella sindrome di Lynch (15,16). Globalmente, tali tumori sono preferenzialmente endometrioidi, mediamente o scarsamente differenziati, infiltranti e frequentemente di stadio II o più avanzato. Un problema irrisolto è se l'infiltrazione miometriale vada misurata nel corpo, ove spesso la neoplasia è poco o non infiltrante, o nel segmento inferiore e se la distanza minima verso i tessuti para-uterini sani possa avere qualche significato, seppur diverso rispetto alla distanza verso il perimetrio.

## **2.2 Adenocarcinoma sieroso**

L'adenocarcinoma sieroso rappresenta il prototipo dell'adenocarcinoma non endometriode.

E' raro, circa il 5-10% dei carcinomi dell'endometrio, e va sospettato in donne in fascia di età di 10 anni superiore a quella dell'adenocarcinoma endometriode o con anamnesi positiva per irradiazione pelvica, terapia prolungata con Tamoxifene e cancro della mammella.

L'adenocarcinoma sieroso è più spesso costituito da piccole papille ipercellulate, rivestite da epitelio pluristratificato con esfoliazione

cellulare, ma può presentare architettura solida con fessure nello spessore dell'epitelio (*slit-like glandular spaces*) e tubulare, quest'ultima più frequentemente nella parte infiltrante il miometrio. L'atipia è di grado superiore a quella riscontrabile nei carcinomi endometrioidi; pleiomorfismo cellulare, ipercromasia nucleare ed elevata attività mitotica sono chiaramente evidenti e prominenti sono i nucleoli.

L'adenocarcinoma sieroso è frequentemente infiltrante il miometrio ed associato ad invasione vascolare. Frequentemente, sino al 75% dei casi, si presenta allo stadio III o IV, con metastasi ai linfonodi pelvici e para-aortici e pertanto viene studiato alla stessa stregua del carcinoma sieroso dell'ovaio. In rari casi, è associato al carcinoma sieroso della tuba, dell'ovaio e del peritoneo in varia combinazione; pragmaticamente, ma senza una specifica dimostrazione, si considera la sede primitiva quella dominante; tuttavia, la sua individuazione non riveste grande importanza clinica.

Raramente, l'adenocarcinoma sieroso è limitato all'endometrio o ad un polipo endometriale; un fenomeno tipico è la presenza di carcinoma in un polipo dove l'atipia delle ghiandole neoplastiche contrasta con le altre ghiandole inattive. Nei casi in cui il carcinoma è limitato alle ghiandole, si parla di "carcinoma endometriale intraepiteliale o *in situ*" o "carcinoma sieroso di superficie". A differenza dell'iperplasia atipica o degli adenocarcinomi *in situ* di altre sedi, questo tipo di carcinoma *in situ* può essere associato a localizzazioni extra-uterine e decorso aggressivo, probabilmente in ragione della disseminazione trans-tubarica e, pertanto, anch'esso viene studiato chirurgicamente alla stessa stregua dei carcinomi sierosi dell'ovaio.

### 2.3 Adenocarcinoma a cellule chiare

L'adenocarcinoma a cellule chiare è un tipo di carcinoma considerato tra i non endometrioidi, ma è molto più raro dell'adenocarcinoma sieroso, circa l'1% dei carcinomi dell'endometrio. Appare come un gruppo eterogeneo, in quanto alcuni carcinomi hanno caratteristiche considerate tipiche ed altri, che rappresentano sino ai due terzi dei carcinomi a cellule chiare, presentano caratteristiche analoghe ai carcinomi sierosi.

Il carcinoma a cellule chiare tipico, per definizione, ha gli stessi caratteri istologici architetturali del carcinoma a cellule chiare di altre sedi genitali, quali papillifero, tubulo-cistico e solido; tuttavia, la forma

tubulo-cistica è molto più rara nell'endometrio. Le papille sono generalmente più filiformi e regolari rispetto a quelle dei carcinomi sierosi. Le cellule tumorali variano da poligonali, a forme a testa di chiodo sino a piatte; sono "chiare" per la presenza di glicogeno intra-citoplasmatico, che contrasta con il muco presente nei lumi. Esiste, inoltre, una variante con cellule ossifile. I nuclei sono atipici, ma spesso meno atipici, grado 2, rispetto al carcinoma sieroso.

Altre caratteristiche sono la ialinizzazione dello stroma e la presenza di infiltrato infiammatorio. Il carcinoma a cellule chiare con caratteristiche di carcinoma sieroso è caratterizzato da marcata atipia nucleare, per intensa ipercromasia, cromatina dispersa a grosse zolle, sovrapposizione dei nuclei e pleiomorfismo. Inoltre, l'architettura ed il tipo di infiltrazione miometriale sono più consoni con quella dei carcinomi sierosi e può essere presente una neoplasia intraepiteliale con caratteri di carcinoma sieroso.

## **2.4 Pool dei carcinomi scarsamente differenziati**

I carcinomi endometrioidi di grado 3, i carcinomi sierosi ed i carcinomi a cellule chiare sono considerati carcinomi di alto grado (17-19). Secondo alcuni Autori, potrebbero costituire il *pool* dei carcinomi di tipo II; tuttavia, la prognosi degli adenocarcinomi endometrioidi di grado 3 in alcuni studi è simile a quella dei carcinomi sierosi ed a cellule chiare, mentre in altri studi è migliore; la discrepanza viene spiegata sulla base di vari fattori, tra cui la disomogeneità della stadiazione, della terapia e, soprattutto, della diversità dei criteri diagnostici impiegati. In particolare, le maggiori difficoltà stanno nella interpretazione non tanto dei tipi di architettura tumorale, quanto soprattutto nella valutazione dell'atipia citologica.

Va aggiunto che adenocarcinomi scarsamente differenziati sono talora misti o hanno caratteri istologici intermedi col carcinoma sieroso od a cellule chiare, con conseguente difficile classificazione.

## **2.5 Altri rari tipi di adenocarcinoma**

Rari tipi di carcinoma dell'endometrio sono il carcinoma squamocellulare ed il carcinoma transizionale. In rari casi, adenocarcinomi endometrioidi hanno mostrato peculiari tipi

di differenziazione e per essi sono stati introdotti i termini di carcinoma epatoide, carcinoma a cellule giganti, carcinoma con differenziazione trofoblastica e *glassy cell carcinoma*.

Un rarissimo tipo di carcinoma è il carcinoma linfoepiteliale. Da questo carcinoma vanno differenziati gli adenocarcinomi endometrioidi con prominente vallo linfocitario peri-tumorale o con numerosi linfociti intraepiteliali, due aspetti che sono caratteristici di adenocarcinomi associati alla sindrome di Lynch (9).

## **2.6 Carcinoma indifferenziato**

Tumori composti da masse solide di cellule indifferenziate possono essere associati ad adenocarcinoma endometrioide o rappresentare l'unica componente documentata nel tumore.

Più rari sono i carcinomi indifferenziati a piccole cellule, simili a quelli di altri organi, che mostrano differenziazione neuroendocrina con positività a cromogranina, sinaptofisina ed altri tipici marcatori.

Un ulteriore tipo di carcinoma indifferenziato, recentemente descritto e noto come carcinoma dedifferenziato (20), è caratterizzato dall'associazione di un adenocarcinoma grado 1 o 2 e di un carcinoma indifferenziato composto da cellule uniformi, ovoidali o tondeggianti con grandi nuclei con cromatina vescicolare e nucleoli prominenti. Varianti includono stroma mixoide e cellule rabdoidi.

Questi carcinomi dedifferenziati sono tipicamente associati alla sindrome di Lynch.

## **2.7 Immunoistochimica**

Sebbene la diagnosi del tipo di carcinoma sia istologica, in casi di difficile interpretazione (Tabella 2) è consigliabile l'utilizzo dell'immunoistochimica (Tabella 3).

**Tabella 2 Sottotipi più frequenti di adenocarcinoma endometrioidi e diagnosi differenziale (DD)**

<b>Adenocarcinoma endometrioidi ben differenziato</b> DD Adenocarcinoma endocervicale Adenocarcinoma del colon metastatico
<b>Adenocarcinoma endometrioidi ben differenziato con metaplasia squamosa immatura</b> DD Iperplasia complessa con metaplasia squamosa immatura, con e senza atipia Adenomioma polipoide atipico
<b>Adenocarcinoma endometrioidi a media differenziazione con metaplasia squamosa matura</b> DD Adenocarcinoma endometrioidi scarsamente differenziato Carcinoma squamocellulare
<b>Adenocarcinoma endometrioidi con cellule fusate</b> DD Leiomiomasarcoma, carcinosarcoma
<b>Adenocarcinoma endometrioidi secretivo</b> DD Adenocarcinoma con differenziazione a cellule chiare od ossifile Carcinoma a cellule chiare
<b>Adenocarcinoma endometrioidi villoghiandolare</b> DD Carcinoma sieroso Proliferazioni iperplastiche papillifere semplici o complesse e atipiche
<b>Adenocarcinoma endometrioidi microghiandolare</b> DD Iperplasia microghiandolare della cervice

**Tabella 3 Correlazione clinico-patologica (istologica ed immunoistochimica)**

<b>Tipo 1</b>	Endometrioidi G1-2 p53-, PTEN-, p16-, ER +, PR+, Ki67 variabile
<b>(incerto)</b>	Endometrioidi G3 Cellule chiare tipico
<b>Tipo 2</b>	Sieroso Cellule chiare-sieroso p53+, PTEN+, p16+, ER e PR +/-; Ki67 alto

Gli adenocarcinomi endometrioidi, soprattutto quelli di basso e medio grado, cioè di grado 1 e 2, mostrano comunemente mutazioni dei geni *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homolog on chromosome 10*),  $\beta$ -catenina o *KRAS* ed all'indagine immunoistochimica sono tipicamente positivi a varie citocheratine, Vimentina e recettori per estrogeno e progesterone. In casi di diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma della cervice, sia di tipo endocervicale sia mucinoso, la positività per CEA e per p16, caratteristica dei carcinomi HPV correlati, è estremamente efficace per tipizzare questi ultimi (21). La metastasi di un carcinoma del colon, che può presentare una morfologia pseudoendometriode, può essere ragionevolmente esclusa con le citocheratine. In particolare, la Citocheratina 7 depone per l'endometrio, mentre la Citocheratina 20 per il colon. Ulteriore conferma può derivare dall'impiego di marcatori specifici del colon, quali il CDX2 e i MUC.

L'adenocarcinoma sieroso, a differenza dell'adenocarcinoma endometriode, è tipicamente positivo per p53, p16, PTEN, E-caderina ed IMP-3 (21,22). Inoltre, presenta un indice di proliferazione (Ki67) più elevato.

Un pannello includente recettori e p53 è utile per separare gli adenocarcinomi endometrioidi G1 e 2 dai carcinomi sierosi, ma meno efficace nel differenziare gli adenocarcinomi endometrioidi G3 dai carcinomi sierosi. Per questo specifico obiettivo, appaiono più utili p16 e PTEN. IMP-3 è stato considerato un marcatore del carcinoma sieroso, ma non aggiunge nulla in più rispetto agli altri marcatori. Peraltro, è espresso in circa il 60% dei carcinomi a cellule chiare.

Il tipico adenocarcinoma a cellule chiare, a differenza dell'adenocarcinoma endometriode, non esprime una diffusa positività per i recettori; presenta un elevato Ki-67, ma, a differenza del carcinoma sieroso, una bassa positività per p53 (22,23). Gli adenocarcinomi a cellule chiare simil-sierosi mostrano una positività immunoistochimica simile ai carcinomi sierosi con alta espressione di p53 e bassa espressione dei recettori per estrogeni. In casi di carcinoma sieroso multicentrico è utile il WT1 (*Wilms Tumor 1*), che è un marcatore tipico dei carcinomi sierosi tubo-ovarici ed è generalmente negativo nei carcinomi endometriali.

Varie strategie sono state sviluppate per l'identificazione dei soggetti con carcinoma dell'endometrio affetti dalla sindrome di Lynch a rischio per lo sviluppo del cancro del colon (9). L'indagine immunoistochimica dei 4 geni riparatori coinvolti (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) si è rivelato un test efficace nel *triage* delle pazienti

da avviare alla consulenza genetica ed alle indagini molecolari simile alla ricerca dell'instabilità del microsatellite ed ha il vantaggio di essere effettuato in un grande numero di laboratori (9).

Il carcinoma dedifferenziato è refrattario alle colorazioni disponibili e, in particolare, presenta una variabile e scarsa positività alle citocheratine ed al CEA. Va differenziato dai carcinomi indifferenziati con differenziazione neuroendocrina, di cui si dispone di marcatori specifici.

A differenza della componente endometrioidale, quella dedifferenziata è tipicamente refrattaria alle indagini immunoistochimiche per citocheratine, EMA ed antigeni muscolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: A review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:145-84
2. Clement PB, Young RH. Nonendometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2004; 11:117-42
3. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *IARC Press Lyon, 2003*
4. Zaino RJ. FIGO Staging of Endometrial Adenocarcinoma: A critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28:1-9
5. Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-7
6. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444:213-23
7. Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87
8. Kurman RJ, McConnell TG. Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2010; 456:1-12
9. Garg K, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1869-77
10. Nicolae A, Preda O et al. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* 2011; 64:97-106

11. Silva EG, Young RH. Endometrioid neoplasms with clear cells. A report of 21 cases in which the alteration is not of typical secretory type. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1203-8
12. Wheeler DT, Bristow RE et al. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:988-98
13. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010; 63:410-5
14. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma. A diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:1-22
15. Westin SN, Lacour RA et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26:5965-71
16. Orezza JP, Sioletic S et al. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009; 113:316-23
17. Cirisano FD, Robboy SJ et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-65
18. Soslow RA, Bissonnette JP et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:979-87
19. Alkushi A, Kobel M et al. High-Grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:343-50
20. Tafe LJ, Garg K et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathol* 2010; 23:781-9
21. Yemelyanova A, Ji H et al. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1504-14
22. DeLair D, Oliva E et al. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(1):36-44
23. Han G, Gilks CB et al. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:955-64

### 3.0 FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

#### 3.1 Variabili anatomo-patologiche

#### 3.2 Variabili biologiche

La maggior parte delle pazienti giunge alla diagnosi in stadio iniziale. La chirurgia rappresenta il primo e, spesso, l'unico atto terapeutico, mentre vi sono ancora molte incertezze sul trattamento adiuvante sia per quanto riguarda le indicazioni sia per quanto concerne la scelta della terapia ottimale (radioterapia, chemioterapia, singole o utilizzo sequenziale e/o concomitante) (1).

Il carcinoma endometriale comprende due varianti anatomo-cliniche: il carcinoma endometriode di tipo I, estrogeno-dipendente ed il carcinoma non-endometriode di tipo II, non estrogeno-dipendente, rappresentato dal carcinoma sieroso e dal carcinoma a cellule chiare (2,3). La patogenesi molecolare di queste forme è profondamente diversa. Le principali alterazioni molecolari del carcinoma di tipo I sono rappresentate dal silenziamento del gene *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10*) (10), da difetti dei geni di riparazione del DNA, da instabilità dei microsattelliti e da mutazioni dei geni *KRAS* e/o  $\beta$ -catenina e/o *PIK3* (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), mentre i carcinomi sierosi spesso presentano mutazioni del gene *p53*, inattivazione del gene *p16*, bassa espressione di E-caderina ed iperespressione di HER-2. Il profilo immunofenotipico e molecolare del carcinoma a cellule chiare non è ancora ben definito, anche se dati recenti sembrano evidenziare l'importanza della mutazione del gene *ARID1A* (4).

Lo stadio FIGO, il grado di differenziazione, la profondità di invasione miometriale, l'invasione degli spazi linfovaskolari (LVSI), l'interessamento cervicale e lo stato linfonodale sono le più comuni variabili prognostiche per il carcinoma di tipo I.

Lo stadio influenza significativamente la sopravvivenza anche nei carcinomi di tipo II. Tuttavia, non è chiaro se altre variabili patologiche correlate con la prognosi nei tumori endometrioidi abbiano la stessa rilevanza anche per i carcinomi non endometrioidi. Vi sono dati ancora limitati ed incerti sul possibile significato prognostico delle alterazioni molecolari sopradescritte.

### 3.1 Variabili anatomo-patologiche

#### *Istotipo*

Il carcinoma endometriode, che rappresenta l'85% dei casi, insorge su una iperplasia atipica dell'endometrio e ha generalmente un decorso clinico poco aggressivo ed una buona prognosi.

I carcinomi non endometrioidi, che possono insorgere su un endometrio atrofico, colpiscono donne in età più avanzata, hanno un'aggressività biologica maggiore ed una prognosi sfavorevole.

Le pazienti con carcinoma sieroso recidivano più frequentemente nel peritoneo ed a distanza rispetto a quelle con carcinoma endometriode. Il carcinoma a cellule chiare ha una tendenza meno spiccata del carcinoma sieroso a ricadere in sede extrapelvica.

Secondo i dati dell'*Annual Report* n. 26 FIGO, la sopravvivenza a 5 anni è 83,2% per il carcinoma endometriode, 52,6% per il carcinoma sieroso e 62,5% per il carcinoma a cellule chiare (5).

#### *Stadio*

Lo stadio è la variabile prognostica più importante. Secondo l'*Annual Report* n. 26, che ha utilizzato la stadiazione FIGO 1988 (vedi cap. 6.0, Tabella 1 - Endometrio), la sopravvivenza a 5 anni per le pazienti trattate chirurgicamente era 90,8% per lo stadio IA, 91,1% per lo stadio IB, 85,4% per lo stadio IC, 83,3% per lo stadio IIA, 74,2% per lo stadio IIB, 66,2% per lo stadio IIIA, 49,9% per lo stadio IIIB, 57,3% per lo stadio IIIC, 25,5% per lo stadio IVA e 20,1% per lo stadio IVB (5).

La definizione dello stadio tiene conto anche della profondità di invasione miometriale, dell'interessamento cervicale, dell'eventuale diffusione della malattia alle tube e/o ovaie e dello stato linfonodale. In pazienti con malattia confinata al corpo dell'utero, la profondità di invasione miometriale correla significativamente con il rischio di diffusione linfonodale e con la prognosi, almeno nelle pazienti con carcinoma endometriode. La rilevanza prognostica di questa variabile nel carcinoma sieroso è più controversa. Sebbene il carcinoma sieroso presenti spesso invasione miometriale profonda, LVSI e interessamento linfonodale, questo istotipo può essere aggressivo anche in assenza di questi fattori patologici di rischio (6). Una stadiazione chirurgica intensiva ha infatti dimostrato diffusione a distanza di malattia anche in donne con carcinoma sieroso confinato ad un polipo od infiltrante superficialmente il miometrio.

Nel 2009, è stata rivista la stadiazione FIGO per il carcinoma endometriale (vedi cap. 6, Tabella 3 - Endometrio) (7). I tumori limitati all'endometrio o con invasione miometriale < 50% sono stati riuniti nella stessa categoria (IA). L'interessamento ghiandolare endocervicale, da solo, deve essere considerato come stadio I. Lo stadio IIC viene suddiviso in IIC1 o IIC2 a seconda che vi sia una positività dei linfonodi pelvici, ovvero dei linfonodi lombo-aortici con o senza coinvolgimento dei linfonodi pelvici. La sopravvivenza è migliore nello stadio IIC1 rispetto allo stadio IIC2. Ad esempio, Fujimoto et al. (8), che hanno analizzato 63 donne in stadio IIC (FIGO 1988) sottoposte a chemioterapia adiuvante con regimi di combinazione a base di platino, hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 43,5% e 82,4%, rispettivamente, a seconda che fossero presenti o assenti metastasi lombo-aortiche ( $p=0,039$ ). Watari et al. (9) hanno riportato una sopravvivenza complessiva a 5 anni del 79,6% in 555 donne con linfonodi positivi sottoposte a chemioterapia adiuvante. La sopravvivenza era dell'86,4% nelle pazienti con linfonodi lombo-aortici negativi, del 60,4% in quelle con un gruppo lombo-aortico positivo e del 20,0% in quelle con due o più gruppi lombo-aortici positivi.

La citologia peritoneale positiva nella maggior parte degli studi non è un fattore prognostico indipendente per il carcinoma endometriale apparentemente confinato al corpo dell'utero. L'impiego dell'isteroscopia pre-operatoria aumenta il riscontro di citologia peritoneale positiva all'intervento chirurgico, ma non si associa ad una peggiore prognosi (10).

Nella classificazione FIGO 2009, la citologia peritoneale positiva deve essere riportata separatamente, ma non modifica lo stadio (7).

### ***Grado istologico***

Nel carcinoma endometrioide la sopravvivenza, a parità di stadio, è strettamente dipendente dal grado di differenziazione. I tumori di grado 1 (G1) hanno un *pattern* di crescita solido non squamoso o non morulare  $\leq 5\%$ . Nei tumori di grado 2 (G2) e grado 3 (G3) questo *pattern* è compreso tra 6% e 50% ed è  $> 50\%$ , rispettivamente. La presenza di atipie nucleari inappropriate per il grado architetturale aumenta di 1 il grado di un tumore G1 o G2.

Secondo l'*Annual Report* n. 26, la sopravvivenza a 5 anni nello stadio IC varia dal 90,6% nei tumori G1, all'86,3% nei G2 ed al 74,9% nei G3(5). Nello stadio IIB la sopravvivenza a 5 anni è dell'81,2% nei G1, del 76,9% nei G2 e del 64,9% nei G3. Nello stadio IIC,

la sopravvivenza a 5 anni è del 66,8% nei G1, del 61,0% nei G2 e del 51,4% nei G3. Per i tumori di tipo II, non è applicabile la definizione del grado di differenziazione secondo i criteri precedentemente riportati per il carcinoma endometrioidale. Tali neoplasie sono considerate ad alto grado.

### ***LVSI***

Secondo molti lavori, la presenza di LVSI, che non viene presa in considerazione nella stadiazione FIGO, è un fattore predittivo del rischio di diffusione linfonodale e a distanza e di cattiva prognosi, almeno nel carcinoma endometrioidale (11). Recenti lavori hanno descritto un'augmentata incidenza di LVSI in donne sottoposte ad isterectomia laparoscopica per carcinoma endometrioidale (12). In realtà, in molti casi si tratta della presenza di ghiandole endometriali benigne e di tessuto stromale dentro gli spazi vascolari (pseudo-invasione vascolare), che potrebbe essere dovuta alla creazione di un sistema a pressione chiusa durante la procedura laparoscopica.

E' molto importante che il clinico sia a conoscenza di tali artefatti, considerato che l'invasione degli spazi linfovaskolari è uno dei maggiori fattori di rischio per metastasi linfonodali lombo-aortiche isolate (13). Analogamente a quanto detto per l'invasione miometriale, la rilevanza prognostica del LVSI nel carcinoma sieroso è incerta.

## **3.2 Variabili biologiche**

### ***p53***

Iperespressione e/o mutazioni di p53 sono state evidenziate nel 7-43% dei casi di carcinoma endometriale e sono state associate con lo stadio avanzato, il grado G3, l'istologia non endometrioidale e l'interessamento linfonodale (14-17). Molti lavori hanno dimostrato che le alterazioni di p53 hanno un significato prognostico sfavorevole indipendente.

### ***PTEN - PIK3 - mTOR***

Alterazioni della via di traduzione del segnale PTEN-PIK3-mTOR sono molto comuni nel carcinoma endometrioidale. Tali alterazioni sono principalmente dovute a inattivazione di *PTEN* o a mutazione del gene *PIK3CA*, che codifica per la sub-unità catalitica p110 di PIK3, e, raramente, ad iperespressione di *mTOR* (14,16). L'inattivazione

di *PTEN* può essere causata da mutazione (32-83% dei casi), perdita di eterozigosi (40%) o ipermetilazione del promotore (20%). Mutazioni di *PIK3CA* sono osservate nel 24-36% dei casi e possono coinvolgere sia l'esone 9 sia l'esone 20. Iperespressione di *mTOR* è presente in meno del 10% dei casi.

Alcuni lavori riportano che le mutazioni di *PTEN* si associano a caratteristiche clinico-patologiche e molecolari favorevoli (stadio iniziale e bassa percentuale di alterazioni di p53) ed a lunga sopravvivenza. Altri lavori sembrano suggerire che la perdita di funzione di *PTEN* non ha rilevanza prognostica nelle pazienti con malattia in stadio iniziale, mentre si associa ad un comportamento clinico meno aggressivo in quelle con malattia avanzata o recidivante (16).

Secondo alcuni Autori, lo stato mutazionale del gene *PIK3CA* non ha alcun impatto sulla sopravvivenza delle pazienti con carcinoma endometriode. Catus et al. (14) hanno osservato che mutazioni di *PIK3CA* sono frequenti in tutte le varianti di carcinoma endometriale, ma che la localizzazione delle mutazioni varia significativamente in funzione del tipo e del grado istologico. Mutazioni dell'esone 20 sono più frequenti nei carcinomi di alto grado profondamente infiltranti il miometrio, mentre mutazioni dell'esone 9 sono più comuni nelle neoplasie di basso grado.

L'espressione di *mTOR* non correla con lo stadio, il grado istologico, l'invasione miometriale, lo stato linfonodale e la sopravvivenza.

### ***Instabilità dei microsatelliti***

L'instabilità dei microsatelliti è presente nell'11-45% dei carcinomi endometrioidi (16,17). Vi sono dati conflittuali in letteratura sulla rilevanza prognostica di questa variabile nel carcinoma endometriode dell'endometrio. Alcuni Autori riportano che l'instabilità dei microsatelliti è predittiva di bassa sopravvivenza, altri hanno trovato che si associa a prognosi favorevole, altri ancora hanno suggerito che questa variabile non ha alcun impatto sulla sopravvivenza.

### ***β-catenina***

Mutazioni del gene della β-catenina sono presenti nel 25-47% dei carcinomi endometrioidi dell'endometrio (3,18). Alterata espressione di β-catenina è stata riscontrata anche nell'iperplasia atipica dell'endometrio, suggerendo così un suo possibile ruolo nelle fasi precoci della carcinogenesi endometriale. Saegusa et al. (18) hanno

osservato che le mutazioni di  $\beta$ -catenina sono comuni nelle neoplasie ben differenziate e prive di coinvolgimento linfonodale.

### ***KRAS***

Mutazioni di *KRAS* si riscontrano nel 10-30% dei carcinomi endometrioidi e la loro frequenza è più elevata nei tumori con instabilità dei microsattelliti (17). Le mutazioni di *KRAS* sono state associate ad interessamento linfonodale ed una sopravvivenza peggiore.

### ***HER-2***

Iperespressione ed amplificazione di *HER-2* sono state studiate in 234 campioni tissutali di carcinoma endometriale di pazienti incluse in uno studio randomizzato del GOG (*Gynecologic Oncology Group*), che ha valutato l'aggiunta del Taxolo alla combinazione Doxorubicina/Cisplatino. Sia l'iperespressione (61% vs 41%), sia l'amplificazione (21% vs 11%) erano più comuni nei carcinomi sierosi (19). Né l'iperespressione né l'amplificazione di *HER-2* correlavano con la sopravvivenza dopo correzione per trattamento e *performance status*.

### ***ARID1A***

Mutazione del gene *ARID1A* e perdita della corrispondente proteina BAF250a sono stati identificate nei carcinomi a cellule chiare e nei carcinomi endometrioidi dell'ovaio. La perdita della proteina BAF250a è frequente anche nel carcinoma endometriale e, in particolare, è stata riscontrata nel 29% dei carcinomi endometrioidi G1-G2, nel 39% dei carcinomi endometrioidi G3, nel 18% dei carcinomi sierosi e nel 26% dei carcinomi a cellule chiare (4). Non vi sono dati sulla rilevanza prognostica di questa variabile.

### ***Ploidia***

La percentuale di carcinomi endometriali aneuploidi varia dal 16% al 28% e correla significativamente con l'età avanzata alla diagnosi, l'istologia non endometrioide, l'alto grado istologico e l'interessamento linfonodale (17,20). Nella maggior parte degli studi, l'aneuploidia è un fattore prognostico sfavorevole indipendente, dopo correzione per le comuni variabili clinico-patologiche.

Ad esempio, Zaino et al. (20) hanno riportato che le pazienti con tumori aneuploidi hanno un rischio di morte 4 volte più elevato di quelle con tumori diploidi. Alcuni Autori hanno suggerito di includere

la ploidia tra i criteri per la selezione delle pazienti ad alto rischio che possono beneficiare di un trattamento adiuvante (21).

### **CA 125**

Livelli sierici elevati di CA 125 ( $> 35$  U/ml) sono presenti nell'11-34% delle pazienti con carcinoma endometriale (17,22,23). Le concentrazioni sieriche pre-operatorie dell'antigene correlano con lo stadio, l'invasione miometriale, il grado tumorale, l'invasione cervicale, la citologia peritoneale e lo stato linfonodale. Molti Autori hanno riportato che il livello sierico di CA125 è un fattore di rischio indipendente dalla presenza di metastasi linfonodali e pertanto il dosaggio di questo marcatore sembra utile per l'identificazione di pazienti da sottoporre a linfadenectomia. Alcuni Autori hanno osservato che un valore pre-operatorio elevato di CA 125 è un fattore predittivo indipendente di cattiva sopravvivenza.

In conclusione, lo stadio e l'istotipo sono le più importanti variabili anatomo-cliniche associate con la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma endometriale. Il grado istologico elevato, l'invasione miometriale profonda ed il LVSI hanno un significato prognostico sfavorevole nelle pazienti con carcinoma endometriode. Vi sono ancora dati limitati in letteratura circa la relazione tra le comuni variabili clinico-patologiche ed il rischio di recidiva in sedi specifiche (24-26). La ricaduta locale sembra correlare con la scarsa differenziazione istologica, l'invasione miometriale profonda e il coinvolgimento cervicale. L'istotipo, la scarsa differenziazione istologica, LVSI e l'interessamento linfonodale, singolarmente o in associazione, sono associati ad un elevato rischio di recidiva a distanza. Nell'esperienza di Mariani et al., l'invasione del miometrio superiore ai due terzi è un fattore predittivo indipendente di diffusione ematogena. L'interessamento linfonodale, il coinvolgimento cervicale e la scarsa differenziazione istologica correlano con il rischio di ricaduta retro-peritoneale. L'identificazione di fattori di rischio per *pattern* diversi di recidiva è utile per razionalizzare la pianificazione del trattamento adiuvante. La coesistenza di elementi di rischio per diversi tipi di recidiva potrebbe suggerire l'utilizzo sequenziale e/o concomitante di chemioterapia e radioterapia esterna con o senza brachiterapia.

Per quanto riguarda le variabili biologiche, le mutazioni di *PTEN* e di  $\beta$ -catenina sembrano essere predittive di buona prognosi nel carcinoma endometriode, mentre le anomalie di *p53* e l'aneuploidia,

di più frequente riscontro nei carcinomi sierosi, sono di solito associati ad una sopravvivenza meno favorevole.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gadducci A, Greco C. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78:79-91
2. Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87
3. Lobet D, Pallares J et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62:777-85
4. Wiegand KC, Lee AF et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224:328-33
5. Creasman WT, Odicino F et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95 (Suppl.1):S105-S143
6. Boruta DM 2nd, Gehrig PA et al. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009; 115:142-53
7. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):109
8. Fujimoto T, Nanjyo H et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:253-9
9. Watari H, Todo Y et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96:651-7
10. Chang YN, Zhang Y et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96:957-61
11. Briët JM, Hollema H et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96:799-804
12. Folkins AK, Nevadunsky NS et al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Mod Pathol* 2010; 23:1073-9
13. Chang SJ, Kong TW et al. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:58-64

14. Catusas L, Gallardo A et al. Concomitant PI3K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 2009; 22:522-9
15. Lee EJ, Kim TJ et al. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecol Oncol* 2010; 116:533-8
16. Mackay HJ, Gallinger S et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: Results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). *Eur J Cancer* 2010; 46:1365-73
17. Gadducci A, Cosio S et al. Tissue and serum biomarkers as prognostic variables in endometrioid-type endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80:181-92
18. Saegusa M, Hashimura M et al. beta-Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001; 84:209-17
19. Grushko TA, Filiaci VL et al; Gynecologic Oncology Group. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108:3-9
20. Zaino RJ, Davis AT et al. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:312-9
21. Mangili G, Montoli S et al. The role of DNA ploidy in postoperative management of stage I endometrial cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:1278-83
22. Powell JL, Hill KA et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585-90
23. Chung HH, Kim JW et al. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 501-5
24. Mariani A, Webb MJ et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84:437-42
25. Mariani A, Webb MJ et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002; 87:274-80
26. Gadducci A, Cosio S et al. Patterns of failures in endometrial cancer: clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure. *Anticancer Res* 2011; 31:3483-8

#### 4.0 CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

I recenti progressi nel campo della biologia molecolare hanno promosso, e continuano a promuovere, una valutazione prognostica integrata, nella quale, accanto ai fattori clinico-patologici tradizionali, trovano posto nuovi parametri biomolecolari, la cui analisi è oggettiva, riproducibile e richiede un esiguo prelievo di tessuto tumorale (Tabella 1).

Presupposto razionale per una valutazione prognostica biomolecolare è il concetto che l'acquisizione da parte delle cellule neoplastiche di un fenotipo maligno (crescita eccessiva, invasività locale, metastatizzazione) avvenga attraverso un processo *multistep*, cui corrisponderebbe, a livello molecolare, un progressivo accumulo di *hit*, cioè di lesioni a carico di geni importanti per il controllo della crescita, per l'angiogenesi, per i processi di invasione e di metastatizzazione tumorale.

Il decorso clinico del cancro dell'endometrio sembrerebbe correlarsi qualitativamente e quantitativamente alle alterazioni biomolecolari presenti in ogni sua singola cellula; viceversa, la valutazione e la caratterizzazione di specifici *pattern* di anomalie genetiche, cromosomiche o biumorali, dovrebbe poter predire il comportamento biologico del tumore e perciò il destino della paziente.

Per quanto riguarda il meccanismo eziopatogenetico, che provoca la serie di trasformazioni che portano al carcinoma dell'endometrio, è noto che una prevalenza estrogenica a livello endometriale determina un aumento dell'attività mitotica che, a sua volta, rende più probabili mutazioni cancerose quali l'attivazione di oncogeni o di geni onco-soppressori, responsabili della trasformazione maligna dell'endometrio.

Gli oncogeni derivano dalla mutazione dominante di loci che controllano importanti funzioni cellulari (proto-oncogeni) e che, in virtù di questa alterazione, acquisiscono la proprietà di produrre segnali anomali, responsabili di una proliferazione e di un differenziamento cellulare altrettanto anomalo.

Alcune fra le mutazioni oncogenetiche più frequentemente registrate nei carcinomi endometriali sembrano associarsi significativamente a fattori prognostici negativi e sono state, pertanto, proposte quali parametri addizionali predittivi di una prognosi infausta.

**Tabella 1 Fattori prognostici biomolecolari nel carcinoma endometriale**

1. Recettori ormonali steroidei
• Estrogeni
• Progesterone
2. Oncogeni
• RAS
• HER-2/neu
3. Oncosoppressori
• p-53
• PTEN
4. Antigeni correlati al ciclo cellulare
• $\beta$ -catenina
• Cicine
5. Instabilità dei microsatteliti
6. COX-2
7. Proteine correlate all'apoptosi
8. Densità microvascolare

***Recettori ormonali steroidei***

La determinazione del contenuto di recettori ormonali estrogenici e progestinici nel tessuto tumorale ha rappresentato il primo tentativo di caratterizzare l'aggressività del carcinoma endometriale da un punto di vista biologico.

In questo senso, gli estrogeni sembrano agire più promuovendo la formazione del tumore che come carcinogeni in senso stretto.

E' stato ipotizzato che l'Estradiolo esplichi, oltre ad un'attività mitotica, anche una debole azione in senso cancerogeno e mutageno capace di indurre lesioni genetiche a bassa frequenza (1). Secondo questa ipotesi, le alterazioni tumorali iniziali potrebbero essere provocate dalla conversione metabolica dell'Estradiolo a 4-idrossi-Estradiolo, che verrebbe successivamente attivato in un prodotto intermedio reattivo semiquinone-quinone, capace di danneggiare il DNA cellulare. Il tumore si svilupperebbe quindi dall'ulteriore proliferazione di queste cellule danneggiate, mediata dalla presenza del recettore ormonale.

Mentre risultano inoppugnabili le prove che legano l'origine del carcinoma dell'endometrio di tipo I all'iperplasia atipica di lunga

durata, gli eventi cellulari molecolari che trasformano l'iperplasia atipica in carcinoma endometriale sono tuttora sconosciuti.

### ***Oncogeni***

Sembrerebbe che le mutazioni puntiformi a carico dell'oncogene *KRAS*, oncogene appartenente ad una famiglia di proteine ad attività GTPasica coinvolte nella trasduzione intracellulare del segnale proliferativo, identificate sia nel carcinoma dell'endometrio (10-30%) sia nell'iperplasia endometriale, possano rappresentare eventi precoci nello sviluppo del carcinoma dell'endometrio.

Un'aumentata espressione di *ErbB-2/neu*, oncogene codificante per un recettore di membrana implicato nella trasduzione del segnale mitogeno, è stata riscontrata nel 10-15% dei casi di carcinoma dell'endometrio di tipo I (2). Fra gli oncogeni, vanno ricordati anche numerosi fattori di crescita polipeptidici, implicati nella regolazione autocrina e paracrina della proliferazione endometriale, per i quali è stato proposto un importante ruolo patogenetico e prognostico nel cancro dell'endometrio.

Mutazioni di geni che codificano per fattori di crescita o per i loro recettori specifici potrebbero rendere questi geni "oncogenetici", innescando una proliferazione cellulare accelerata, fortemente a rischio per l'insorgenza di nuove mutazioni spontanee.

### ***Oncosoppressori***

Gli oncosoppressori sono, invece, geni codificanti per proteine variamente dislocate lungo le vie di trasduzione di segnali antiproliferativi. Pur avendo un'azione opposta a quella dei proto-oncogeni, quando colpiti da mutazioni recessive inattivanti, questi geni inducono una crescita cellulare afinalistica e deregolata. Per alcuni oncosoppressori, è stato ipotizzato un qualche ruolo predittivo del comportamento biologico del carcinoma endometriale.

La perdita omozigote o la mutazione dell'oncosoppressore *p53*, proteina nucleare coinvolta nei meccanismi di risposta cellulare allo *stress* citotossico, è stata, ad esempio, associata ad istotipi aggressivi, a neoplasie in stadio avanzato e ad una ridotta sopravvivenza globale.

La rarità delle mutazioni della proteina *p53* nel carcinoma dell'endometrio di tipo I e la loro assenza nell'iperplasia endometriale atipica sembrerebbero suggerire che le mutazioni della *p53* non siano coinvolte nella trasformazione della iperplasia endometriale atipica

in carcinoma endometriale (3). Dal momento che la conversione di quest'ultima in carcinoma richiede sicuramente mutazioni multiple, la persistenza di una normale funzione della p53 in queste lesioni può spiegare perché lo sviluppo del carcinoma dell'endometrio di tipo I sia lento rispetto a quello di tipo sieroso, nel quale la perdita della funzione di p53 è un evento precoce.

Anche *PTEN* sembrerebbe essere coinvolto nei meccanismi di carcinogenesi del carcinoma dell'endometrio. L'inattivazione dell'anti-oncogene *PTEN*, infatti, rappresenta il più comune difetto genetico nel carcinoma dell'endometrio; tale inattivazione viene osservata in oltre l'83% dei tumori. *PTEN* è una fosfatasi che agisce in opposizione a *PI3K*, una chinasi che fosforila *AKT*, attivandola. *AKT* fosforilata, a sua volta, favorisce la proliferazione cellulare, la progressione del ciclo cellulare e l'inibizione dell'apoptosi.

### ***Antigeni correlati al ciclo cellulare***

Mutazioni della  $\beta$ -catenina sono state osservate nel 25-38% dei casi di carcinoma endometriale di tipo I.

La  $\beta$ -catenina è una componente del sistema E-caderina-catenina, fondamentale per la differenziazione cellulare e per il mantenimento della normale architettura tissutale e gioca un ruolo importante nella trasduzione del segnale. L'aumento dei livelli nucleari di  $\beta$ -catenina produce l'attivazione di geni che attivano la proliferazione cellulare (*LEF/TCF*) (4). La mutazione della  $\beta$ -catenina potrebbe rappresentare un primo *step* della carcinogenesi del carcinoma endometriale. In analogia al carcinoma del colon, più geni potrebbero essere potenziati dalla disregolazione del *pathway* della  $\beta$ -catenina.

### ***Instabilità dei microsatelliti***

Conflittuali restano gli studi che ipotizzano un ruolo prognostico nel cancro dell'endometrio, per l'instabilità microsatellitare, condizione caratterizzata da multipli errori nella replicazione di sequenze geniche ripetute, relativi a mutazioni geniche od epigenetiche a carico di un'altra categoria di oncosoppressori, noti come "DNA *mismatch repair genes*", cioè geni addetti alla regolazione dei processi di riparo del danno al DNA. Anomalie a carico di questi geni influenzano, indirettamente, la carcinogenesi, interferendo con la capacità dell'organismo di riparare danni genetici non letali e determinando così l'accumulo di mutazioni predisponenti alla trasformazione neoplastica.

### **COX-2**

Altro ruolo importante nella progressione tumorale nel cancro dell'endometrio è stato attribuito all'incremento della COX-2 (*Cyclooxygenase 2*).

In particolare, si è osservato che COX-2 è *over*-espressa nell'iperplasia endometriale e nel carcinoma dell'endometrio, rispetto all'endometrio normale.

E' stato già recentemente dimostrato che i livelli di questo enzima risultano aumentati anche in altre neoplasie, quali quella del colon, della prostata ecc.

Nel cancro del colon, ad esempio, è noto che l'aumentata espressione di COX-2 gioca un ruolo importante nella progressione neoplastica. Infatti, somministrando inibitori di COX-2 a pazienti con mutazione del gene *APC* (*FAP, Familial Adenomatous Polyposis*) od a topi *knockout* per *APC* si blocca la progressione da adenoma a neoplasia e si riduce il numero di adenomi.

COX-2, enzima responsabile della sintesi delle prostaglandine, potrebbe potenziare, in analogia a quanto dimostrato per il carcinoma del colon, il *pathway* della  $\beta$ -catenina. Infatti, il legame delle prostaglandine al proprio recettore transmembrana determina un cambiamento conformazionale, che attiva il complesso delle *G protein*.

L'attivazione della subunità  $\alpha$  del complesso delle *G protein* determina il sequestro di Axina, una proteina fondamentale per l'inattivazione della  $\beta$ -catenina.

Non è ancora ben chiaro in che modo COX-2 intervenga nella eziopatogenesi del cancro dell'endometrio né se l'*over*-espressione di questo enzima possa essere correlato alle caratteristiche clinico-patologiche di questa neoplasia (stadio, istotipo, *grading*, grado di invasione miometriale, coinvolgimento linfonodale). Alcuni dati in letteratura (5) evidenziano un ruolo di COX-2 nel promuovere l'angiogenesi e nell'inibire l'apoptosi incrementando i livelli di BCL-2.

### **Proteine correlate all'apoptosi**

Nell'endometrio normale, l'espressione di  $\beta$ -catenina, così come quella di E-caderina, è prevalente nella fase proliferativa del ciclo cellulare rispetto a quella secretiva.

Tale proteina gioca un ruolo importante nei meccanismi di trasduzione del segnale e nell'attivazione della trascrizione attraverso la formazione di complessi con proteine *DNA-binding*.

La proteina APC *down*-regola i livelli di  $\beta$ -catenina. Tale proteina, infatti, crea un complesso ternario con Axina e GSK-3B, che fosforila  $\beta$ -catenina e ne determina la degradazione attraverso un proteosoma ubiquitina-dipendente (6).

Nel cancro dell'endometrio, l'espressione di  $\beta$ -catenina di membrana e di E-caderina diminuiscono rispetto all'endometrio normale in fase proliferativa.

Inoltre, l'espressione di tale proteina si riduce ulteriormente nei tumori ad alto grado rispetto a quelli di basso grado. Al contrario, l'espressione nucleare di  $\beta$ -catenina è stata osservata sia nell'endometrio normale in fase proliferativa sia nei tumori endometriali ad alto grado. Da alcuni risultati, inoltre, è emerso che l'espressione nucleare di  $\beta$ -catenina è associata ad una minore espressione di E-caderina, in particolare nei tumori ad alto grado.

### ***Densità microvascolare***

Numerosi sono gli studi che documentano una correlazione positiva fra “densità microvascolare e/o macrofagica”, stadio, tassi di recidiva e prognosi infausta nel carcinoma endometriale.

Interessanti appaiono gli studi che valutano alterazioni nell'espressione di enzimi proteolitici (Catepsina D), componenti della membrana basale (laminine) e proteine della matrice extracellulare (E-caderine), quali parametri predittivi di fenomeni prognosticamente sfavorevoli come l'invasione stromale, la migrazione e l'impianto a distanza di cellule tumorali.

L'analisi quantitativa del contenuto in DNA (“DNA ploidia”) delle cellule neoplastiche rappresenta un ulteriore strumento per la caratterizzazione prognostica del cancro dell'endometrio e di molte altre neoplasie solide.

Anomalie nel controllo della proliferazione cellulare determinerebbero, in circa un terzo dei carcinomi endometriali, l'instaurarsi di una condizione di “instabilità”, caratterizzata, a livello molecolare, da aberrazioni cromosomiche numeriche e/o strutturali, predittive di una precoce acquisizione di caratteri di malignità, a livello fenotipico. Numerosi studi hanno confermato l'impatto prognostico negativo esercitato da un contenuto aneuploide di DNA tumorale, riportandone una significativa associazione con parametri tradizionalmente predittivi di una prognosi sfavorevole, quali un istotipo aggressivo, un alto indice di recidiva ed una bassa sopravvivenza globale.

Non mancano, tuttavia, in letteratura, studi che giungono a risultati del tutto contrastanti, lasciando da chiarire il reale valore patogenetico e prognostico della presenza e del tipo di aneuploidia nel carcinoma dell'endometrio.

In definitiva, si può quindi ipotizzare, nel caso del carcinoma dell'endometrio di tipo I, un'eziopatogenesi secondo la quale la neoplasia si sviluppa lentamente a partire da precursori (endometrio iperplastico per effetto della stimolazione estrogenica), che vanno incontro a mutazioni multiple e manifestano un grado sempre più elevato di atipie architettoniche e citologiche.

In questa visione, si ritiene che la conservazione della funzione di p53 possa inibire una rapida espansione clonale delle cellule mutate e, quindi, spiegare la lentezza dello sviluppo del tumore.

Dal punto di vista eziologico, i carcinomi dell'endometrio tipo II non presentano alcuna relazione, contrariamente a quanto avviene per il carcinoma endometriale di tipo I, con una iperstimolazione estrogenica comunque verificatasi (esogena od endogena).

In queste pazienti, i livelli ematici di estrogeni ed androgeni sono del tutto simili a quelli misurabili nei controlli, mentre risultano elevate le concentrazioni ematiche di SHBG, la proteina che riduce la quota biologicamente attiva degli estrogeni.

I soli fattori di rischio che oggi possono essere proposti per questo tipo di carcinoma endometriale sono l'età e l'esposizione a radiazioni sulla pelvi (7).

Sia l'età sia l'irradiazione pelvica potrebbero agire determinando, nelle cellule endometriali, un sempre maggior numero di mutazioni capaci di portare alla trasformazione maligna dell'endometrio.

Nelle pazienti particolarmente anziane potrebbe inoltre giocare un ruolo la diminuzione della capacità di risposta del sistema immunitario.

Dati riguardanti la cinetica delle cellule tumorali stanno emergendo quali importanti parametri di valutazione nella caratterizzazione prognostica del carcinoma endometriale. L'abnorme capacità di accrescimento che caratterizza, fenotipicamente, le neoplasie maligne, è determinata da un'alterazione di quell'equilibrio fra proliferazione e perdita di cellule, che è alla base del mantenimento dell'omeostasi tissutale.

Indici proliferativi come la stima citoflussimetrica della frazione di cellule tumorali impegnate nella sintesi nucleotidica (*S-phase fraction*) o le metodiche immunoistochimiche, che rilevano nell'espressione di antigeni correlati al ciclo cellulare alterazioni indicative

della capacità proliferativa del tumore, sembrano significativamente associati ai tradizionali fattori prognostici clinico-patologici per il carcinoma dell'endometrio.

Controversa resta invece l'ipotesi che l'attivazione di oncogeni implicati nei segnali di sopravvivenza (*BCL-2*) o la ridotta espressione di fattori pro-apoptotici (*BAX*), possano essere realmente predittivi di un comportamento biologico aggressivo della neoplasia.

Degna di nota, per quanto ancora in fase precoce di analisi, è la possibilità che fattori biumorali e molecolari implicati in tappe cruciali della progressione tumorale quali la neoangiogenesi, l'invasione stromale e la metastatizzazione possano rappresentare dei nuovi, addizionali parametri di valutazione nella caratterizzazione prognostica del tumore.

## BIBLIOGRAFIA

1. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rew* 2000; 17:40-54
2. Li S, Chen J et al. N-Myc downstream- regulated gene 1 as a downregulated target gene of PTEN in the controlling of tumorigenesis in endometrioid carcinoma. *Indian J Med Res* 2008 May; 127(5):453-9
3. Mutter GL, Lin MC et al. Altered PTEN expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-31
4. Jonathan L, Hecht JL et al. Molecular and pathologic aspects of endometriale carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24(29):4783-91
5. Ohono S, Ohono Y et al. Multiple role of Cyclooxygenase-2 in endometrial cancer. *Anticancer Reserch* 2005; 25:3679-88
6. Hsien-Chang S, Tanri S et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin and B-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear B-catenin expression. *Anticancer Research* 2004; 24:3843-50
7. Fujisawa T, Hamano M et al. Establishment and characterization of two different types of new human endometrial adenocarcinoma cell lines (HEC-251 and HEC-265). *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(3):299-304

## **5.0 IMAGING**

### **5.1 Cenni di metodologia**

### **5.2 Endometrio fisiologico**

### **5.3 Effetto della terapia ormonale sostitutiva (HRT)**

### **5.4 Patologia benigna**

### **5.5 Patologia maligna**

#### ***Premessa***

L'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato, nella grande maggioranza dei casi, da un sanguinamento vaginale anomalo, sia esso una perdita ematica vaginale in menopausa sia un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale normale in età fertile.

Assai raramente, infatti, la neoplasia decorre in maniera asintomatica e la diagnosi viene posta in modo accidentale.

In ogni donna che lamenti una perdita ematica vaginale anomala, il primo esame da eseguire è l'ecografia trans-vaginale (TVS, *Trans-Vaginal Sonography*). Grazie ad essa, le nostre conoscenze di fisiologia e patologia endometriali si sono enormemente accresciute. L'impiego di sonde ecografiche di frequenza sino a 12 MHz, con un limite di risoluzione di 0,1 mm, permette uno studio assai più accurato dell'endometrio fisiologico e patologico rispetto alle sonde ecografiche transaddominali. La comprensione del ciclo endometriale *in vivo* permette di interpretare anomalie morfofunzionali che passerebbero inosservate per via addominale. Infatti, l'endometrio può essere individuato anche per via addominale, ma la sua distanza dalla sonda e la compressione dell'utero operata dalla vescica repleta rendono la sua visualizzazione imprecisa. Inoltre, nelle pazienti obese o con utero retroversoflesso lo studio per via addominale dell'endometrio risulta assai difficoltoso. Per mezzo della TVS è possibile discriminare fra meno-metrorragie disfunzionali, patologie organiche endometriali ed effetti dei farmaci sull'endometrio.

L'impiego della sonoisterografia (SIS, *Saline Infusion Sonohysterography*), accoppiata alla TVS, è in grado, in molti casi, di evitare il ricorso all'isteroscopia diagnostica.

La scansione trans-vaginale mediante *color* e *power Doppler* rende possibile studiare con accuratezza la perfusione ematica dell'endometrio normale e dei processi espansivi a suo carico.

In questo capitolo, saranno esaminati in dettaglio gli aspetti di diagnostica per immagini dell'endometrio fisiologico e patologico nelle varie età della donna.

## 5.1 Cenni di metodologia

### *Visualizzazione dell'endometrio e valutazione morfologica*

L'endometrio è facilmente riconoscibile per mezzo della TVS: esso appare come una linea mediana a maggior ecogenicità rispetto al circostante miometrio. Per lo studio dell'endometrio e la misurazione del suo spessore, occorre ottenere una scansione longitudinale mediana dell'utero e visualizzarne l'intera estensione dal fondo all'orifizio uterino interno. In questa scansione, con l'utero ingrandito ad occupare > 75% dello schermo ed il fuoco posizionato sulla rima endometriale, la corretta misurazione dello spessore endometriale si ottiene posizionando il cursore a livello della giunzione miometrio-endometriale prossimale e distale, in modo da tracciare fra di essi una linea perpendicolare all'endometrio, nel punto del suo maggior spessore.

La misura del doppio strato endometriale deve essere chiaramente riportata in ogni referto ecografico in millimetri, approssimata al primo decimale. Quando è presente del fluido intracavitario, lo spessore dei due singoli strati endometriali deve essere misurato e sommato. Successivamente, per mezzo della TVS occorre valutare l'intera estensione dell'endometrio che ricopre tutta la cavità uterina inclinando la scansione da ambo i lati onde visualizzare l'endometrio sino agli ostii tubarici destro e sinistro. Anche la scansione trasversale è essenziale per poter riconoscere e misurare formazioni endocavitari eventualmente presenti quali polipi endometriali, miomi, IUD e raccolte fluide o carcinoma.

Qualora la cavità uterina sia deformata da fibromatosi, adenomiosi, miomi calcificati localizzati in prossimità dell'endometrio (sottomucosi), la rima endometriale può non essere immediatamente riconoscibile. In tali casi, un accorgimento utile consiste nel ricercare la cervice uterina, localizzare la mucosa endocervicale, in genere facilmente visualizzabile in prossimità della sonda vaginale, e seguirne il decorso

in senso longitudinale, repertando la mucosa endometriale dall'orifizio uterino interno al fondo. La proporzione di casi in cui l'endometrio non è chiaramente distinguibile all'ecografia trans-vaginale può raggiungere il 10% (1).

In base alla *Consensus Opinion* recentemente pubblicata dall'*International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group* (2), non ci si può limitare ad una valutazione dimensionale dell'endometrio, ovvero registrarne esclusivamente lo spessore, ma occorre descriverne anche le caratteristiche morfologiche. L'esame della morfologia endometriale include la valutazione della:

- ecogenicità dell'endometrio, che può essere “uniforme”, se l'endometrio si presenta ad ecostruttura omogenea e con simmetria tra lo strato ventrale ed il dorsale, oppure al contrario “non uniforme”, se l'ecostruttura è eterogenea, se c'è asimmetria fra le 2 emirime endometriali o se sono presenti strutture cistiche;
- ecogenicità dell'endometrio a confronto con quella del miometrio circostante (iperecogena, isoecogena od ipoecogena) e l'eventuale corrispondenza con la fase del ciclo mestruale spontaneo o provocato da terapie ormonali;
- linea mediana endometriale (interfaccia acustica creata dall'apposizione dei 2 strati di endometrio), che può essere assente oppure presentarsi come un'interfaccia iperecogena lineare, non lineare, descritta come un'interfaccia iperecogena ondulata da Leone et al. (2), irregolare oppure non definita quando non sia possibile identificarla distintamente;
- giunzione endometrio-miometriale (3), che può apparire regolare, irregolare, interrotta o non definibile.

In aggiunta alle modalità di *imaging* morfologiche, è stata recentemente utilizzata nello studio del carcinoma endometriale la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con F-18 fluorodeossiglucosio (FDG). Il ruolo della PET-TC con FDG nel carcinoma dell'endometrio si limita essenzialmente a 2 aspetti:

1) rilevazione di metastasi linfonodali (N);

2) *follow-up*.

Suga et al. (4) hanno condotto uno studio su 40 pazienti, in 30 è stata ottenuta la conferma istologica di cancro dell'endometrio. La sensibilità e la specificità sulla paziente della FDG-PET per la lesione primitiva è stata rispettivamente del 83% e del 100%, mentre per l'estensione

extra-uterina, a livello pelvico, è stata rispettivamente del 63% e del 100%. Per le metastasi linfonodali, sia sensibilità sia specificità sono state del 100%. Con la FDG-PET sono state diagnosticate 12 metastasi a distanza in 6 pazienti e 2 secondi tumori primari in 2 pazienti. Questa metodica di *imaging* funzionale ha prodotto 12 risultati supplementari in 10 pazienti e ha modificato la gestione terapeutica di 4 pazienti, di cui una con carcinoma mammario sincrono. Alcuni ricercatori hanno dimostrato il valore della PET nella stadiazione del carcinoma dell'endometrio.

Recentemente, Signorelli et al. (5) hanno riferito che sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) e precisione delle FDG-PET per l'individuazione di metastasi linfonodali erano pari a 77,8%, 100%, 100%, 93,1% e 94,4%, rispettivamente. Sembra che questa metodica sia quindi indispensabile nella valutazione pre-chirurgica per la valutazione di eventuali metastasi linfonodali a livello pelvico. L'elevato VPN può essere utile per selezionare pazienti che possono beneficiare della sola linfadenectomia, per minimizzare possibili complicazioni chirurgiche. Kitajima et al. (6) hanno valutato l'accuratezza della FDG-PET/TC con somministrazione di contrasto per via endovenosa e hanno osservato una moderata sensibilità nel predire metastasi linfonodali prima dell'intervento nelle pazienti con carcinoma endometriale.

Horowitz et al. (7) sono giunti ad una simile conclusione circa sensibilità e specificità della FDG-PET per la rilevazione di metastasi linfonodali, non solo a livello pelvico, ma anche lombo-aortico, rilevando valori del 60% e del 98%, rispettivamente. Quindi, si può affermare che questa metodica è utile per valutare l'estensione linfonodale di malattia, senza poter escludere l'eventuale linfadenectomia, solo sulla base della PET.

Saga et al. (8) hanno esaminato l'utilità clinica della FDG-PET nel *follow-up* post-operatorio in uno studio retrospettivo condotto su 21 pazienti con carcinoma endometriale.

La FDG-PET, confrontata con le tecniche di *imaging* anatomiche come TC/RM, ha mostrato un valore diagnostico migliore (sensibilità del 100%, specificità del 88,2% e precisione del 93,3%) rispetto alle metodiche di *imaging* convenzionale (sensibilità del 84,6%, specificità del 85,7% ed accuratezza del 85%) ed ai marcatori tumorali (sensibilità del 100%, specificità del 70,6% ed accuratezza 83,3%).

Sono state sottoposte a FDG-PET/TC per sospetta recidiva 31 pazienti con carcinoma endometriale già trattate con laparotomia primaria.

Dodici (38,7%) pazienti hanno presentato una recidiva documentata da biopsia chirurgica o *follow-up* clinico e 19 (61,3%) nessuna recidiva. Sensibilità, specificità, accuratezza, VPP e VPN della PET/TC sono state del 100%, 94,7%, 92,3%, 100% e 96,8%, rispettivamente. La FDG-PET/TC è in grado di modificare il piano diagnostico od il trattamento in 7 (22,6%) pazienti. Una significativa correlazione è stata trovata tra la FDG-PET/TC e le analisi istologiche o cliniche ( $\kappa = 0,933$ ,  $p < 0,001$ ) (9).

### ***Valutazione della vascolarizzazione dell'endometrio***

La vascolarizzazione dell'endometrio può essere valutata sia con l'analisi spettrale (quantitativa) dei flussi, sia qualitativamente mediante il *color* o il *power Doppler*. Anche se il *Doppler* spettrale (pulsato) è stato ampiamente utilizzato per valutare le modificazioni emodinamiche nell'endometrio e nei tessuti circostanti durante il ciclo mestruale spontaneo (10,11), esso permette lo studio di un solo vaso ematico per volta e non consente di valutare la complessità dei cambiamenti della circolazione ematica in tutto l'organo bersaglio. Pertanto, oggi la valutazione della vascolarizzazione dell'endometrio è principalmente basata sull'utilizzo qualitativo del *color* o del *power Doppler*. A tal fine, il box dovrebbe includere non solo l'endometrio, ma anche il circostante miometrio ed il settaggio dovrebbe garantire alta sensibilità per i flussi ematici: sonda ecografica ad alta frequenza (minimo 5 MHz), frequenza di ripetizione dell'impulso (PRF) bassa (0,3-0,9 kHz), filtro di parete basso (30-50 Hz), guadagno alto, ovvero impostato al livello minimo al quale scompaiono i rumori di fondo (artefatti di colore). In tal modo, si potranno apprezzare 2 aspetti:

- una valutazione soggettiva semiquantitativa dell'ammontare del colore dell'endometrio per assegnarlo a 4 classi, analogamente a quelle utilizzate per le masse ovariche (12): *color score* 1 in assenza di colore; *color score* 2 in presenza di minima quantità; *color score* 3 in caso di moderata quantità ; *color score* 4 se si rileva abbondante colore;
- l'architettura vascolare dell'endometrio può essere principalmente assegnata a una delle seguenti categorie:
  - un singolo vaso che attraversa la giunzione endometrio-miometriale, senza ramificazioni;
  - un singolo vaso con ramificazioni;

- vasi multipli che attraversano il confine endometrio/miometrio, con origine focale;
- vasi multipli con origine multifocale;
- vasi sparsi nel contesto dell'endometrio, senza una chiara origine;
- vasi che descrivono un'architettura circolare.

Le ramificazioni vascolari all'interno dell'endometrio possono essere descritte come regolari o caotiche.

## 5.2 Endometrio fisiologico

### *Età prepuberale*

In quest'epoca, la scansione viene fatta transaddominalmente e quindi la visualizzazione dell'endometrio è sempre difficile. Alla nascita, l'endometrio delle neonate appare ispessito per l'effetto delle alte concentrazioni di ormoni materni circolanti nel sangue cordonale. Dopo circa 2 settimane di vita, esso diviene atrofico ed estremamente sottile (< 1 mm) fino a quando, con l'inizio della attività ormonale ovarica, l'endometrio riprende nuovamente a proliferare ed ispessirsi sino a sfaldarsi e segnare l'avvento del menarca. Lo studio dello spessore endometriale, così come del volume e della morfologia ovarica, trova importanti campi di applicazione in questa epoca della vita nella diagnostica dei ritardi e delle precocità puberali, assai scarsa l'utilità in ambito oncologico.

### *Età fertile*

In età fertile, la produzione ciclica di ormoni ovarici induce continue modificazioni istologiche sull'endometrio, che si rivelano con variazioni di spessore ed ecostruttura.

In **fase mestruale**, la presenza dell'endometrio, in via di desquamazione, così come di sangue appare con una relativa varietà di quadri ecografici, a volta di difficile valutazione. All'interno della cavità uterina, si osserva del materiale disomogeneo, risultato della presenza di sangue frammisto a lembi di tessuto derivanti dallo strato funzionale in sfaldamento. Pertanto, questa è la fase del ciclo meno indicata allo studio della patologia endometriale. In casi particolari, si può osservare anche il passaggio del contenuto endocavitario verso la cervice uterina, spinto dalle contrazioni miometriali.

In **fase proliferativa iniziale**, le cellule endometriali crescono in numero e dimensioni e l'endometrio appare come una linea mediana ben definita, maggiormente ecogena rispetto al miometrio circostante.

In **fase proliferativa avanzata** e sino all'ovulazione, l'endometrio assume il classico aspetto "trilaminare", quando si delineano 2 strati ipocogeni separati da linee iperecogene.

I 2 strati endometriali ipocogeni corrispondono alla mucosa che riveste le pareti anteriore e posteriore dell'utero, resa meno ecogena dall'edema degli strati funzionale e compatto. Le linee esterne sono determinate dall'interfaccia tra endometrio e miometrio, mentre quella mediana dalla giustapposizione dei 2 strati endometriali all'interno della cavità uterina, perché l'endometrio è rivestito di muco, che agisce come un'interfaccia che riflette gli ultrasuoni, così che anche questo spazio virtuale appare come una linea iperecogena. Lo spessore dell'endometrio in fase proliferativa varia tra 6-12 mm.

In **fase secretiva**, sotto l'effetto del progesterone, l'endometrio assume progressivamente un'ecostruttura omogeneamente iperecogena, perdendo l'aspetto trilaminare. Poche ore dopo l'ovulazione, l'endometrio diviene secretivo e mostra un aspetto iperecogeno che dallo strato basale si estende via via in direzione centripeta. Dopo circa 24 ore dall'ovulazione, l'endometrio è omogeneamente iperecogeno. L'aumento di ecogenicità dell'endometrio è dovuto all'aumentata vascolarizzazione e alla secrezione di mucina da parte delle ghiandole endometriali e delle cellule mucipare, divenute preponderanti. Verso la metà della fase secretiva, approssimativamente una settimana dopo il picco di LH (*Luteinizing Hormone*) (13), l'endometrio raggiunge il suo massimo spessore ed ecogenicità (10-14 mm) per poi ridursi leggermente prima dell'inizio della mestruazione.

Farmaci con effetto estrogeno-simile o progestinici inducono modificazioni dell'aspetto ecografico endometriale. L'endometrio, in donne che assumono contraccettivi estro-progestinici combinati, non va incontro a cicliche trasformazioni ed appare sottile ecograficamente ed uniformemente ecogeno (14).

L'effetto sull'endometrio di farmaci con unica azione progestinica varia dall'atrofia, alla soppressione della proliferazione, pertanto si manifesta ancora una volta con una sottile stria ecogena (15).

I sistemi contraccettivi intrauterini al progesterone hanno dimostrato un effetto capace di ridurre lo spessore endometriale dopo almeno 4 mesi d'impiego (16).

### ***Climaterio***

Con la cessazione della attività ormonale ovarica, l'endometrio si assottiglia divenendo atrofico. Esso viene ad essere costituito dal solo strato basale, che misura  $< 1$  mm, anatomicamente (17). Ecograficamente, appare come una linea sottile mediana, iperecogena rispetto al miometrio. L'ecografia trans-vaginale tende a sovrastimare la misurazione dello spessore anatomico endometriale (18), ma si ritiene che in assenza di terapia ormonale sostitutiva il normale spessore dell'endometrio atrofico post-menopausale fisiologico non ecceda 4-5 mm (17,19).

Nella misurazione dell'endometrio post-menopausale occorre prestare attenzione a non includere il sub-endometrio (18), ovvero quel sottile strato ipoecico di 1-2 mm, che spesso si osserva fra endometrio e miometrio (21) e che rappresenta una rete di capillari e vene (22).

In epoca post-menopausale, non è raro osservare un accumulo di fluido anecogeno all'interno della cavità uterina, costituito da trasudato endometriale raccolto per la stenosi del canale cervicale (23): la mucosa endometriale atrofica della parete anteriore e posteriore assume l'aspetto di 2 linee delimitanti un'area centrale repleta di fluido, che funge da mezzo di contrasto. E' opportuno valutare l'ecogenicità di tale fluido endocavitario; infatti, se da una parte il riscontro di fluido anecogeno va considerato come un reperto fisiologico, tale da non richiedere ulteriori indagini (20), la presenza di fluido ipoecogeno, verosimilmente costituito da pus o sangue, deve essere considerato patologico, generalmente associato a carcinoma endometriale, iperplasia, endometrite e, pertanto, necessita di ulteriore approfondimento diagnostico, indipendentemente dallo spessore endometriale rilevato e dai sintomi riferiti dalla paziente quali metrorragia in post-menopausa (24).

La valutazione dello spessore endometriale nelle pazienti in climaterio va distinta a seconda che ci si trovi di fronte ad una delle seguenti 4 situazioni: pazienti asintomatiche, ovvero in assenza di sanguinamento uterino anomalo, con rilievo occasionale di endometrio  $> 5$  mm; pazienti sintomatiche (AUB, *Abnormal Uterine Bleeding*); pazienti in terapia ormonale sostitutiva (HRT); pazienti in terapia con Tamoxifene o SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*).

Per quanto riguarda le pazienti asintomatiche in post-menopausa, nelle quali si rilevi occasionalmente uno spessore endometriale  $> 5$  mm, non esiste consenso su quale sia il *cut-off* di spessore endometriale che richieda un esame istologico per escludere una neoplasia (25).

Comunque, una meta-analisi condotta da Smith-Bindman et al. (26) ha suggerito che uno spessore endometriale  $> 11$  mm comporta un rischio del 6,7% di carcinoma endometriale, in una coorte di donne asintomatiche in post-menopausa.

Attualmente, comunque, non è accertata l'utilità di eseguire una TVS di *screening* in donne asintomatiche in post-menopausa, pertanto la TVS andrebbe riservata alle donne che presentano sanguinamento vaginale anomalo, in qualsiasi forma esso compaia.

### 5.3 Effetto della terapia ormonale sostitutiva (HRT)

La terapia ormonale sostitutiva ha importanti e ben noti effetti sull'endometrio, in relazione al tipo di farmaci assunti ed al loro schema di somministrazione (27). Va ricordato che quasi il 40% delle donne in menopausa che assumono HRT presenteranno, nel tempo, qualche forma di sanguinamento vaginale irregolare o non previsto dallo schema terapeutico (28,29). Il rischio relativo di neoplasia endometriale in pazienti in HRT sostitutiva varia da 1,3 a 4,5 rispetto ai controlli (30). In particolare, tale rischio mostra differenze a seconda dello schema di HRT assunto (31).

La valutazione mediante TVS è cruciale nella gestione di queste donne con sanguinamento vaginale anomalo. Data l'importanza di una corretta misurazione dello spessore endometriale, in tali pazienti è opportuno programmare con cura il *timing* dell'indagine ecografica. Bisogna infatti tener conto del tipo di terapia seguita e cercare di eseguire i controlli ecografici quando l'endometrio è più sottile, altrimenti rischia di apparire falsamente patologico (32):

- con schemi terapeutici sequenziali ciclici, l'endometrio va incontro alle medesime modificazioni cicliche descritte in età fertile. Il suo spessore è in genere di 3-8 mm in fase proliferativa e difficilmente  $> 10$  mm in fase secretiva. Qualora il progestinico venga assunto ad intervalli maggiori, ad esempio ogni 2 o 3 mesi, lo spessore dell'endometrio può raggiungere 13-15 mm prima di sfaldarsi. Pertanto, la TVS andrebbe programmata tra il 5° ed il 10° giorno dall'ultima compressa di progestinico o, se presente, al termine della mestruazione;
- invece, gli schemi terapeutici combinati continui inducono modificazioni atrofiche nel giro di pochi mesi in quasi tutte

le pazienti, per il predominare dell'effetto progestinico. L'endometrio appare ecograficamente come una sottile linea mediana iperecogena di spessore  $< 5$  mm. L'indagine ecografica può essere programmata in qualsiasi momento dell'assunzione della terapia.

Nel caso in cui la paziente assuma uno schema HRT, in cui l'effetto degli estrogeni non sia adeguatamente bilanciato dai progestinici oppure nelle pazienti in peri-menopausa con alterazioni della ciclicità mestruale e metrorragie disfunzionali, si può far assumere alla paziente un progestinico per alcuni giorni e programmare l'esame al termine della mestruazione.

Vari studi hanno valutato lo spessore endometriale medio nel corso dei diversi tipi di HRT (32-38), ma non è stato raggiunto un accordo generale su quale sia il *cut-off* ottimale.

Tuttavia, se il *timing* del monitoraggio rispetta i criteri sopra descritti, si possono utilizzare lo stesso *cut-off* e gli stessi parametri morfologici validi per le pazienti in post-menopausa con un sanguinamento uterino anomalo, ma non in terapia ormonale sostitutiva, ovvero si procederà ad ulteriori indagini diagnostiche, in caso di spessore endometriale  $\geq 4,5$  mm (39).

#### 5.4 Patologia benigna

Sia durante l'età fertile sia in post-menopausa, le comuni patologie endometriali si palesano alla TVS come un ispessimento focale o diffuso dell'endometrio e con modificazioni della sua ecostruttura.

L'iperplasia endometriale è caratterizzata da un *continuum* di alterazioni istologiche dell'architettura ghiandolare, della crescita e morfologia cellulare. E' causata da una stimolazione estrogenica prolungata e non bilanciata da un adeguato effetto progestinico. Istologicamente, viene distinta in semplice ed atipica in base alla differenziazione cellulare, alla morfologia delle ghiandole, al rapporto nucleo/citoplasma ed alla preponderanza delle figure mitotiche. Alla TVS, l'endometrio appare generalmente ispessito in maniera uniforme e marcatamente iperecogeno rispetto al miometrio circostante. Talvolta, al suo interno, sono visibili delle piccole formazioni rotondeggianti sparse, anecogene riferibili ad accumuli di muco prodotto dalle ghiandole iperplastiche.

Alla valutazione con il *power Doppler*, l'iperplasia endometriale mostra spesso un quadro di *scattered vessel*, ovvero di rari vasi ematici disseminati nel contesto del tessuto endometriale (40), riconducibili alla ridotta angiogenesi, che la contraddistingue (41).

I polipi endometriali sono masse ovoidali sessili o peduncolate, di grandezza variabile aggettanti nella cavità uterina. Possono essere singoli o multipli; la loro consistenza gelatinosa fa sì che vengano schiacciati dalle pareti dell'utero ed occupino una porzione variabile dell'intera cavità. Possono essere microscopici o assai voluminosi: talvolta, occupano interamente la cavità endometriale, rendendo difficile la diagnosi differenziale con l'iperplasia ed il cancro endometriale.

Impiegando trasduttori ad alta frequenza è possibile nella maggior parte dei casi visualizzare il polipo come una lesione focale iperecogena, circondata da endometrio di aspetto normale.

## 5.5 Patologia maligna

### *Pattern ecografico del carcinoma endometriale*

Ecograficamente, il carcinoma endometriale può assumere l'aspetto di una neoformazione polipoide, a margini irregolari, localizzata o diffusa all'intera cavità endometriale.

Talvolta, l'unico rilievo ecografico è quello di un ispessimento endometriale (19) ed in effetti in diversi studi l'unica differenza rilevabile fra endometrio normale e carcinoma dell'endometrio era un ispessimento della rima endometriale che, misurato in termini di Multipli della Mediana (MOMs), aveva un *range* da 0,1 a 2,0 del normale a parità di età e stato ormonale. Questo aspetto è difficilmente distinguibile dall'iperplasia endometriale e dalla poliposi. L'ecostruttura del tessuto neoplastico è variabile a seconda dello stadio, del grado e della dimensione del tumore stesso: l'ecostruttura risulta più spesso iperecogena nei carcinomi ben differenziati (G1 e G2), mentre risulta disomogenea o iso/ipoecogena in quelli moderatamente differenziati o anaplastici (G3) (42,43).

Questa differenza sembra dovuta alla maggior quota di muco prodotto dai carcinomi ben differenziati rispetto a quelli anaplastici.

L'impiego del *power Doppler* consente di studiare le caratteristiche morfologiche e flussimetriche dei vasi ematici all'interno della neoplasia. Sono frequentemente osservabili vasi a distribuzione anarchica,

*shunt* artero-venosi ed aneurismi vascolari: anche se questi aspetti sono altamente suggestivi di malignità, la sovrapposizione con quadri non patologici richiede sempre una conferma istologica del dato ecografico.

Anche l'*eco-pattern* vascolare ha mostrato un'associazione con stadio, grado e dimensioni della neoplasia, così che tumori più avanzati mostrano più di frequente un *color score* più elevato e la presenza di molteplici vasi infiltranti globalmente la massa, mentre tumori a stadi più precoci mostrano un *color score* più basso (43).

### ***Stadiazione del cancro endometriale***

In passato, la stadiazione del carcinoma endometriale veniva effettuata chirurgicamente mediante l'isteroannessiectomia e la linfadenectomia pelvica ed eventualmente lombo-aortica, in casi selezionati.

Oggi, lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche consente una stadiazione pre-operatoria più accurata, che può indirizzare la paziente verso un intervento meno radicale, poiché la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica non sono necessarie nel carcinoma endometriale allo stadio I e, soprattutto, se l'invasione del miometrio è < 50%.

Del resto, il tipo di chirurgia (isterectomia totale o radicale) viene deciso sulla base di una valutazione pre-operatoria della eventuale infiltrazione al canale cervicale della neoplasia.

La possibilità di individuare gli echi endometriali e seguirne la loro estensione all'interno del miometrio e verso la cervice fa dell'ecografia trans-vaginale una metodica indicata a questo scopo (44).

Purtroppo, la possibilità che neoplasie maligne endometriali siano isocogene al miometrio, la presenza di miomi, di adenomiosi o di un'ematometra possono rendere grossolana la stadiazione ecografica pre-operatoria. Pur con queste limitazioni, la TVS è in grado di predire correttamente l'invasione miometriale nel 85% delle pazienti (44).

La tecnica per la misurazione del grado di infiltrazione miometriale prevede che l'endometrio venga visualizzato in scansione longitudinale e successivamente trasversale, ricercando eventuali zone focali di infiltrazione degli echi endometriali nel miometrio; in questi punti deve essere valutato il grado di infiltrazione della parete anteriore o posteriore ponendo il cursore a livello dei confini prossimale e distale della neoplasia con il miometrio. Sullo stesso piano di scansione viene misurato il diametro antero-posteriore dell'utero.

L'estensione degli echi neoplastici al canale cervicale è suggestiva di un tumore allo stadio II, anche se non è possibile ecograficamente

distinguere fra infiltrazione dello stroma cervicale e delle ghiandole endocervicali.

Recentemente, è stata proposta l'associazione dell'ecografia trans-vaginale e dell'esame estemporaneo intra-operatorio nella valutazione del grado di infiltrazione miometriale: l'associazione di queste due metodiche, per quanto richieda tempo e competenze, sembra dare i risultati migliori in termini di accuratezza diagnostica della stadiazione pre-chirurgica, riducendo il numero di linfadenectomie non necessarie con la loro conseguente morbilità (45).

La RM è in grado di stadare in maniera completa il carcinoma dell'endometrio, consentendo di valutare il grado di infiltrazione miometriale con una sensibilità dell'87%, l'infiltrazione dello stroma della cervice con una sensibilità dell'80% e delle pareti della vagina.

La RM è in grado di valutare l'infiltrazione del tessuto adiposo dei parametri e valutare la presenza di linfadenomegalie pelviche o lombo-aortiche in una sola metodica.

Considerando tutti i fattori (miometrio, cervice, parametri e linfonodi) necessari per la stadiazione, la RM presenta un'accuratezza del 76% rispetto alla stadiazione anatomo-patologica (46).

## BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein SR et al. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1):102-8
2. Leone FP et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(1):103-12
3. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(1):1-11
4. Suga T, Nakamoto Y et al. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2011 May; 25(4):269-75. *Epub* 2011 Mar 9
5. Signorelli M, Guerra L et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecologic Oncology* 2009; 115(2):231-5
6. Kitajima K, Murakami K et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *European Radiology* 2009; 19(6):1529-36

7. Horowitz NS, Dehdashti F et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph nodemetastasis in uterine corpus cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 95(3):546-51
8. Saga T, Higashi T et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of postoperative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17:197-203
9. Chung HH, Kang WJ et al. The clinical impact of [18F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008; 35(6):1081-8
10. Sladkevicius P, Valentin L et al. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3(3):199-208
11. Tan SL et al. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3 Pt 1):625-31
12. Timmerman D et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(5):500-5
13. Randall JM et al. Transvaginal ultrasonic assessment of endometrial growth in spontaneous and hyperstimulated menstrual cycles. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(8):954-9
14. Ludicke F et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76(1):102-7
15. Moghissi KS, Marks C. Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology, and endometrium. *Fertil Steril* 1971; 22(7):424-34
16. Zalel Y et al. The progestative effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system-when does it manifest? *Contraception* 2003; 67(6):473-6
17. Parsons AK. Evaluation of postmenopausal endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12(5):295-300
18. Saha TK et al. The validity of transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness: a comparison of ultrasound measurement with direct anatomical measurement. *BJOG* 2004; 111(12):1419-24
19. Karlsson B et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding-a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1488-94
20. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(1):125-43
21. Sheth S, Hamper UM, Kurman RJ. Thickened endometrium in the postmenopausal woman: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187(1):135-9

22. Fleischer AC et al. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986; 5(8):445-52
23. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83(5 Pt 1):738-40
24. Takacs P et al. Echogenic endometrial fluid collection in postmenopausal women is a significant risk factor for disease. *J Ultrasound Med* 2005; 24(11):1477-81
25. Jurkovic D, Alfirevic Z. DISQ 2: Endometrial thickness in asymptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(2):203
26. Smith-Bindman R, Weiss E et al. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(5):558-65
27. Lin MC et al. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. *Radiology* 1991; 180(2):427-32
28. Ettinger B, Li DK et al. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril* 1998; 69(5):865-9
29. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33
30. Ferrazzi E, Leone FP. Investigating abnormal bleeding on HRT or tamoxifen: the role of ultrasonography. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(1):145-56
31. Epstein E, Lindqvist PG et al. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. *Int J Cancer* 2009; 125(2):421-5
32. Omodei U et al. Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(4):317-20
33. Levine D, Gosink BB et al. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197(3):603-8
34. Van den Bosch T et al. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(4):377-80
35. Van den Bosch T et al. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5):1249-53
36. Affinito P et al. Ultrasonographic endometrial monitoring during continuous-sequential hormonal replacement therapy regimen in postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39(3):239-44

37. Smith-Bindman R et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280(17):1510-7
38. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275(5):370-5
39. Omodei U et al. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasound during hormone therapy: a prospective multicenter study. *Fertil Steril* 2004; 81(6):1632-7
40. Alcazar JL et al. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(6):583-8
41. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1999; 94(1):148-53
42. Cacciatore B et al. Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1):133-7
43. Epstein E et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(5):586-93
44. Savelli L, Ceccarini M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May; 31(5):560-6
45. Savelli L, Testa AC et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124:549-52
46. Manfredi R, Mirk P et al. Loco-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in predicting surgical staging. *Radiology* 2004; 231:372-8

## 6.0 STADIAZIONE

### 6.1 Storia della stadiazione del carcinoma endometriale

### 6.2 Critica alla stadiazione FIGO

### 6.3 Nuova stadiazione FIGO 2009

### 6.1 Storia della stadiazione del carcinoma endometriale

La prima stadiazione della FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) per il tumore dell'endometrio è stata adottata nel 1951 ed è rimasta in uso per circa 10 anni. Si trattava di un sistema semplice basato su due stadi. Lo stadio I, che comprendeva le forme limitate all'utero e lo stadio II, che indicava diffusione della malattia al di fuori dell'utero. Lo stadio I includeva due sottogruppi, individuabili nelle pazienti che venivano considerate clinicamente operabili ed in quelle che non lo erano. E' importante sottolineare come il concetto di operabilità clinica fosse strettamente correlato alla comorbidità della paziente e, quindi, a tutta la serie di patologie associate comprendenti il diabete, l'ipertensione o l'obesità, tali da peggiorare le percentuali di successo chirurgico. La diffusione del tumore veniva stabilita da un esame clinico.

Nel 1961 la FIGO fece una prima revisione della stadiazione, dando importanza al coinvolgimento della cervice uterina ed alla diffusione di malattia limitata alla pelvi. Si distinguevano, quindi, uno stadio 0, per quei casi dove c'era il sospetto di malattia senza avere una diagnosi di certezza; uno stadio I con il tumore confinato al corpo dell'utero; uno stadio II dove la neoplasia si estendeva alla cervice; uno stadio III con malattia limitata alla pelvi ed uno stadio IV con malattia estesa oltre la pelvi o con invasione della mucosa della vescica o del retto.

La successiva revisione FIGO del 1971 sottolineò l'importanza di altri fattori nella prognosi e nell'evoluzione di questa neoplasia, ovvero le dimensioni della cavità uterina ed il grado di differenziazione tumorale. Si andavano, quindi, a distinguere uno stadio 0 o carcinoma *in situ*; uno stadio I con il tumore confinato al corpo dell'utero, che veniva distinto in base alle dimensioni della cavità uterina in IA, se  $\leq 8$  cm e IB, se  $> 8$  cm. Inoltre, lo stadio I veniva distinto in G1, G2, G3 in base al grado di differenziazione (G1: adenocarcinoma ben differenziato, G2: adenocarcinoma differenziato con presenza

di aree solide, G3: predominanza della parte solida o tumore totalmente indifferenziato). Gli stadi II, III e IV rimanevano praticamente invariati. Anche in questo caso la valutazione clinica si basava sulla visita e sulla revisione frazionata della cavità uterina (1-3).

Negli anni, l'accuratezza di questa stadiazione è stata decisamente messa in discussione (4). Era ormai convinzione diffusa che i principali fattori prognostici per questa neoplasia fossero rappresentati dallo stadio, dall'istotipo, dal grado di differenziazione, dalla profondità dell'interessamento miometriale, dalla diffusione extrauterina, dall'interessamento degli spazi linfovaskolari, dallo stato linfonodale e dalla citologia peritoneale, oltretutto, naturalmente, dal *performance status* della paziente (5). Era chiara l'associazione tra alcuni fattori prognostici, come il grado di differenziazione e la profondità d'invasione miometriale, con il rischio di interessamento linfonodale. Si arriva, quindi, alla stadiazione del 1988, che modifica totalmente l'approccio alle pazienti con carcinoma dell'endometrio. La stadiazione da clinica diventa anatomo-chirurgica (6) (Tabella 1).

**Tabella 1 Adenocarcinoma endometriale. Stadiazione FIGO 1988**

<b>Stadio I</b>	<b>Tumore limitato al corpo dell'utero</b>
IA	Limitato all'endometrio
IB	Infiltrazione < 1/2 del miometrio
IC	Infiltrazione > 1/2 del miometrio
<b>Stadio II</b>	<b>Tumore esteso alla cervice uterina</b>
IIA	Infiltrazione delle ghiandole, ma non dello stroma
IIB	Infiltrazione dello stroma cervicale
<b>Stadio III</b>	<b>Tumore esteso al di fuori dell'utero, entro la pelvi o ai linfonodi</b>
IIIA	Estensione alla sierosa, o alle ovaie, o <i>washing</i> positivo
IIIB	Estensione alla vagina
IIIC	Estensione ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
<b>Stadio IV</b>	<b>Estensione extrapelvica o alla mucosa vescicale o intestinale</b>
IVA	Estensione agli organi adiacenti
IVB	Metastasi a distanza o ai linfonodi inguinali

Viene riconosciuta l'importanza dell'interessamento neoplastico linfonodale come fattore prognostico. Con questa revisione viene stabilito, quindi, il ruolo specifico della chirurgia, sia ai fini della stadiazione, sia del trattamento. Inoltre, diventa possibile identificare sottogruppi di pazienti in grado di beneficiare di trattamenti adiuvanti, evitando inutili sovra- o sotto-trattamenti (7). Attraverso la valutazione istologica definitiva, vengono stabiliti con accuratezza i fattori prognostici che guideranno, poi, l'eventuale trattamento complementare dopo la terapia *standard*.

La chirurgia rappresenta, così, un passaggio essenziale nel trattamento di tutte le forme di carcinoma endometriale che si rivelano aggredibili chirurgicamente; un tempo fondamentale nell'intervento raccomandato dalla FIGO viene ad essere rappresentato dalla linfadenectomia pelvica e lombo-aortica. Tuttavia, dati recenti non sembrano rilevare un aumento di sopravvivenza nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I sottoposte a linfadenectomia pelvica e lombo-aortica (8,9).

Con questa stadiazione si stabilisce l'importanza dell'invasione miometriale e dell'interessamento linfonodale come fattori prognostici, andando a suddividere lo stadio I in stadio IA, limitato all'endometrio, IB, con invasione miometriale < 50% e IC, con invasione miometriale  $\geq$  50% e lo stadio III in IIIA, in presenza di invasione della sierosa uterina e/o degli annessi e/o con presenza di citologia peritoneale positiva, IIIB, in presenza di metastasi vaginali e IIIC, in presenza di metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraortici.

Per ogni caso, deve sempre essere specificato il grado istologico G1, G2, G3.

Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni in base allo stadio sono riportate nell'*Annual Report FIGO*, Vol. 26 (Stadiazione FIGO 1988) (Tabella 2).

**Tabella 2 Sopravvivenza a 5 anni delle pazienti con adenocarcinoma endometriale.  
FIGO Annual Report 2006 Vol. 26**

Stadio	Pazienti (n°)	Età media (anni)	Sopravvivenza complessiva (%)					Hazard Ratio (95% CI)
			1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	
IA	1.054	59,0	98,2	96,6	95,3	93,7	90,8	Reference
IB	2.833	62,1	98,7	96,6	94,6	92,5	91,1	0,9 (0,7 – 1,2)
IC	1.426	66,2	97,5	93,7	89,7	87,2	85,4	1,4 (1,1 – 1,8)
IIA	430	63,8	95,2	93,2	89,0	86,0	83,3	1,8 (1,3 – 2,5)
IIB	543	63,8	93,5	85,3	80,3	76,7	74,2	2,8 (2,1 – 3,7)
IIIA	612	63,0	89,0	79,9	73,3	69,4	66,2	4,4 (3,4 – 5,8)
IIIB	80	67,0	73,5	61,6	56,7	52,7	49,9	7,3 (4,8 – 10,9)
IIIC	356	61,6	89,9	74,5	66,3	61,5	57,3	6,2 (4,7 – 8,2)
IVA	49	64,5	63,4	46,7	34,4	29,1	25,5	14,0 (9,2 – 21,2)
IVB	206	63,9	59,5	37,0	29,0	22,3	20,1	16,1 (12,2 – 21,3)

da Creasman WT et al. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95 (suppl. 1):S105-43 (10)

A parità di stadio, la sopravvivenza è strettamente correlata al grado di differenziazione ed all'istotipo. Sempre dalla stessa serie si evince, infatti, come la sopravvivenza a 5 anni in funzione del *grading* vari allo stadio IA, dal 93,4% per il grado G1 al 79,5% per il grado G3; allo stadio IIIA, dall'82,5% per il grado G1 al 45,1% per il grado G3; allo stadio IIIC, dal 66,8% per il grado G1 al 51,4% per il grado G3. La sopravvivenza a 5 anni in relazione all'istologia è dell'83,2% per il carcinoma endometrioide, dell'80,6% per il carcinoma adenosquamoso, del 77,0% per il mucinoso, del 52,6% per il carcinoma sieroso-papillare e del 62,5% per il carcinoma a cellule chiare (10) e circa il 40% per il carcinosarcoma.

## 6.2 Critica alla stadiazione FIGO

Negli anni successivi al 1988, sono state formulate numerose critiche alla stadiazione FIGO (11).

È apparso evidente, infatti, la necessità di semplificare le categorie prognostiche negli stadi iniziali, dato che la sopravvivenza per pazienti che presentavano malattia con invasione solo dello stroma endometriale o della prima metà del miometrio era sovrapponibile. L'*Annual Report* FIGO (Vol. 26) dimostra, infatti, come la sopravvivenza a 5 anni per gli stadi IA G1, IB G1, IA G2 e IB G2, sia rispettivamente di 93,4%, 91,6%, 91,3% e 93,4% e, quindi, non statisticamente diversa (10). Inoltre, gli stessi dati riportati negli *Annual Report* (Volumi 23, 24 e 25) erano del tutto simili (12). Per lo stadio II, è risultato evidente come il fattore prognostico sfavorevole non fosse l'estensione superficiale alle pseudoghiandole endocervicali, non diversa dallo stadio I, ma l'infiltrazione dello stroma della cervice. Uno studio multicentrico su 235 pazienti mostra recidive loco-regionali pari al 5,1% nel caso di estensione solo mucosale e pari al 13,3% in caso di infiltrazione dello stroma (13,14).

Si è, poi, resa necessaria anche una rivalutazione dello stadio III, poiché è risultato evidente come, in assenza di interessamento extrauterino della malattia, la presenza isolata di *washing* positivo non è di per sé un indice di peggioramento della prognosi (15,16).

Inoltre, per stratificare meglio il rischio rappresentato dalle metastasi linfonodali regionali, si è deciso di differenziare la stadiazione in funzione della positività dei linfonodi pelvici o di quelli lombo-aortici.

### 6.3 Nuova stadiazione FIGO 2009

La stadiazione che ne è scaturita (Tabella 3) ha avuto l'obiettivo di stratificare in maniera più accurata i sottostadi della classificazione precedente (17).

**Tabella 3 Adenocarcinoma endometriale. Stadiazione FIGO 2009**

<b>Stadio I</b>		<b>Tumore limitato al corpo dell'utero</b>
	IA	Nessuna infiltrazione o < 1/2 del miometrio
	IB	Infiltrazione > 1/2 del miometrio
<b>Stadio II</b>		<b>Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero</b>
<b>Stadio III</b>		<b>Estensione locale o regionale</b>
	IIIA	Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie
	IIIB	Estensione alla vagina o ai parametri
	IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
	IIIC1	Linfonodi pelvici positivi
	IIIC2	Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
<b>Stadio IV</b>		<b>Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza</b>
	IVA	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
	IVB	Metastasi a distanza

Nello stadio I sono stati inseriti i tumori limitati al corpo dell'utero, con un sottostadio IA comprendente i tumori limitati all'endometrio o con infiltrazione massima fino a metà del miometrio ed un sottostadio IB comprendente i tumori con interessamento uguale o superiore alla metà del miometrio.

Allo stadio II sono assegnati i tumori con interessamento dello stroma cervicale, ma senza interessamento di tessuti esterni all'utero.

Nello stadio III si distinguono tre sottogruppi: IIIA, con malattia estesa alla sierosa uterina od alle ovaie; IIIB, con estensione della malattia alla vagina; IIIC, con estensione della malattia ai linfonodi regionali, suddiviso in IIIC1, in caso di interessamento dei soli linfonodi pelvici e IIIC2, in caso di interessamento dei linfonodi lombo-aortici, indipendentemente dall'interessamento di quelli pelvici. Lo stadio IV resta di fatto invariato: nel IVA vengono inclusi i tumori con interessamento di organi pelvici contigui (mucosa del retto o della vescica); nel IVB tutte le forme caratterizzate da localizzazioni metastatiche a distanza.

La stadiazione FIGO non tiene in considerazione il grado di differenziazione cellulare (G1-2-3), l'istotipo e l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, che rimangono fattori prognostici indipendenti, come è probabile che sia altrettanto il volume tumorale  $\leq 2$  cm o  $> 2$  cm (18), introdotto nel modello predittivo del rischio di metastasi linfonodali adottato dai Ginecologi Oncologi della *Mayo Clinic* (17).

La rilevanza prognostica della citologia peritoneale è ancora dibattuta e, nella nuova stadiazione, l'eventuale positività deve essere segnalata senza per questo modificare l'allocatione nello stadio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer* 1993 Feb 15; 71 (Suppl 4):1460-3
2. Odcino F, Pecorelli S et al. History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 May; 101(2):205-10. *Epub* 2008 Jan 15
3. Creasman WT, Eddy GL. Recent advances in endometrial cancer. *Semin Surg Oncol* 1990; 6(6):339-42
4. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynecological cancer. *BJOG* 1989; 96(8):889-92
5. Franchi M, Raspagliesi F et al. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. *II Edizione EDITEAM, 2010*
6. Creasman WT. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-7
7. Gadducci A, Landoni F et al. Percorsi clinici in ginecologia oncologica. *Edizione EDITEAM, 2007*
8. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 Jan 10; 373(9658):125-36. *Epub* 2008 Dec 16. *Erratum in: Lancet* 2009 May 23; 373(9677):1764

9. Benedetti Panici P, Basile S et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Dec 3; 100(23):1707-16
10. Creasman WT, Odicino F et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006 Nov; 95 (Suppl. 1): S105-43
11. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28(1):1-9
12. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 May; 105(2):109. Epub 2009 Apr 3
13. Jobsen JJ, Lybeert ML et al. Multicenter cohort study on treatment results and risk factors in stage II endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(5):1071-78
14. Sopracordevole F. Il trattamento dell'adenocarcinoma dell'endometrio. *La Colposcopia in Italia Anno XXIII Aprile 2010; 1:19-27*
15. Tebeu PM, Popowski Y et al. Positive peritoneal cytology in early stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004 Aug 16; 91(4):720-4
16. Mariani A, Dowdy SC et al. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 May; 105(2):110-1. Epub 2009 Mar 14
17. Pecorelli S. Revised FIGO staging for endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105(2):103-4
18. Schink JC et al. Tumor size in endometrial cancer: a prospective factor for lymph node metastases. *Obstet Gynecol* 1987; 70:216

## **7.0 TERAPIA PRIMARIA**

### **7a Terapia conservativa**

### **7b Chirurgia**

### **7c Radioterapia**

### **7d Chemioterapia**

Il carcinoma dell'endometrio per la sua frequenza e per una diffusa ed errata connotazione di neoplasia "facile", per lungo tempo è stato considerato una neoplasia di agevole trattamento. Per quanto esposto e per quanto segue, la complessità clinica/terapeutica di questa neoplasia fa valere quello che è ben noto per le altre neoplasie ginecologiche, ovvero un significativo miglioramento della cura, quando trattata da Ginecologi Oncologi (1).

Seppure sia difficilmente realizzabile per tutti i casi il trattamento in un Centro di Riferimento, questo è necessario nei casi a maggior rischio oncologico (recidive, stadi avanzati, istologia a rischio elevato/G3, obesità o comorbidità) ed è auspicabile avere un parere specialistico pre-chirurgico in Centri Oncologici, nella maggioranza dei casi.

### **7a Terapia conservativa**

Il 20-25% dei casi di tumore dell'endometrio si manifesta prima della menopausa colpendo, in circa il 5-8% dei casi, donne di età < 40 anni (2). Oltre il 70% di queste donne è nullipara al momento della diagnosi. Attualmente, la terapia d'elezione è l'isterectomia extrafasciale, con annessiectomia bilaterale e conseguente perdita della funzione riproduttiva. Tuttavia, la possibilità di adottare un trattamento conservativo nei riguardi di queste pazienti è di grande attualità, soprattutto a causa dello spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza, che coincide con un aumento di frequenza del carcinoma endometriale.

Le caratteristiche del carcinoma che insorge in età giovanile sono più spesso comuni al tipo I, ben differenziato, confinato all'endometrio (stadio I) e ad alta espressione di recettori per gli estrogeni ed il progesterone, con una prognosi di sopravvivenza

a 5 anni, che si aggira intorno al 95% (3). Il fattore di rischio più comune è rappresentato dall'anovulazione cronica (PCOS), che, impedendo la produzione di progesterone, determina un mancato bilanciamento del ruolo proliferativo svolto dagli estrogeni sull'endometrio. Tale evidenza ha rappresentato il presupposto in base al quale, fino a partire dagli anni '60, è stato proposto l'utilizzo dei progestinici nel trattamento del carcinoma endometriale in donne desiderose di prole (4). A partire da tali esperienze, oltre 50 studi sono stati condotti allo scopo di valutare l'uso di progestinici in giovani donne, desiderose di prole, affette da carcinoma endometriale in stadio iniziale.

### ***Diagnosi e valutazione pre-trattamento***

Tutte le donne affette da sanguinamento uterino anomalo non rispondente a terapia ormonale e/o con anovulazione cronica dovrebbero essere sottoposte ad ecografia trans-vaginale (TVS, *Trans-Vaginal Sonography*) e, in base al rilievo ecografico, ad isteroscopia diagnostica con biopsia. Sulla base della letteratura presente, l'eligibilità al trattamento conservativo dovrebbe essere limitata alle pazienti con tumori in stadio IA, grado I FIGO (5), poiché con l'incremento dello stadio aumenta il rischio di metastasi pelviche e para-aortiche. La biopsia permette inoltre di valutare l'espressione del recettore per gli estrogeni ed il progesterone (ER/PR) e, di conseguenza, predire la risposta alla terapia progestinica e la prognosi. Prima di un trattamento conservativo è anche necessario effettuare TC o RM addominale con mezzo di contrasto, allo scopo di escludere la diffusione della neoplasia. Infatti, la presenza di malattia al di fuori dell'endometrio rappresenta un criterio assoluto di esclusione dal trattamento conservativo. La risonanza coadiuvata dall'ecografia è in grado di valutare l'infiltrazione miometriale, la diffusione allo stroma cervicale ed il coinvolgimento linfonodale, seppure nell'ultimo caso con una ridotta sensibilità (6).

Altro aspetto importante, per il quale si rende necessario un adeguato *counseling*, è il rischio della presenza di un concomitante tumore dell'ovaio nell'11-29% dei casi di carcinoma endometriale in pazienti in pre-menopausa (circa 5 volte maggiore rispetto all'incidenza in post-menopausa). Nonostante l'ecografia sia da considerarsi l'esame di elezione in questi casi, una laparoscopia diagnostica seguita da chirurgia deve essere sempre effettuata ogniqualvolta si sospetti un cancro ovarico concomitante.

***Counseling genetico***

Nella valutazione di una paziente affetta da carcinoma endometriale in età giovanile, non va mai escluso il sospetto di sindrome di Lynch, anche nota come cancro del colon ereditario di origine non polipoide (HNPCC). Questa infatti rappresenta la causa di un'alta percentuale (9-12%) di tumori dell'endometrio diagnosticati in giovane età. La diagnosi di sindrome di Lynch può essere fatta solo attraverso l'identificazione di una mutazione germinale in 1 dei 4 geni (*MLH1*, *MLH2*, *MSH6* e *PMS2*) del *mismatch repair* (MMR), attraverso specifici test genetici (7).

***Modalità del trattamento conservativo: i dati della letteratura***

Gli studi in supporto di un trattamento conservativo al fine procreativo sono molteplici ed includono *case report*, casistiche istituzionali e studi retrospettivi (8,9). Tuttavia, non esistono studi prospettici randomizzati che confrontino i diversi approcci terapeutici e, di conseguenza, trattamenti *standard* non sono stati ancora stabiliti. I progestinici rappresentano la categoria di farmaci maggiormente utilizzata, anche se non c'è consenso uniforme riguardo al singolo agente, alla dose ed alla durata ottimale del trattamento. Tuttavia, un ulteriore vantaggio può essere rappresentato dall'asportazione in resectoscopia della neoplasia seguita dalla terapia con progestinico, anche se limitatamente ad alcuni casi.

***1. Trattamento resectoscopico della neoplasia seguito da progestinico***

Di recente, è stato proposto un trattamento resectoscopico in donne con tumore allo stadio IA, con desiderio di fertilità, seguito dall'assunzione di Megestrol acetato (MA) alla dose di 160 mg al giorno per 6 mesi. La tecnica consiste nell'asportazione della lesione, che deve essere rigorosamente unifocale, seguita dall'asportazione dell'endometrio circostante e del miometrio sottostante la lesione (10).

***2. Trattamento progestinico esclusivo***

I progestinici più comunemente usati in letteratura includono MA, Medrossiprogesterone acetato (MPA), il dispositivo a rilascio intrauterino di Levonorgestrel, Norethindrone e Depomedrossiprogesterone acetato. In particolare, MA viene usato ad una dose compresa tra 40-160 mg al giorno e MPA ad una dose tra 200-600 mg al giorno. Dosi maggiori non sono state associate ad un maggiore beneficio, ma ad un aumento degli effetti collaterali come tromboflebite, aumento ponderale, sbalzi d'umore, cambi nella *libido*, mal di testa e disturbi del sonno. La mancata

risposta al progestinico dopo 3 mesi di trattamento non deve essere considerata un fallimento, giacché nella maggior parte dei casi per ottenere una risposta completa (CR) sono necessari 6 mesi di terapia. Durante il trattamento progestinico, la paziente deve effettuare ogni 3 mesi una biopsia endometriale di controllo.

Due tra le più importanti *review* presenti in letteratura (11,12) dimostrano come quasi l'80% delle pazienti abbia una CR al trattamento. Tra il 24% ed il 33% di queste CR recidivano entro i primi 4 anni. Queste pazienti sono state sottoposte ad un secondo ciclo di terapia, al quale hanno risposto nel 70% dei casi. Un 20% dei casi ha, invece, già dopo il primo ciclo di terapia una persistenza o progressione di malattia ed in questi casi, l'intervento chirurgico diventa obbligatorio. Le pazienti possono iniziare il loro programma procreativo solo dopo aver raggiunto una CR alla terapia (Tabella 1).

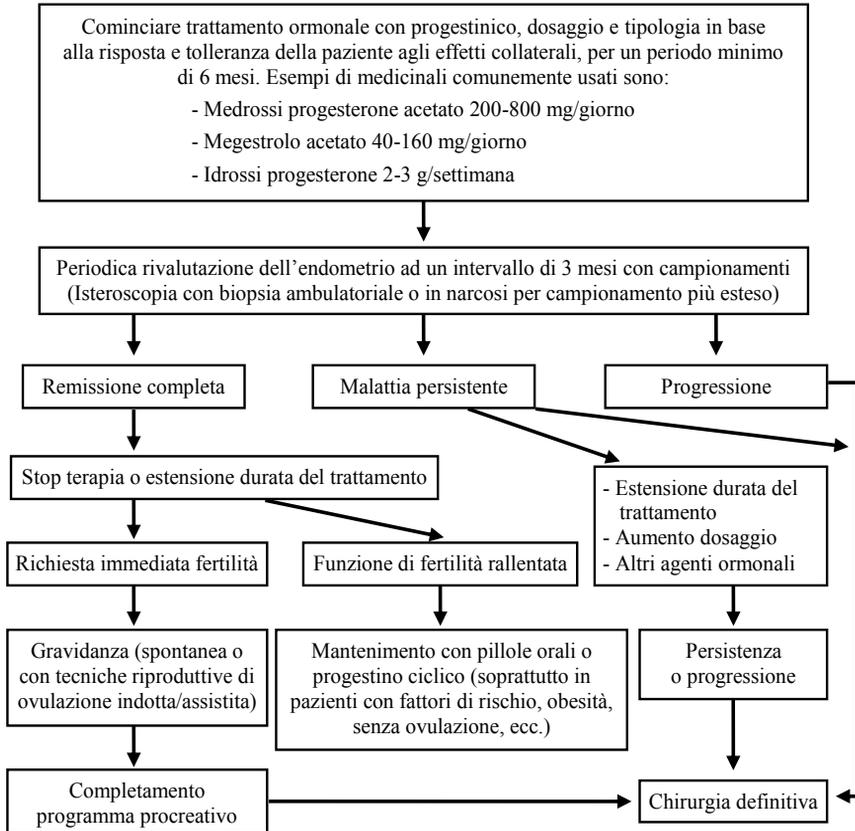
### ***Trattamento conservativo e fertilità: opzioni terapeutiche***

I dati sulla fertilità derivano anch'essi da *case report* e piccoli studi prospettici. Le pazienti possono iniziare il programma procreativo solo alla risoluzione dalla patologia neoplastica e la gravidanza può essere ottenuta su ciclo ovulatorio spontaneo od indotto con o senza inseminazione uterina o con tecniche di fecondazione *in vitro*. In una recente *review* (12) sull'argomento, tutti i casi che avevano ottenuto una risposta completa ebbero almeno una gravidanza. Anche in 1/3 delle donne affette da recidiva, la gravidanza fu ottenuta con successo. La crioconservazione degli ovociti può essere considerata un'altra opzione, sebbene sperimentale. Tuttavia, l'incidenza di gravidanze risulta significativamente più alta con le tecniche *standard* di fecondazione *in vitro*.

In conclusione, nonostante i dati confortanti della letteratura, la terapia ormonale non può essere considerata allo stato attuale un trattamento definitivo per il carcinoma endometriale in stadio iniziale. Non esistendo studi osservazionali a lungo termine, il trattamento chirurgico demolitore, alla fine del programma riproduttivo, rimane pertanto auspicabile. La rimozione delle ovaie in una donna giovane è associata alla comparsa di malattie cardiovascolari, osteoporosi ed altri sintomi menopausali. Tuttavia, in considerazione dell'alto rischio di coesistenza di metastasi ovariche, l'annessectomia va incoraggiata ed eventualmente considerata una terapia ormonale sostitutiva.

Il trattamento conservativo va dunque eseguito soltanto in Centri con esperienza specifica o meglio nell'ambito di studi clinici.

**Tabella 1**



**BIBLIOGRAFIA**

1. Chan JK, Sherman AE et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:832-8
2. Jemal A, Siegel R et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 Sep-Oct; 60(5):277-300. *Epub* 2010 Jul 7. *Erratum in: CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr; 61(2):133-4

3. Wang CB, Wang CJ et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002 Apr 15; 94(8):2192-8
4. Kempson RL, Pokorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. *Cancer* 1968 Apr; 21(4):650-62.
5. Dorais J, Dodson M et al. Fertility-sparing management of endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 2011 Jul; 66(7):443-51
6. Savelli L, Ceccarini M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May; 31(5):560-6
7. Burt RW, Barthel JS et al; NCCN: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 Jan; 8(1):8-61
8. Mazzon I, Corrado G et al: Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer* 2005 Sep-Oct; 15(5):974-8
9. Ushijima K, Yahata H et al: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1; 25(19):2798-803
10. Mazzon I, Corrado G et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010 Mar 1; 93(4):1286-9. *Epub* 2009 Aug 22
11. Ramirez PT, Frumovitz M et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004 Oct; 95(1):133-8. *Review*
12. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S et al. Fertility-sparing in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67(4):250-68. *Epub* 2009 Mar 24

## 7b Chirurgia

Allo stato dell'arte, il trattamento chirurgico primario del carcinoma dell'endometrio richiede un'attenta valutazione, poiché sono disponibili diverse opzioni operative, dalla scelta della via di accesso alla modulazione dell'aggressività chirurgica, al fine di ottimizzare, caso per caso, il trattamento stesso.

Lo *standard* chirurgico stadiativo (e terapeutico) del carcinoma dell'endometrio è rappresentato dall'isterectomia radicale di classe A secondo Querleu-Morrow (1), anche identificabile come isterectomia extrafasciale ed isterectomia di classe I secondo Piver-Rutledge, con annessiectomia bilaterale e con linfadenectomia pelvica e/o aortica, in casi selezionati.

Tuttavia, i trattamenti chirurgici proponibili si possono discostare anche in maniera radicale dallo *standard* chirurgico di riferimento, sia in funzione dell'estensione della malattia sia delle caratteristiche della paziente. Di seguito, sono esposte le differenti terapie chirurgiche in funzione della diffusione di malattia.

### ***Terapia chirurgica delle neoplasie iniziali nella donna giovane desiderosa di prole***

Alcuni gruppi italiani hanno proposto ed effettuato da circa 10 anni il trattamento chirurgico con resezione isteroscopica delle neoplasie iniziali dell'endometrio nella donna giovane desiderosa di prole, con ottimi risultati, anche se la casistica è ancora molto scarsa. La paziente ideale candidata a questo tipo di trattamento è la paziente giovane, d'età < 40 anni, fortemente desiderosa di prole, con tumore endometriale, istotipo endometriode, ben differenziato, monolocale e non infiltrante il miometrio.

Il trattamento chirurgico in questi casi consiste nella rimozione isteroscopica della lesione e del miometrio sottostante, cui segue una terapia medica con progestinico per almeno 6 mesi ed un lungo *follow-up* isteroscopico prima di poter intraprendere la ricerca di una gravidanza (2). Una volta terminata la gravidanza, è consigliata la radicalizzazione chirurgica del trattamento con istero-annessiectomia. Trattandosi di un trattamento sperimentale sarebbe opportuno, allo stato attuale, limitare questo tipo di approccio a Centri di riferimento con esperienza specifica o nell'ambito di protocolli clinici sperimentali controllati.

### ***Terapia chirurgica delle neoplasie confinate al corpo dell'utero ed all'epitelio ghiandolare del canale cervicale***

La terapia chirurgica dei tumori confinati al corpo dell'utero ed all'epitelio ghiandolare del canale cervicale consiste essenzialmente nell'esecuzione di un'isterectomia radicale di tipo A secondo Querleu-Morrow con annessiectomia bilaterale (3). La suddetta procedura è realizzabile con risultati oncologici sovrapponibili, allo stato attuale delle conoscenze, con diversi approcci chirurgici da scegliere in funzione delle caratteristiche della neoplasia e della paziente. Tali vie di accesso sono: 1) laparoscopia tradizionale, con o senza assistenza vaginale, 2) via vaginale e 3) laparotomia.

Attualmente, il *gold standard* di riferimento è rappresentato dalla laparoscopia, poiché unisce i vantaggi peculiari della laparotomia, quali la visione generale e l'ampia possibilità di intervento sia nello scavo pelvico sia nell'addome con la mini-invasività e la paucitraumaticità proprie della via vaginale (4).

La quasi totalità degli studi di confronto tra laparoscopia e laparotomia, che rappresenta il passato *gold standard*, ha evidenziato una sostanziale sovrapponibilità dei due approcci chirurgici sia in termini di adeguatezza della resezione chirurgica sia in termini di numero di linfonodi asportati, con un significativa riduzione delle complicanze intra- e post-operatorie ed una migliore qualità di vita a breve termine delle pazienti a favore dell'approccio laparoscopico (4).

E' tuttavia necessario sottolineare l'importanza di alcuni artefatti istologici nelle pazienti operate per via laparoscopica e la possibilità di sviluppare complicanze, eccezionali dopo laparotomia, ma relativamente più frequenti dopo laparoscopia, come le metastasi *port-site* e la discesa di cupola vaginale (5,6).

Tali considerazioni assumono un valore particolare nel trattamento di questa specifica patologia per la forte associazione esistente tra cancro dell'endometrio ed obesità e diabete, due dei maggiori fattori di rischio per le complicanze delle ferite chirurgiche.

Un recente studio (GOG-LAP2) ha randomizzato 2.616 pazienti affetti da adenocarcinoma dell'endometrio in stadio I o IIA tra stadiazione laparotomica e laparoscopica (7). L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera di progressione, essendo la non-inferiorità definita come la differenza di tasso di recidiva a 3 anni di *follow-up* inferiore a 5,3%. Il tasso di recidiva a 3 anni è stato del 10,24% nel braccio laparotomico e dell'11,39% nel braccio laparoscopico, con una differenza stimata tra i 2 gruppi dell'1,14%. Sebbene tale differenza

è stata inferiore a quella prestabilita, i requisiti statistici della non-inferiorità non sono stati raggiunti perché i numeri di recidive in entrambi le braccia sono stati inferiori a quelli previsti. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 89,8% in entrambi i gruppi.

In questo contesto devono essere valutati due nuovi interessanti approcci quali la laparoscopia robotica e la laparoscopia con *single-port*. Per entrambe le tecniche, le casistiche sono numericamente estremamente limitate ed il *follow-up* troppo breve per poter esprimere solide opinioni. Tuttavia, alcune considerazioni “filosofiche” sono necessarie e, anzi, doverose. Per quanto riguarda l'*outcome* oncologico, considerato che con questi approcci è possibile realizzare chirurgicamente tutto quello che può essere realizzato con la laparoscopia tradizionale, nelle medesime condizioni ambientali (i.e. CO<sub>2</sub> pneumoperitoneo) e con i medesimi strumenti, non vi sono elementi che ne controindichino di principio l'utilizzo. Discorso diverso invece riguarda la presunta superiorità di un approccio rispetto ad un altro tra laparoscopia tradizionale, robotica e *single-port*, in termini di complicanze, qualità di vita a breve termine e costi per cui ogni valutazione è senz'altro prematura. Per quanto concerne il tema dell'ottimizzazione dei trattamenti in funzione dei costi, un posto di rilevanza andrebbe riservato all'approccio vaginale nella terapia chirurgica del carcinoma endometriale iniziale. A supporto di tale scelta, vi sono numerosi studi in letteratura che suggeriscono chiaramente la non indispensabilità dell'esplorazione completa della pelvi e dell'addome, tecnicamente impossibile in caso di approccio vaginale, nelle neoplasie dell'endometrio confinate al corpo uterino, agli esami strumentali pre-operatori.

Nel 2010, Abu Freij et al. (8) hanno condotto uno studio retrospettivo su 337 pazienti con neoplasia endometriale, istotipo endometrioido, confinata all'utero alla valutazione RM pre-operatoria, evidenziando che, in questo sottogruppo di pazienti, il rischio di presenza di malattia intra-peritoneale era dello 0,8%.

Inoltre, tale rischio si annullava, se si escludevano dall'analisi le pazienti con tumori G3 e/o infiltrazione miometriale > 50% (8).

Di conseguenza, appare oncologicamente accettabile e sicuramente efficiente da un punto di vista di analisi dei costi proporre l'approccio vaginale alle pazienti con: i) vagina adeguatamente abitabile ed utero non eccessivamente aumentato di volume, ii) cancro dell'endometrio,

istotipo endometrioides, moderatamente e ben differenziato, con infiltrazione miometriale < 50%.

L'esame istologico estemporaneo dell'utero permetterebbe comunque in tali pazienti di ricorrere ad una stadiazione chirurgica intensiva, in caso di necessità e/o errore nella valutazione pre-operatoria, senza dover effettuare un nuovo intervento.

Per quanto riguarda l'approccio laparotomico, allo stato dell'arte, le indicazioni appropriate sono limitate a quei casi di utero così voluminoso da non poter essere estratto integro per via vaginale. Indicazioni relative sono rappresentate dagli istotipi speciali, quali il carcinoma sieroso e quello a cellule chiare. Tali tumori richiedono, infatti, una completa ed attenta esplorazione della cavità peritoneale in considerazione dell'alto rischio di diffusione intra-peritoneale di malattia macro e/o microscopica (30-40% dei casi, a seconda delle casistiche) e l'attuazione di una vera e propria stadiazione intra- e retroperitoneale e l'omentectomia, pratica non sempre di semplice esecuzione per via laparoscopica.

### ***Terapia chirurgica delle neoplasie con diffusione di malattia allo stroma cervicale***

Diversi studi hanno dimostrato, in passato, un significativo vantaggio per le pazienti in stadio II di malattia (vecchia classificazione) sottoposte ad isterectomia radicale modificata (assimilabile al tipo II secondo Piver ed al tipo B secondo Querleu-Morrow), rispetto a quelle trattate con isterectomia extrafasciale, sia in termini di controllo locale della malattia sia in termini di sopravvivenza globale. Tuttavia, studi più recenti hanno messo in dubbio la validità terapeutica dell'isterectomia radicale tipo B in questo gruppo di pazienti. Wright et al. (9), in particolare, in un'analisi condotta su un *database* di 1.577 pazienti con carcinoma endometriale in stadio II, secondo la vecchia classificazione, hanno evidenziato che la sopravvivenza di queste pazienti era correlata all'esecuzione della radioterapia adiuvante e non all'essere state o meno sottoposte ad isterectomia radicale. Tuttavia, gli stessi Autori sottolineano che un ulteriore vantaggio in termini di sopravvivenza globale era osservabile nelle pazienti trattate con isterectomia radicale più radioterapia adiuvante. In questo contesto, seppur in mancanza di dati conclusivi, è ragionevole consigliare l'esecuzione di un'isterectomia radicale di tipo B secondo Querleu-Morrow, con annessiectomia bilaterale nei tumori estesi allo stroma della cervice uterina.

***Terapia chirurgica delle neoplasie con diffusione extrauterina***

Per quanto riguarda il ruolo della chirurgia nel trattamento primario del cancro dell'endometrio con diffusione intra-peritoneale, molteplici studi hanno suggerito un ruolo fondamentale della citoriduzione chirurgica, in analogia a quanto ormai assodato nel trattamento del cancro dell'ovaio. A conferma di ciò, una recente meta-analisi condotta da Barlin et al. (10), comprendente 14 studi per un totale di 672 pazienti con tumore avanzato o recidivato, ha evidenziato un significativo aumento della sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale, definita come residuo tumore < 2 cm ed un *trend* ulteriormente migliorativo della prognosi, direttamente correlato alle dimensioni del residuo tumore, fino a residuo tumore assente alla fine della chirurgia. Gli Autori sottolineano che una citoriduzione ottimale, variamente definita, ed una citoriduzione a zero erano ottenibili, rispettivamente, nel 52-75% e nel 18-75% dei casi. Rimangono invece oggetto di ampie discussioni il ruolo della chirurgia resettiva di metastasi a distanza, siano esse associate o meno a diffusione intra-peritoneale di malattia e l'opportunità ed il numero massimo di eventuali resezioni intestinali in queste pazienti solitamente ad alto rischio di complicanze, a causa dell'età spesso avanzata e delle patologie tipicamente associate, quali obesità e diabete.

Nelle pazienti con tumore in stadio post-chirurgico superiore al II sottoposte ad isterectomia l'approccio laparoscopico, a differenza di quanto rilevato per neoplasie nei primi stadi, è gravato da complicanze post-operatorie superiori rispetto alla laparotomia, come riportato in un recente studio multicentrico italiano condotto nell'arco di 10 anni su oltre 1000 casi (11).

In conclusione:

- a) nelle pazienti con diffusione extrauterina della neoplasia è oggi consigliabile il massimo sforzo chirurgico a patto di ottenere una citoriduzione a zero, qualora età e *performance status* siano permissivi.
- b) nelle pazienti in cui è presumibile una diffusione di malattia oltre il corpo o lo stroma cervicale, l'approccio chirurgico va valutato alla luce del possibile aumento di morbosità legato alla laparoscopia.

Tutti i casi, dunque, in cui si sospetta una diffusione di malattia oltre lo stroma cervicale vanno valutati e trattati chirurgicamente solo in Centri di riferimento.

***Annessiectomia nelle pazienti giovani***

Particolare attenzione nel contesto della terapia chirurgica primaria del carcinoma dell'endometrio deve essere dedicata alla pratica dell'annessiectomia bilaterale nelle donne in età pre-menopausale. Tale procedura è senz'altro consigliabile nelle donne in peri-menopausa e, a prescindere dall'età, nelle pazienti con familiarità per cancro ovarico e/o per cancro coloretale ereditario non polipoide (HNPCC) o con carcinomi ad istotipo speciale, per l'alta incidenza di metastasi annessiali in questi casi. Altrettanto non si può dire per le pazienti giovani, senza familiarità, con carcinoma endometriale endometrioidale in stadio iniziale, per le quali la menopausa precoce rappresenta un fattore di rischio per l'osteoporosi e le patologie cardiovascolari, assunto che la terapia ormonale sostitutiva, anche se non chiaramente controindicata, è molto discutibile. In queste situazioni è consigliabile un adeguato *counseling* con la paziente.

***Linfoadenectomia***

La conoscenza dello stato linfonodale rappresenta un fattore di prognosi di primaria importanza nel carcinoma dell'endometrio, come testimoniato dalla nuova stadiazione di questo tumore. Tale conoscenza rappresenta inoltre un criterio rilevante nella scelta di sottoporre o meno la paziente ad un'eventuale terapia adiuvante e nella scelta del tipo di terapia adiuvante. Tuttavia, il ruolo terapeutico diretto, ovvero la rimozione della metastasi stessa, ed indiretto, ovvero la guida nella scelta delle terapie adiuvanti, della linfoadenectomia nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio è attualmente oggetto di profonde riflessioni. Due recenti studi randomizzati con una forte potenza statistica ovvero l'ASTEC (12), che ha coinvolto 1.408 pazienti con diversi istotipi in tutti gli stadi di malattia e lo studio condotto da Benedetti-Panici et al. (13), comprendente 514 pazienti con carcinoma endometriale endometrioidale/adenosquamoso in stadio I, non hanno infatti evidenziato alcun vantaggio né in termini di sopravvivenza globale né in termini di sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti sottoposte a linfoadenectomia.

E' necessario altresì menzionare una gran mole di ricerche, spesso retrospettive e con casistiche molto più ristrette, che hanno invece dato risultati opposti. In questo contesto, non è quindi possibile formulare alcun consenso circa la definizione di un eventuale sottogruppo di pazienti che beneficerebbe dell'esecuzione di una linfoadenectomia e neppure sull'estensione dell'eventuale

linfadenectomia, sia in termini di numero minimo di linfonodi da asportare sia in termini di estensione (i.e. pelvica o pelvica ed aortica). Il principale vantaggio della linfadenectomia sistematica è quello di identificare le pazienti con linfonodi negativi, che hanno un rischio molto basso di recidiva. Il limite principale è che la dissezione linfonodale necessita di un chirurgo con esperienza specifica ed implica un potenziale aumento delle complicanze (ileo post-operatorio, linfociti, linfedema). Le complicanze, oltretutto, sono correlate all'estensione della stessa (14,15).

Di fatto, tuttavia, lo *staging* chirurgico è considerato il trattamento *standard* nei Centri di riferimento di Ginecologia Oncologica, come pure la rimozione di linfonodi *bulky* (16,17).

Infine, per quanto riguarda il ruolo della ricerca del linfonodo sentinella nella gestione chirurgica delle pazienti con carcinoma dell'endometrio, tale procedura è ancora da ritenersi sperimentale e metodologicamente scarsamente definita per una sua applicazione routinaria a breve termine, nonostante gli interessanti risultati preliminari riportati da alcuni gruppi (18).

## BIBLIOGRAFIA

1. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008 Mar; 9(3):297-303
2. Mazzon I, Corrado G et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010 Mar 1; 93(4):1286-9
3. Signorelli M, Lissoni AA et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009 Dec; 16(12):3431-41
4. Frumovitz M, Escobar P, Ramirez PT. Minimally invasive surgical approaches for patients with endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011 Jun; 54(2):226-34
5. Ramirez PT, Frumovitz M et al. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(6):1070-7
6. Cronin B, Sung VW et al. Vaginal cuff dehiscence: risk factors and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:284-8
7. Walker JL, Piedmonte MR et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive

- surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (7):695-700
8. Abu Freij M, Saleh H et al. The use of MRI for selecting patients with endometrial cancer and significant co-morbidities for vaginal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2011 May; 283(5):1097-101
  9. Wright JD, Fiorelli J et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Apr; 200(4):419.e1-7
  10. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010 Jul; 118(1):14-8
  11. Palomba S, Ghezzi F et al. Laparoscopic versus abdominal approach to endometrial cancer: a 10-year retrospective multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:425-33
  12. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10; 373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: *Lancet* 2009 May 23; 373(9677):1764
  13. Benedetti Panici P, Basile S et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Dec 3; 100(23):1707-16
  14. Franchi M, Ghezzi F et al. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001; 78(4):232-7
  15. Abu-Rustum NR, Alektiar K et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103(2):714-8
  16. Bristow RE, Zahurak ML et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:664
  17. Di Saia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology 8th ed. *Elsevier Saunders Philadelphia* 2012
  18. Kang S, Yoo HJ et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011 Dec; 123(3):522-7. Epub 2011 Sep 25

## 7c Radioterapia

La moderna oncologia radioterapica si basa sull'impostazione multidisciplinare dei trattamenti, sulla prescrizione secondo Linee Guida *evidence-based* e sull'impiego ottimale delle nuove tecnologie d'irradiazione.

Nel carcinoma dell'endometrio, la radioterapia trova il suo ruolo come trattamento adiuvante dopo la chirurgia o come terapia esclusiva in pazienti inoperabili per comorbidità.

### ***Radioterapia adiuvante***

Gli studi randomizzati hanno evidenziato l'importanza di suddividere le pazienti in classi di rischio basate sulla probabilità di ripresa di malattia loco-regionale o a distanza (1-5). La radioterapia adiuvante è indicata in funzione del rischio di recidiva pelvica e/o vaginale. Nel primo caso, il trattamento è costituito dall'irradiazione con fasci esterni; nel secondo caso, dalla brachiterapia endovaginale. In presenza di entrambi i tipi di rischio, le due metodiche vanno associate.

A fronte di un intervento chirurgico radicale (margini negativi, colpectomia adeguata), il rischio di recidiva pelvica sussiste in relazione al *grading* elevato (G2, G3), all'infiltrazione della metà esterna del miometrio, all'invasione dell'istmo e del collo, all'interessamento degli spazi linfovaskolari, alle dimensioni del tumore ( $\geq 2$  cm) ed ai linfonodi pelvici positivi o non noti. Il rischio di recidiva vaginale è correlato all'entità della colpectomia ed agli stessi fattori condizionanti l'indicazione all'irradiazione pelvica.

Non vi è in letteratura un'assoluta concordanza sul significato prognostico dei fattori di rischio.

Nell'ultimo decennio, il trattamento radiante post-operatorio del carcinoma dell'endometrio confinato all'utero è stato oggetto di numerosi studi randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi (1-5). In Tabella 1 sono sintetizzati i principali studi randomizzati sulla radioterapia adiuvante.

**Tabella 1 Principali studi randomizzati sulla radioterapia adiuvante del carcinoma endometriale confinato all'utero**

<i>Studi clinici</i>	<i>N° Pz</i>	<i>Chirurgia</i>	<i>Random</i>	<i>Recidive L-R (%)</i>		<i>Sopravvivenza % (anni)</i>	<i>Complicanze Severe (GE%)</i>
NORWEGIAN (1)	540	LIAB	BRT	6,9	p<0,01 a 5 anni	89 (5)	-
			BRT+RTE	1,9		91 (5)	
PORTEC-1 (2)	715	LIAB	<i>Follow-up</i>	14,0	p<0,001 a 5 anni	85% (5)	2
			RTE	4,0		81% (5)	
GOG-99 (3)	448	LIAB e dissezione linfonodale/ <i>sampling</i>	<i>Follow-up</i>	12,0	p=0,007 a 2 anni	86% (4)	4,3
			RTE	3,0		92% (4)	
ASTEC/EN,5 (4)	905	LIAB e dissezione linfonodale/ <i>sampling</i>	<i>Follow-up</i>	6,1	p=0,02 a 5 anni	84% (5)	3
			RTE (50% per ogni braccio BRT)	3,2		84% (5)	
PORTEC-2 (5)	427	LIAB	BRT	5,1	p=0,17 a 5 anni	84,8% (5)	2
			RTE	2,1		79,6% (5)	

LIAB: isterectomia con annessiectomia bilaterale laparotomica; BRT: brachiterapia; RTE: radioterapia pelvica; Recidive L-R: recidive loco-regionali (vaginali e pelviche); GE: tossicità gastroenterica

Lo studio randomizzato di Aalders et al. (1) ha reclutato 540 pazienti trattate per adenocarcinoma dell'utero allo stadio I dal 1968 al 1974. Dopo l'intervento chirurgico, tutte le pazienti sono state sottoposte a brachiterapia endovaginale (BRT: 6000 RAD) e poi randomizzate in 2 gruppi. Il gruppo A non ha ricevuto alcun ulteriore trattamento (controllo); il gruppo B è stato sottoposto ad irradiazione dei linfonodi pelvici (RTE: 4000 RAD). Ad un *follow-up* variabile da 3 a 10 anni, è stata evidenziata una significativa riduzione delle recidive vaginali e pelviche nel gruppo B rispetto al gruppo A (1,9% vs 6,9%, p<0,01). D'altra parte, più pazienti nel gruppo B hanno sviluppato metastasi a distanza rispetto al gruppo A (9,9% vs 5,4%).

Questo studio randomizzato, con i limiti dovuti ad una tecnica radioterapica non moderna, ha pertanto concluso che la radioterapia pelvica riduce le recidive vaginali, ma non influenza le metastasi

a distanza o la sopravvivenza.

Da un'analisi per sottogruppi, è risultato tuttavia che le pazienti con infiltrazione miometriale  $> 50\%$  e G3 avevano un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza cancro-correlata (18% vs 27%) se avevano effettuato radioterapia pelvica (1).

Nello studio randomizzato PORTEC 1 (2), sono state studiate 715 pazienti con neoplasia endometriale allo stadio I provenienti da 19 Centri oncologici diversi. Sono state escluse le pazienti con neoplasia allo stadio patologico IC G3, perché considerate ad alto rischio di ripresa locale ed a distanza e, quindi, non randomizzabili per gli obiettivi dello studio sulla base dei dati dello studio di Aalders et al. (1). Gli Autori hanno confrontato la radioterapia pelvica post-operatoria (RTE: 46 Gy) contro nessun ulteriore trattamento clinico.

*End-point* primari dello studio erano i tassi di incidenza di recidive loco-regionali e la sopravvivenza globale, mentre gli *end-point* secondari sono stati la valutazione della tossicità e la sopravvivenza dopo recidiva.

Con un *follow-up* mediano di 52 mesi, l'incidenza attuariale di recidiva loco-regionale a 5 anni è stata del 4% nel gruppo sottoposto a radioterapia e del 14% nel gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). La sopravvivenza globale attuariale a 5 anni è risultata simile nei due gruppi: 81% dopo radioterapia e 85% nel gruppo controllo ( $p = 0,31$ ).

I tassi di mortalità cancro-correlata sono stati del 9% nel gruppo sottoposto a radioterapia e del 6% in quello di controllo ( $p = 0,37$ ).

Le complicanze correlate al trattamento si sono verificate nel 25% delle pazienti radiotrattate e nel 6% dei controlli ( $p < 0,0001$ ).

Tuttavia, i due terzi delle complicanze sono state di grado lieve. Complicanze di grado severo sono state osservate in 8 pazienti, di cui 7 nel gruppo della radioterapia (2%).

La sopravvivenza a 2 anni dopo recidiva vaginale è stata del 79%, mentre, dopo recidiva pelvica o metastasi a distanza, solo del 21%.

La sopravvivenza dopo recidiva è risultata significativamente migliore nelle pazienti nel gruppo di controllo ( $p = 0,02$ ).

La radioterapia e l'età  $< 60$  anni sono risultate le 2 variabili in grado di ridurre significativamente le recidive loco-regionali, come riportato dagli Autori nell'analisi multivariata.

In conclusione, è stato dimostrato un vantaggio terapeutico in termini di controllo locale nelle pazienti irradiate (2,6). Tuttavia, a fronte di una riduzione significativa del tasso di recidive loco-regionali, la radioterapia non si è dimostrata utile nell'aumentare la sopravvivenza globale (7).

In considerazione dell'aumento della morbilità correlata al trattamento,

gli Autori hanno concluso che la radioterapia post-operatoria non è indicata nelle pazienti con carcinoma endometriale allo stadio I di età < 60 anni e/o con tumori G2 ed invasione superficiale.

I limiti dei 2 studi presentati consistono nell'assenza di una stadiazione chirurgica formale delle pazienti arruolate, nell'eterogeneità della casistica analizzata e nell'inadeguatezza del trattamento radiante impiegato.

Lo studio randomizzato di Keyset al. (GOG 99) pubblicato nel 2004 (3), ha arruolato 448 pazienti con adenocarcinoma dell'endometrio IB, IC e II e classificate a "rischio intermedio". 392/448 pazienti sono state randomizzate a nessuna terapia adiuvante (NAT) dopo chirurgia (202 pazienti) o radioterapia pelvica (RT) (190 pazienti).

Con un *follow-up* mediano di 69 mesi, l'incidenza attuariale di recidiva (CIR) a 2 anni è stata del 12% nel braccio NAT e del 3% nel braccio RT (RR: 0,42,  $p=0,007$ ). La sopravvivenza attuariale a 4 anni è stata dell'86% nel braccio NAT e del 92% nel braccio RT, pur non raggiungendo la significatività statistica (RR: 0,86,  $p=0,557$ ). Le pazienti arruolate sono state ulteriormente classificate in 2 gruppi a rischio:

- intermedio-alto: (a) G 2-3, presenza di invasione linfovaskolare e stadio IC; (b) età  $\geq 50$  anni con due dei fattori di rischio sopra elencati; (c) età  $\geq 70$  anni con qualsiasi fattore di rischio sopra elencato;
- intermedio-basso: tutte le pazienti restanti.

E' stata condotta un'ulteriore analisi per sottogruppi di rischio.

La differenza di trattamento in termini di recidiva è stata particolarmente evidente nel sottogruppo a rischio intermedio-alto (CIR a 2 anni: 26% NAT vs 6% RT; RR: 0,42).

Gli Autori hanno pertanto concluso che la radioterapia adiuvante migliora il controllo locale senza modificare la sopravvivenza e dovrebbe pertanto essere indicata nelle pazienti a rischio intermedio-alto (3).

Lo studio internazionale ASTEC/EN.5 (*pooled randomized trial*) ha raccolto i risultati su 905 pazienti arruolate in 2 studi randomizzati (ASTEC: 789 pazienti, EN.5: 116 pazienti) tra il 1996 ed il 2005 (4). Le pazienti sono state randomizzate dopo l'intervento chirurgico all'osservazione (453) o alla radioterapia a fasci esterni (452) con dosi di 40-46 Gy, in 20-25 frazioni.

*End-point* primario è stata la sopravvivenza globale.

L'analisi dei risultati ha evidenziato che la radioterapia pelvica, somministrata come trattamento adiuvante, non migliora la sopravvivenza nelle pazienti con neoplasia endometriale allo stadio

iniziale a rischio intermedio od alto (4). Sebbene il disegno prospettico randomizzato sia considerato un punto di forza di questo studio, esso risulta inficiato da alcuni *bias* metodologici. Ad esempio, la linfadenectomia para-aortica era opzionale, sicché grossolanamente una metà delle pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia inadeguata. Inoltre, pazienti con linfonodi positivi erano state randomizzate nel braccio osservazionale.

Un *bias* di selezione è stato identificato anche nella randomizzazione delle pazienti a ricevere o meno il trattamento brachiterapico, per una significativa eterogeneità nei criteri di inclusione al trattamento adiuvante.

L'analisi congiunta dei 2 studi randomizzati GOG 99 e PORTEC-1 (2,3) aveva evidenziato che la maggior parte delle recidive erano limitate alla vagina, pertanto, fu disegnato lo studio PORTEC-2, che confrontava l'irradiazione pelvica con la brachiterapia endovaginale esclusiva. I risultati dello studio sono stati pubblicati recentemente (5). In questo studio randomizzato di non inferiorità, sono state confrontate 427 pazienti con carcinoma endometriale stadio I-IIA, a rischio intermedio-alto. I 2 bracci dello studio randomizzato prevedevano:

- 1) radioterapia pelvica (46 Gy in 23 frazioni; 214 pazienti);
- 2) brachiterapia endovaginale (21 Gy *High Dose Rate* in 3 frazioni oppure 30 Gy *Low Dose Rate*; 213 pazienti).

*End-point* primario dello studio era l'incidenza di recidiva vaginale. Con un *follow-up* mediano di 45 mesi (*range* 18-78), l'incidenza attuariale di recidiva vaginale a 5 anni è stata dell'1,8% per la brachiterapia e dell'1,6% per la radioterapia pelvica ( $p=0,74$ ). L'incidenza attuariale di recidiva loco-regionale (vaginale, pelvica od entrambe) a 5 anni, è stata del 5,1% dopo brachiterapia e del 2,1% dopo radioterapia pelvica ( $p=0,17$ ).

Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di recidiva pelvica isolata, di metastasi a distanza e di sopravvivenza globale o libera da malattia.

L'incidenza di tossicità acuta gastro-intestinale lieve è risultata significativamente più bassa nel gruppo sottoposto a brachiterapia rispetto al gruppo della radioterapia pelvica (12,6% vs 53,8%).

In conclusione, lo studio PORTEC-2 ha dimostrato tassi di controllo vaginale e pelvico ottimali con entrambi gli approcci di radioterapia adiuvante, senza alcuna differenza nella sopravvivenza globale.

In considerazione del fatto che la brachiterapia endovaginale è risultata

associata ad una tossicità significativamente inferiore rispetto alla radioterapia pelvica, è stato suggerito che la brachiterapia endovaginale esclusiva dovrebbe essere il trattamento adiuvante di scelta nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio a rischio intermedio-alto (5).

Va notato che entrambi gli studi PORTEC hanno specificamente escluso le pazienti con neoplasia allo stadio IC G3, perché considerate ad alto rischio di ripresa locale ed a distanza di malattia.

Un'analisi retrospettiva è stata condotta da Lee et al., utilizzando i dati registrati dal 1 gennaio 1988 al 31 dicembre 2001 nel programma *Surveillance, Epidemiology, and End Results* del *National Cancer Institute* (8). I risultati ottenuti su 21.249 pazienti con adenocarcinoma dell'endometrio stadio IA-C e linfonodi negativi sono stati analizzati. Il 19,2% delle pazienti aveva ricevuto un trattamento radioterapico adiuvante. Lo studio ha dimostrato che la radioterapia adiuvante migliora significativamente la sopravvivenza delle pazienti con tumori allo stadio IC G1 ( $p < 0,001$ ) e stadio IC / G3 e 4 ( $p < 0,001$ ) (8).

Infine, una meta-analisi condotta su 5 studi clinici randomizzati ha evidenziato che la radioterapia pelvica adiuvante correla con un leggero vantaggio di sopravvivenza nelle pazienti con neoplasia endometriale allo stadio I ed alto rischio, concludendo che l'indicazione alla brachiterapia endovaginale e/o alla radioterapia pelvica deve essere basata sulle caratteristiche istopatologiche della neoplasia (9,10).

I risultati delle meta-analisi e degli studi su *data-base* molto ampi evidenziano un impatto della radioterapia sulla sopravvivenza, oltre alla nota efficacia sul controllo locale nelle forme a rischio intermedio-alto.

Tali analisi, in forza della numerosità della popolazione, stanno assumendo sempre maggiore rilevanza, in quanto le evidenze raccolte anche nella popolazione non selezionata dai criteri di inclusione degli studi clinici randomizzati e l'analisi di ampi *data-base* con nuove metodologie consentono di poter prevedere il rischio individuale e quindi di personalizzare maggiormente l'indicazione al trattamento radiante (11).

Sebbene negli stadi più avanzati del carcinoma dell'endometrio non siano ancora disponibili risultati conclusivi sull'efficacia della terapia adiuvante, vi è un esplicito consenso sul fatto che le pazienti con documentata malattia extrauterina abbiano un rischio di recidiva aumentato e necessitino di un trattamento radioterapico adiuvante.

L'integrazione con trattamenti sistemici ed il *timing* ottimale della chemioterapia rispetto al trattamento radioterapico, tuttavia, non sono ancora stati definiti (12).

Studi attualmente in corso, quali il PORTEC-3, stanno valutando l'impiego della chemioterapia adiuvante.

Due studi clinici randomizzati (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 e MANGO ILIADE-III) sono stati intrapresi per chiarire se la combinazione sequenziale di chemioterapia e radioterapia migliori la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel cancro dell'endometrio ad alto rischio (13,14).

Lo studio NSGO-EC-9501/EORTC-55991 (*Nordic trial*), chiuso precocemente per scarso arruolamento, ha confrontato pazienti con neoplasia in stadio chirurgico I, II, IIIA (citologia positiva) o IIIC (positività linfonodi pelvici) randomizzate a ricevere chemioterapia e radioterapia adiuvante oppure a radioterapia esclusiva.

Lo studio ha presentato diversi limiti: 1) linfadenectomia opzionale, 2) arruolamento di pazienti con istologia sieroso-papillare o cellule chiare, 3) dose di radioterapia più bassa (44 Gy) rispetto allo *standard*, 4) *timing* della chemioterapia opzionale (prima o dopo radioterapia).

Il trattamento con modalità combinata è risultato associato al 36% di riduzione del rischio di recidiva o di morte ( $p=0,04$ ). Tuttavia, non è stato evidenziato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale tra i 2 gruppi.

Le conclusioni degli Autori sono state a favore di un approccio radiochemioterapico combinato e sequenziale (13).

I risultati del gruppo di Oncologia Ginecologica dell'Istituto Mario Negri (MANGO) sono stati sovrapponibili al *Nordic trial*, pur non raggiungendo la significatività statistica.

In un'analisi combinata dei 2 studi (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 e MANGO ILIADE-III) effettuata su 534 pazienti valutabili, la stima del rischio di recidiva o di morte si è confermato essere ridotta dal trattamento in modalità combinata ( $p=0,009$ ). Nessuno studio ha mostrato differenze significative nella sopravvivenza globale. La sopravvivenza cancro-specifica (CSS) è risultata significativamente migliorata dal trattamento combinato ( $p=0,01$ ) (14).

Anche negli stadi II-III di carcinoma endometriale, *data-base* molto numerosi potrebbero fornire maggiori evidenze per la personalizzazione del trattamento rispetto ai risultati provenienti dagli studi randomizzati di fase III (11).

### ***Radioterapia esclusiva***

La radioterapia radicale esclusiva prevede un tempo di brachiterapia associata o meno alla radioterapia transcutanea ed è indicata

nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata, inoperabile per estensione di malattia o per comorbidità.

L'età di insorgenza avanzata (mediana alla diagnosi: 61 anni) e fattori di rischio come diabete ed obesità rendono elevato il rischio di complicanze peri-operatorie.

In questo *setting* di pazienti, la radioterapia è proposta come alternativa alla chirurgia (16-22). La valutazione dell'efficacia di questo trattamento non si basa sui risultati ottenuti in studi randomizzati, ma solo su studi retrospettivi, nei quali i risultati sono condizionati dalle particolari caratteristiche della popolazione in esame. L'età avanzata e la presenza di comorbidità, che giustificano l'aumento della mortalità non cancro-relata, rendono complesso il confronto fra i risultati della radioterapia esclusiva e quelli della chirurgia (19). Inoltre, la stadiazione clinica effettuata nelle pazienti sottoposte a radioterapia esclusiva non è spesso comparabile a quella chirurgica (20). I principali studi hanno evidenziato una buona tolleranza al trattamento radiante e tassi di sopravvivenza cancro-specifica, a 5 anni, compresi fra il 76% e l'87% per gli stadi I e II ed inferiore, intorno al 30-45%, negli stadi III e IV (16-22).

Nelle pazienti candidate a radioterapia esclusiva, particolare attenzione va posta nella scelta delle dosi e della sequenza delle modalità, tra fasci esterni e brachiterapia, perché le comorbidità che precludono la chirurgia possono anche limitare l'utilizzo stesso delle varie modalità di radioterapia (18).

Pertanto, finalità, volumi di trattamento, dosi e frazionamenti devono essere personalizzati in base alle condizioni generali delle pazienti e alle più frequenti tossicità attese.

In conclusione, i notevoli progressi della chirurgia consentono un'importante riduzione della morbosità, raggiungendo quasi l'azzeramento della mortalità post-operatoria, anche in pazienti con importanti comorbidità. Pertanto, prima di escludere l'opzione chirurgica, universalmente considerata "la pietra angolare" del trattamento di questa neoplasia, è assolutamente necessaria una valutazione clinica in un Centro di Riferimento.

### ***Tecniche, volumi e dosi di radioterapia***

#### ***Radioterapia a fasci esterni***

La radioterapia a fasci esterni viene effettuata sotto guida del piano di trattamento realizzato su scansioni TC, acquisite al momento della simulazione. La tecnica più utilizzata è quella dei fasci multipli

conformati (tecnica 3D conformazionale), ma il trattamento può essere effettuato anche mediante tecnica di radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), al fine di ridurre la tossicità gastrointestinale (15,20,23). Nell'irradiazione della pelvi, i volumi di trattamento comprendono la sede di malattia (se presente), i linfonodi iliaci comuni inferiori, iliaci esterni, iliaci interni, parametri, vagina superiore, tessuti paravaginali e i linfonodi presacrali (nelle pazienti con infiltrazione della cervice) (15).

Nell'irradiazione *extended-field*, anche se raramente indicato, il campo di trattamento viene esteso fino ai vasi renali, per includere anche i linfonodi iliaci comuni e para-aortici (15). La dose prescritta è 45-50, 4 Gy-1,8 Gy per frazione all'isocentro (15,23).

Nel caso di utilizzo di tecnica IMRT, la contornazione dei volumi di trattamento è cruciale e viene richiesta attenta valutazione e controllo del movimento d'organo e dello stato di riempimento rettale e vescicale (24).

### Brachiterapia

Trova la sua indicazione in via esclusiva o associata a radioterapia transcutanea. Può essere effettuata con diverse modalità, in base all'apparecchiatura di *Remote After Loading* a disposizione: *Low dose rate* (LDR), *Pulsed Dose Rate* (PDR), *High Dose Rate* (HDR) (20).

Nella brachiterapia, la dose è prescritta al volume bersaglio, che è costituito dalla neoplasia clinicamente rilevante e, comunque, dall'intero corpo uterino, dalla cervice e dal 1/3 superiore o dai 3-5 cm superiori della vagina (18,25). Nei trattamenti adiuvanti, la dose di brachiterapia endovaginale è riferita alla superficie della vagina o a 0,5 cm di profondità dalla stessa ed il volume comprende il terzo superiore della vagina (15). La brachiterapia viene effettuata con specifici applicatori endouterini od endovaginali, a seconda dell'indicazione (trattamento esclusivo o adiuvante).

Nei casi di infiltrazione vaginale è considerato l'uso di un impianto brachiterapico interstiziale. E' consigliabile che il piano di trattamento sia effettuato su scansioni TC acquisite al momento della simulazione (23).

Le Tabelle 2 e 3 riportano le dosi più frequentemente utilizzate nel trattamento radioterapico adiuvante dopo chirurgia, mentre le Tabelle 4 e 5, quelle impiegate nel trattamento radiante esclusivo.

Le Tabelle fanno riferimento ai regimi di dose più frequentemente riportati in letteratura (18-23), alle Linee Guida dell'Associazione

Italiana di Radioterapia Oncologica pubblicate dal gruppo di studio di Brachiterapia nel 2002 (25) ed all'esperienza degli Autori.

Le dosi indicate sono riferite al *target*, ma devono essere modulate in rapporto alla dose agli organi critici (retto, vescica, sigma).

E' raccomandato il trattamento a vescica piena per ridurre la dose totale vescicale.

In conclusione, l'approccio multidisciplinare, quando si avvale di Linee Guida *evidence-based*, consente alla moderna oncologia radioterapica di contribuire a migliorare il controllo locale e la sopravvivenza delle pazienti affette da neoplasie dell'endometrio, con modesti effetti collaterali, grazie all'impiego delle nuove tecnologie d'irradiazione.

Il carcinoma dell'endometrio beneficia della radioterapia, come trattamento adiuvante dopo chirurgia, nelle pazienti a rischio intermedio-elevato o come terapia esclusiva in pazienti inoperabili per patologie associate.

**Tabella 2 Radioterapia adiuvante (brachiterapia esclusiva) (18-23, 25)**

<b>HDR (High Dose Rate)</b>			
N° frazioni	Gy/fr	Dose (Gy)	Intervallo (gg)
5	6	30	1
6	6	36	1
6	6	30	1
7	6	42	1
3	7	21	3-4
6	7	42	7
<b>LDR (Low Dose Rate) o PDR (Pulsed Dose Rate)</b>			
55-60 Gy - 0,5 Gy/h			

**Tabella 3 Radioterapia adiuvante (Radioterapia a fasci esterni + brachiterapia) (18-23, 25)**

<b>HDR(High Dose Rate)</b>			
ERT	N° frazioni	Gy/fr	Intervallo (gg)
45-50, 4 Gy (1,8 Gy/fr)	2	5	> 6 h < 3gg
45-50, 4 Gy (1,8 Gy/fr)	3	5	> 6 h < 3gg
<b>LDR (Low Dose Rate) o PDR (Pulsed Dose Rate)</b>			
ERT	BRT		
45-50, 4 Gy	10-15 Gy - 0,5 Gy/h		

**Tabella 4 Radioterapia esclusiva (brachiterapia esclusiva) (18-23, 25)**

<b>HDR(High Dose Rate)</b>			
N° frazioni	Gy/fr	Dose (Gy)	Intervallo (gg)
6	6	36	3-7
7	5	35	3-7
<b>LDR (Low Dose Rate) o PDR (Pulsed Dose Rate)</b>			
65 - 70 Gy - 0,5 Gy/h			

**Tabella 5 Radioterapia esclusiva (Radioterapia a fasci esterni + brachiterapia) (18-23, 25)**

<b>HDR(High Dose Rate)</b>			
RTE	N° frazioni	Gy/fr	Intervallo (gg)
45 Gy (1,8 Gy/fr)	3	6	3-4
45 Gy (1,8 Gy/fr)	3	5	3-4
45 Gy (1,8 Gy/fr)	4	5	3-4
<b>LDR (Low Dose Rate) o PDR (Pulsed Dose Rate)</b>			
RTE	BRT		
45 Gy (1,8 Gy/fr)	20-25Gy - 0,5 Gy/h (dose totale 65-70 Gy)		

**BIBLIOGRAFIA**

1. Aalders J, Abeler V et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419-27
2. Creutzberg CL, van Putten WL et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355:1404-11
3. Keys HM, Roberts JA et al; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 Mar; 92(3):744-51
4. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results,

- systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009 Jan 10; 373(9658):137-46. Epub 2008 Dec 16
5. Nout RA, Smit VT et al; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010 Mar 6; 375(9717):816-23
  6. Creutzberg CL, van Putten WL et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1234-41
  7. Scholten AN, van Putten WL et al; PORTEC Study Group. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3):834-8
  8. Lee CM, Szabo A et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006; 295:389-97
  9. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007; 114(11):1313-20
  10. Kong A, Johnson N et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD003916
  11. Sullivan R, Peppercorn J et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011; 12:933-80
  12. Koh WJ, Tran AB et al. Radiation therapy in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:417-32
  13. Hogberg T, Rosenberg P et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25:5503
  14. Hogberg T, Signorelli M et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010 Sep; 46(13):2422-31
  15. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™) Uterine neoplasms version 1. 2011. NCCN.org, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
  16. Grigsby PW, Kuske RR et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 Apr; 13(4):483-8
  17. Kupelian PA, Eifel PJ et al. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Nov 15; 27(4):817-24. Review

18. Nag S, Erickson B et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1; 48(3):779-90
19. Fishman DA, Roberts KB et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996; 61:189-96
20. Perez and Brady's - Principles and practice of Radiation Oncology - Fifth Edition 2008
21. Coon D, Beriwal S et al. High-dose-rate Rotte "Y" applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:779-83
22. Niazi TM, Souhami L et al. Long-term results of highdose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1108-13
23. Hansen E, Roach III M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology - Second Edition 2010
24. Small W, Mell LK et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun 1; 71(2):428-34
25. La radioterapia dei tumori ginecologici indicazioni e criteri guida. *AIRO* 2002

## 7d Chemioterapia

Il carcinoma dell'endometrio, con 300.000 nuove diagnosi l'anno e 75.000 decessi, è la neoplasia ginecologica più frequente nel mondo occidentale. Nell'80% dei casi, il tumore viene diagnosticato allo stadio FIGO I-II e questo giustifica una buona prognosi generale di malattia. In realtà, la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma dell'endometrio, a parità di stadio, non è particolarmente dissimile da quella dell'ovaio (1).

Questo è dovuto alla presenza di fattori di rischio, quali infiltrazione miometriale > 50%, grado 3, infiltrazione linfovaskolare, che, anche all'interno dei primi stadi, identificano una popolazione ad alto rischio di recidiva, che non sembra adeguatamente curabile con la sola radioterapia (RT) adiuvante. Nessuno studio randomizzato di RT adiuvante ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale nelle pazienti a rischio intermedio-alto e, pertanto, il mondo scientifico si interroga sull'opportunità di un trattamento adiuvante chemioterapico in combinazione alla RT (2). Tradizionalmente, il trattamento chemioterapico del carcinoma dell'endometrio è stato limitato alla malattia avanzata o recidivante; gli studi di fase II hanno identificato platino, antracicline e taxani come i chemioterapici più attivi, con tassi di risposta in monoterapia > 20%. Due studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), ma non di sopravvivenza globale (OS), con la combinazione Cisplatino-Doxorubicina verso la monoterapia con Doxorubicina (3). Successivamente, il GOG (*Gynecologic Oncology Group*) in uno studio randomizzato di fase III su 273 pazienti con carcinoma dell'endometrio, avanzato e/o recidivato, ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di tasso obiettivo di risposta (57% vs 34%), PFS (8,3 vs 5,3 mesi) ed OS (15,3 vs 12,3 mesi) per la combinazione Cisplatino-Adriamicina-Paclitaxel (TAP) verso Cisplatino-Adriamicina (4). Purtroppo, la tripletta farmacologica era gravata da un tasso di morbilità, con una neurotossicità di grado 2-3 del 39% vs il 5% del braccio non sperimentale e mortalità (5 morti per tossicità nel braccio sperimentale verso nessuna nel braccio *standard*) significativamente maggiore, per cui non tutti sono disposti ad adottare questa tripletta come trattamento *standard*. Dopo la pubblicazione dei risultati su una serie numerosa di studi di fase II, che riportano tassi di risposta interessanti (40-90%) per la combinazione Carboplatino-Paclitaxel nel trattamento

del carcinoma avanzato e metastatico, il GOG ha pianificato e concluso uno studio randomizzato (GOG 209) che confronta la combinazione TAP verso la doppietta Carboplatino-Paclitaxel, i cui risultati saranno presentati verosimilmente all'ASCO 2012.

Malgrado la mancanza di risultati provenienti da studi randomizzati di fase III, sulla base delle evidenze di attività degli studi di fase II e di un migliore profilo di tossicità, la combinazione Carboplatino-Paclitaxel è diventata per molti Centri il trattamento *standard* del carcinoma dell'endometrio e costituisce il braccio controllo in tutti i nuovi studi clinici sui tumori del corpo dell'utero.

### ***Studi clinici sulla chemioterapia (CT) adiuvante nel carcinoma dell'endometrio***

I risultati degli studi clinici randomizzati sulla CT adiuvante nel carcinoma dell'endometrio sono riportati in Tabella 1.

Il GOG 122 (5) è il primo studio pubblicato che riconosce un ruolo alla chemioterapia nel trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio, cui va il merito di aver cambiato, nella mentalità dei clinici, l'approccio al trattamento adiuvante della patologia. Lo studio, che ha randomizzato 422 pazienti (396 valutabili) con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO III-IV con tumore residuo < 2 cm dopo l'intervento chirurgico, con CT adiuvante, Cisplatino-Doxorubicina per 7 cicli, verso RT dell'addome (WAI), ha dimostrato un vantaggio significativo per il braccio di CT in termini di PFS (42% vs 38%) e OS (53% vs 42%) a 5 anni. Gli eventi avversi di grado 3-4 (specie tossicità ematologica, gastrointestinale, cardiaca e neurologica) erano più frequenti nel braccio di chemioterapia ed il trattamento può aver contribuito a 5 decessi nel braccio di radioterapia verso 8 nel braccio sperimentale con chemioterapia.

Spostando l'attenzione su quello che è il concetto più tradizionale della terapia adiuvante, cioè un trattamento precauzionale nelle pazienti apparentemente senza malattia residua, il primo studio pubblicato, il GOG 34 (6), che randomizzava pazienti con tumori dell'endometrio stadio FIGO I-II, dopo RT adiuvante a ricevere o meno un trattamento chemioterapico con Doxorubicina, ha dato un risultato non conclusivo; ciò è da attribuire all'elevato numero di violazioni del protocollo (il 29% delle pazienti randomizzate a ricevere Doxorubicina ha rifiutato di effettuare il trattamento), alla precoce chiusura dello studio per il lento reclutamento che ha condizionato numericamente il campione

finale insufficiente per trarre conclusioni e all'elevato numero di pazienti perse al *follow-up*.

Uno studio italiano (7), che ha randomizzato 345 pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IC G3, IIA-B G3 con infiltrazione miometriale (MI) > 50% e III, a ricevere, dopo isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e *sampling* linfonodale pelvico e para-aortico, una RT adiuvante verso una CT costituita da 5 cicli di Cisplatino-Adriamicina e Ciclofosfamide non ha evidenziato alcuna differenza in termini di PFS (38% vs 42% a 8 anni) ed OS (36% vs 34%) tra i due bracci di trattamento. Sebbene lo studio non avesse il potere statistico per evidenziare differenze rispetto al sito della prima recidiva, ha in realtà documentato una tendenza a recidivare a livello locale nel braccio trattato con la CT (11% vs 7% per CT e RT, rispettivamente) ed una maggiore frequenza ad avere metastasi a distanza nel braccio trattato con la RT (21% vs 16% per RT e CT, rispettivamente).

Uno studio giapponese (8), con un disegno molto simile, ha randomizzato 475 pazienti (385 valutabili) con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IC-IIIC con MI > 50% a ricevere, dopo un intervento chirurgico, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e linfadenectomia sistematica pelvica e para-ortica, una RT adiuvante verso una CT costituita da 3 o più cicli di Cisplatino-Adriamicina e Ciclofosfamide. Lo studio non ha evidenziato tra i due bracci di trattamento alcuna differenza in termini di PFS (84% vs 82% per il braccio di RT e CT, rispettivamente, a 5 anni) ed OS (85% vs 87%). Nel gruppo di pazienti a rischio intermedio-alto (stadio IC G3, stadio IC età > 70 anni, stadio II con MI > 50% e stadio IIIA, per sola citologia positiva, e MI > 50%), il trattamento chemioterapico sembrava conferire, rispetto alla radioterapia, un vantaggio in termini di PFS (HR: 0,44) ed OS (HR: 0,24).

La Società Nordica di Ginecologia Oncologica (NSGO) e l'Organizzazione Europea per la Ricerca ed il Trattamento del Cancro (EORTC) hanno effettuato uno studio che confrontava un trattamento sequenziale di CT e RT verso RT sola, in una popolazione di 383 pazienti (383 valutabili) con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO I-II-IIIa, che, a giudizio del clinico, necessitava di un trattamento adiuvante, compresi i tumori dell'endometrio tipo II. Tutte le pazienti erano state sottoposte ad intervento chirurgico di isterectomia ed annessiectomia bilaterale (la linfadenectomia

era opzionale) e non presentavano residuo di malattia evidente dopo l'intervento.

I risultati di questo studio sono stati pubblicati insieme a quelli di uno studio italiano ILIADE/MANGO, che ha randomizzato 157 pazienti (151 valutabili) con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IIB, IIIA-C (gli stadi IIIA con sola citologia positiva, senza ulteriori fattori di rischio, non erano arruolabili nel protocollo) a ricevere, dopo intervento chirurgico, una RT adiuvante verso un trattamento sequenziale di CT ed RT. L'analisi combinata dei risultati (9) sulle 534 pazienti valutabili ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS per la combinazione verso la sola radioterapia (HR: 0,36 p=0,009) ed un *trend* a favore di una maggior OS (HR: 0,69 p=0,07) e che raggiunge la significatività statistica quando si considera solo la sopravvivenza cancro-specifica (HR: 0,55 p=0,01). Il vantaggio del trattamento sequenziale scompare nel carcinoma dell'endometrio tipo II (sierosi e cellule chiare), sebbene si tratti di un'analisi per sottogruppo non pianificata e con un numero relativamente basso di pazienti (140). Uno studio recente finlandese (10) riporta dei risultati apparentemente contraddittori e non evidenzia alcun vantaggio per la combinazione di radio e chemioterapia verso la sola radioterapia in un gruppo di pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IA-IB G3 e IC-IIIA G1-3. In realtà, lo studio associava la CT e la RT in modo non convenzionale, erogando le due strategie terapeutiche a cicli alterni con un potenzialmente noto *bias* sull'efficacia di entrambe.

Il Gruppo di Radioterapia Oncologica Americano (RTOG) ha pubblicato il primo studio pilota (11) utilizzando la chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma endometriode dell'endometrio G2 o G3, MI > 50%, coinvolgimento della cervice uterina o malattia extrauterina confinata alla pelvi (RTOG 9708). Gli Autori concludono che la strategia terapeutica è fattibile ed evidenzia un eccellente controllo loco-regionale di malattia, quasi a suggerire un effetto additivo della CT e della RT.

Tabella 1 Studi randomizzati sulla chemioterapia adiuvante nel carcinoma dell'endometrio

Referenza	Popolazione in studio	Braccio controllo n° pazienti	Braccio sperimentale n° pazienti	Risultati
Randall et al (5)	Stadi III-IV, qualsiasi istologia, residuo tumore < 2 cm, no metastasi linfonodali inguinali né ematologiche	n=202; WAI XRT 30 Gy + pelvica ± PA boost 15 Gy	n=194; A 60 mg/m <sup>2</sup> + P 50 mg/m <sup>2</sup> q21 x 7	OS a 5 anni Braccio controllo 42% Braccio sperimentale 55% PFS a 5 anni Braccio controllo 38% Braccio sperimentale 50%
Morrow et al (6)	Stadi I-II (occulti) ogni G, e ≥ 1 di: ≥ 50% MI, PLN+ o PAN+, invasione cervicale (occulta), metastasi amnessiali	n=89; XRT pelvica 50 Gy ± PA XRT	n=92; XRT + A 45 mg/m <sup>2</sup> fino ad una dose cumulativa massima di 400 (500) mg	OS a 5 anni 60% circa in entrambi i bracci
Maggi et al (7)	Stadio I C G3 o stadio IIA-IIIB G3 con ≥ 50% MI o stadio III non sieroso, non a cell. chiare	n=166; XRT pelvica 45-50 Gy ± PA XRT 45 Gy	n=174; C 600 mg/m <sup>2</sup> + A 45 mg/m <sup>2</sup> + P 50 mg/m <sup>2</sup> q21 x 5 cicli	OS a 5 anni Braccio controllo 69% Braccio sperimentale 66% PFS a 5 anni Braccio controllo 63% Braccio sperimentale 63%
Susumu (8)	Stadio IC-IIIC carcinoma endometrioide con ≥ 50% MI	n=192; XRT pelvica 45-50 Gy ± PA XRT ± VBT	n=193; C 333 mg/m <sup>2</sup> + A 40 mg/m <sup>2</sup> + P 50 mg/m <sup>2</sup> q28 x ≥ 3 cicli	OS a 5 anni Braccio controllo 85% Braccio sperimentale 87% PFS a 5 anni Braccio controllo 84% Braccio sperimentale 82%

segue

Hogberg et al (9)	Stadio I-III carcinoma endometrioidale con $\geq 1$ di G 3, $\geq 50\%$ MI, o DNA non-diploide Stadio I-III sieroso/cellule chiare	$n=267$ ; XRT pelvica $\geq 44$ Gy $\pm$ VBT	$n=267$ ; XRT Pelvica $\geq 44$ Gy $\pm$ VBT + A 50 mg/m <sup>2</sup> o E 75 mg/m <sup>2</sup> + P 50-75 mg/m <sup>2</sup> (83%) o altri regimi (17%) ogni 3-4 settimane x 3-4 (1/3 ha fatto CT prima dell'XRT)	OS a 5 anni Braccio controllo 75% Braccio sperimentale 82% PFS a 5 anni Braccio controllo 69% Braccio sperimentale 78%
Kuoppala (10)	Stadio IA-B G 3 o stadio IC-III A G1-3	$n=72$ ; XRT pelvica 28 Gy in 2 cicli con 3 settimane di pausa	$n=84$ ; C 500 mg/m <sup>2</sup> + E 60 mg/m <sup>2</sup> + P 50 mg/m <sup>2</sup> ciclo 1 + XRT pelvica 28 Gy + chemio ciclo 2 + XRT pelvica 28 Gy + chemio ciclo 3	CSS a 5 anni Braccio controllo 85% Braccio sperimentale 82%

(tutti gli studi fanno riferimento alla classificazione FIGO 1988)

A: Doxorubicina; C: Ciclofosfamide; CSS: sopravvivenza cancro-specifica; E: Epirubicina; OS: sopravvivenza globale; PA: linfonodi para-aortici;  
P: Cisplatino; PFS: sopravvivenza libera da progressione; PLN: linfonodi pelvici; VBT: brachiterapia; XRT: radioterapia esterna  
MI: infiltrazione miometriale; WAI: radioterapia di tutto l'addome

Nella Tabella 2 sono riportate le indicazioni internazionali al trattamento adiuvante nelle neoplasie dell'endometrio chirurgicamente stadiate, secondo le nuove Linee Guida FIGO del 2009 (12).

**Tabella 2 Indicazioni al trattamento adiuvante nelle neoplasie endometriali stadiate chirurgicamente (FIGO 2009) (12)**

			G1	G2	G3
Stadio I (Stadiazione chirurgica completa)	Stadio IA (con invasione miometriale < 50%)	Fattori di rischio assenti	Osservazione	Osservazione o BRT	Osservazione o BRT
		Fattori di rischio presenti	Osservazione o BRT	Osservazione o BRT e/o Radioterapia pelvica (categoria 2B per Radioterapia pelvica)	Osservazione o BRT e/o Radioterapia pelvica
	Stadio IB (con invasione miometriale $\geq$ 50%)	Fattori di rischio assenti	Osservazione o BRT	Osservazione o BRT	Osservazione o BRT e/o Radioterapia pelvica
		Fattori di rischio presenti	Osservazione o BRT e/o Radioterapia pelvica	Osservazione o BRT e/o Radioterapia pelvica	Osservazione o Radioterapia pelvica e/o BRT $\pm$ chemioterapia (categoria 2B per chemioterapia)
Stadio II (Stadiazione chirurgica completa)			BRT e/o Radioterapia pelvica	Radioterapia pelvica + BRT	Radioterapia pelvica + BRT $\pm$ chemioterapia (categoria 2B per chemioterapia)
Stadio IIIA (Stadiazione chirurgica completa)			Chemioterapia $\pm$ RT o Radioterapia sul letto tumorale $\pm$ chemioterapia o Radioterapia pelvica $\pm$ BRT		
Stadio IIIB-IIIC (Stadiazione chirurgica completa)			Chemioterapia e/o Radioterapia sul letto tumorale		
Stadio IVA-IVB (Stadiazione chirurgica completa)			Chemioterapia $\pm$ RT		

BRT Brachiterapia

**Fattori di rischio** da considerare nella scelta terapeutica, se presenti in numero  $\geq$  2: età, invasione vascolo-linfatica presente, dimensioni del tumore, interessamento delle strutture ghiandolari della cervice uterina

Tutte le indicazioni sono basate su evidenze di categoria 2A (basso livello di evidenza, consenso unanime NCCN v. 2011), salvo diversamente riportato (13).

Il trattamento adiuvante è spesso indicato in base all'estensione della malattia definita chirurgicamente. Un punto di controversia storica è se la citologia peritoneale positiva (stadio IIIA) sia da considerarsi un fattore prognostico indipendente (14). Allo stato attuale, vi è un accordo generale che, in assenza di altre caratteristiche patologiche negative (tumori ad alto grado, invasione profonda del miometrio, istologia sieroso-papillare o cellule chiare, o malattia extrauterina documentata), una citologia peritoneale positiva può considerarsi un dato clinicamente irrilevante.

### ***Prospettive future: studi clinici in corso***

Lo studio PORTEC 3 in corso, partendo dal concetto di radio-chemioterapia concomitante dello studio RTOG 9708, randomizza pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IB G3 con infiltrazione linfovaskolare, IC-IIA G3, IIB-III-A-C qualsiasi *grading*, a ricevere una radioterapia adiuvante verso un trattamento sperimentale costituito da una radio-chemioterapia concomitante con Cisplatino seguita da 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel. Lo studio prevede l'arruolamento di 800 pazienti.

Lo studio americano GOG 249 randomizza pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO I-II ad alto rischio a ricevere una radioterapia adiuvante verso una brachiterapia seguita da 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel.

Lo studio GOG 258 invece discute il ruolo della radioterapia nel *setting* adiuvante e randomizza pazienti con tumore dell'endometrio ottimamente citoridotte a ricevere un trattamento con Cisplatino e RT diretta sul volume del tumore verso 6 cicli di Carboplatino e Paclitaxel. Sullo stesso concetto si muove lo studio norvegese AFTER 4, che randomizza pazienti con gli stessi criteri di inclusione del PORTEC 3 a ricevere una radiochemioterapia concomitante seguita da chemioterapia verso 6 cicli di Carboplatino-Paclitaxel.

In conclusione, dopo aver pensato per molti anni al trattamento chemioterapico come ad una strategia palliativa di salvataggio nel trattamento della recidiva di carcinoma dell'endometrio, oggi emerge una letteratura sempre più fiorente che mira a riscoprire un ruolo della CT per il trattamento adiuvante del tumore dell'endometrio, già a partire dallo stadio FIGO (1988) IB G3 con

infiltrazione degli spazi linfovascolari. La combinazione di RT e CT sembra una strategia promettente nel trattamento adiuvante dei carcinomi ad alto rischio, sicuramente più efficace della RT da sola. Ciò che non è noto, è se una CT adeguata possa essere altrettanto efficace di una chemio-radioterapia sequenziale e, allo scopo di rispondere a questo interrogativo, sono stati disegnati gli studi GOG 258 e AFTER 4.

## BIBLIOGRAFIA

1. Creasman WT, Odicino F et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105-43
2. McMeekin DS. Where is the future of endometrial cancer therapy? *Ann Oncol* 2009; 20(11):1757-61
3. Humber CE, Tierney JF et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18(3):409-20
4. Fleming GF, Brunetto VL 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(11):2159-66
5. Randall ME, Filiaci VL et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):36-44
6. Morrow CP, Bundy BN et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 36:166-71
7. Maggi R, Lissoni A et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Canc* 2006; 95(3):266-71
8. Susumu N, Sagae S et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatinbased combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108(1):226-33
9. Hogberg T, Signorelli M et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomised studies. *Eur J Canc* 2010; 46(13):2422-31

10. Kuoppala T, Maenpaa J et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008; 110(2):190-5
11. Greven K, Winter K et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1):155-9
12. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):103-4
13. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines TM) Uterine neoplasms version 1. 2011. NCCN. org, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
14. Kadar N, Homesley HD et al. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992; 46:145-9

## **8.0 TERAPIA DELLA RECIDIVA**

### **8.1 Recidiva pelvica**

### **8.2 Recidiva peritoneale extrapelvica**

### **8.3 Recidiva a distanza**

Nonostante il tumore dell'endometrio sia associato ad una buona prognosi, la medesima affermazione non può riferirsi alle pazienti nelle quali viene riscontrata una recidiva di malattia e per le quali, ancora oggi, la prognosi è infausta.

Il tasso di recidive del tumore dell'endometrio è compreso tra 11-19% e la maggior parte di esse si presenta entro 3 anni dal trattamento primario (1).

Nelle recidive di malattia, i fattori associati ad un miglior tasso di sopravvivenza sono il lungo intervallo libero da malattia, l'istotipo endometrioidale, la recidiva vaginale isolata ed il basso grado istologico. Da ciò emerge come la sopravvivenza sia direttamente correlata alla localizzazione ed all'estensione della recidiva.

La percentuale di recidiva a 5 anni è l'8% per lo stadio I, 17,9% per lo stadio II, 32,4% per lo stadio III e 70,2% per lo stadio IV. L'istotipo che presenta il tasso più alto di recidive è quello papillare, con il 38,8% a 5 anni rispetto all'11,2% di quello endometrioidale (2).

La scelta della terapia dipende dall'estensione della malattia residua dopo il trattamento primario, dal sito e dalla natura della recidiva, dalla tipologia di trattamento primario e dall'intento del trattamento stesso, curativo o palliativo.

I diversi *pattern* di localizzazione della recidiva permettono di dividerla in: recidiva pelvica, recidiva peritoneale extrapelvica e recidiva a distanza.

### **8.1 Recidiva pelvica**

Le recidive pelviche possono essere suddivise in base alla localizzazione in recidiva vaginale isolata, recidiva pelvica centrale (recidiva interessante vagina e/o vescica e/o retto) e recidiva pelvica laterale (linfonodi e/o parete). Lo studio randomizzato PORTEC (*Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*) ha mostrato

una sopravvivenza a 3 anni, dopo recidiva vaginale isolata, del 73%, molto superiore all'8% ed il 14% di tasso di sopravvivenza dopo recidiva pelvica laterale (parete e/o linfonodi) ed a distanza ( $p < 0,001$ ) (3).

### ***Recidiva vaginale isolata***

Nelle donne non precedentemente sottoposte a radioterapia adiuvante, la recidiva vaginale isolata può essere trattata con radioterapia pelvica a fasci esterni seguita da brachiterapia endocavitaria od interstiziale. In questi casi, in letteratura, il controllo locale della patologia è descritto tra il 40-75% delle donne trattate con radioterapia (4). Inoltre, nei casi con tumore  $\leq 2$ cm, è descritto un controllo a 5 anni dell'80%, rispetto al 54% in caso di tumore di dimensione maggiore ( $p=0,02$ ) (4).

In alternativa, le donne con una recidiva vaginale isolata e di piccole dimensioni possono essere trattate con una vaginectomia parziale (5). I dati di sopravvivenza relativi a quest'ultima tipologia di trattamento sono comparabili al trattamento radioterapico, anche se ancora non sono stati effettuati studi di comparazione.

Nelle donne invece con recidiva vaginale isolata  $> 2$ cm, il trattamento di scelta è spesso la chirurgia associata o no a chemioterapia e/o radioterapia.

Nelle donne precedentemente trattate con radioterapia, il problema della scelta del trattamento risulta essere ancora non del tutto chiarita (5). L'intervento chirurgico è il trattamento più utilizzato. Questa tipologia di trattamento è associata ad un controllo locale a 3 anni dell'83%, rispetto ad un 25% nelle pazienti con malattia macroscopica residua (6). La possibilità di effettuare un ulteriore trattamento radiante è stata abbandonata negli anni, a causa dell'incidenza del 3-12% di sequele post-attiniche di grado severo, coinvolgenti in particolare il tratto gastrointestinale (7-9). Tale percentuale aumenta, se si analizza il sottogruppo di donne già sottoposte a radioterapia come terapia adiuvante (7,8). Nel caso in cui tali pazienti, già sottoposte a trattamento radioterapico, non possano essere sottoposte a trattamento chirurgico curativo, in alcuni Centri viene utilizzato un trattamento sistemico con terapia ormonale o chemioterapia. In letteratura, non sono comunque ancora presenti dati sufficienti che possano giustificare tale scelta. Inoltre, il trattamento chirurgico a scopo palliativo può rappresentare una valida opzione nelle pazienti con importante sintomatologia attiva.

***Recidiva pelvica centrale e laterale***

Oltre alla recidiva vaginale isolata, esiste una quota di pazienti che presenta una recidiva pelvica centrale e laterale, associata ad una prognosi peggiore (10).

La chirurgia eviscerativa rappresenta l'opzione terapeutica di scelta nelle donne con recidiva pelvica centrale isolata. In letteratura, è riportata una sopravvivenza a 5 anni del 20-45% (11,12). Tali risultati sono stati rilevati in presenza di un tumore < 5cm, in assenza di coinvolgimento neoplastico peritoneale e con l'ottenimento di margini di resezione liberi da malattia. Negli anni, inoltre, il perfezionamento delle tecniche chirurgiche ha permesso di diminuire il numero di complicanze "maggiori" associate a questa tipologia di intervento, rendendo tale procedura più sicura (13).

Alla recidiva pelvica laterale è associato, invece, un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 24%.

La recidiva linfonodale (pelvica e para-aortica) è trattata spesso con radioterapia preceduta da chirurgia, in particolare in caso di recidive di grandi dimensioni (8).

In alcuni studi è stato tentato l'approccio unicamente radioterapico per questa tipologia di pazienti, ottenendo, però, risultati non soddisfacenti (3).

Nel caso di recidive pelviche laterali, in particolare nelle pazienti precedentemente trattate con radioterapia, la scelta più valida è rappresentata dalla resezione pelvica radicale associata a IORT (*Intra-Operative RadioTherapy*), che ha dimostrato una sopravvivenza a 5 anni del 47% (14).

Per determinare la possibilità che la chemioterapia concomitante aumenti il *Progression-Free Survival* (PFS) in pazienti con una recidiva pelvica, il *Gynecologic Oncology Group* (GOG) sta conducendo uno studio randomizzato (Protocollo 238) per confrontare l'azione della RT pelvica con o senza Cisplatino settimanale.

**8.2 Recidiva peritoneale extrapelvica**

Può interessare molteplici organi e può presentarsi come forma isolata o diffusa/miliariforme. A differenza della maggior parte delle donne con tumori endometrioidi in stadi iniziali, in cui la recidiva si verifica nella vagina o nella pelvi, la maggior parte delle pazienti con carcinomi sierosi papillari tende a recidivare al di fuori della pelvi, spesso

con localizzazione multifocale (15). Un approccio individualizzato è necessario per l'estrema eterogeneità delle circostanze cliniche e dei siti di malattia. In particolare, le pazienti con carcinomi peritoneali, in genere, richiedono una terapia sistemica.

Le alternative terapeutiche per la recidiva peritoneale extrapelvica comprendono la citoreduzione chirurgica, la chemioterapia e la terapia ormonale.

### ***Citoriduzione chirurgica***

Il ruolo della chirurgia citoreducente per la recidiva del carcinoma dell'endometrio non è ancora ben consolidato, considerata la limitata quantità di dati, per lo più retrospettivi, disponibili. Le stesse teorie a supporto del *debulking* chirurgico nel cancro ovarico ricorrente sono state estrapolate e considerate applicabili anche ai casi di recidiva di tumore dell'endometrio.

L'attuale letteratura esistente sul ruolo della chirurgia citoreducente per la recidiva del tumore dell'endometrio è limitata a 4 studi non randomizzati e retrospettivi, totalizzanti 157 pazienti (Tabella 1).

**Tabella 1 Studi sulla citoreduzione chirurgica nel tumore endometriale recidivante. Revisione della letteratura**

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Pazienti (n.)</i>	<i>Ottimale</i>	<i>Ottimale %</i>	<i>Ottimale OS</i>	<i>Subottimale OS</i>
Scarabelli	1998	20	No gross	65	12	NA
Campagnutta	2004	75	≤ 1 cm	75	53	9
Awtrey	2006	27	≤ 2 cm	67	43	10
Bristow	2006	35	No gross	66	40	13
TOT	-	157	-	70	37	10.6

OS: overall survival, NA: not applicable

Approssimativamente, in un terzo dei casi si trattava di carcinomi a cellule chiare o sieroso papillare ed il tasso globale di *debulking* ottimale (variabile definita come assenza di malattia macroscopica o  $\leq 1$  o 2 cm) è stato abbastanza rilevante, oscillando dai due terzi ai tre quarti delle pazienti. Tra le pazienti che sono state sottoposte a chirurgia citoriduttiva ottimale è stato registrato un tasso medio di sopravvivenza di circa 37 mesi, molto significativo se confrontato ai 10,6 mesi delle donne con una citoriduzione non ottimale. Tuttavia, a causa delle procedure radicali effettuate, in questi studi è stata registrata un'alta incidenza di complicanze maggiori post-operatorie, sottolineando l'importanza di un'accurata selezione pre-operatoria delle pazienti.

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi, in cui sono stati inseriti anche alcuni studi sul tumore endometriale recidivato, al fine di un'analisi più completa sul ruolo della chirurgia citoriduttiva nel tumore endometriale. Le pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale (definita nei vari studi come assenza totale di residuo macroscopico di malattia ed in altri come residuo tumorale  $\leq 2$  cm) hanno avuto un impatto sulla sopravvivenza statisticamente significativo ( $p=0,05$ ). Inoltre, la sub-analisi delle pazienti con assenza di residuo tumorale (chirurgia citoriduttiva completa) ha mostrato un ulteriore beneficio sulla sopravvivenza. Infatti, ad ogni aumento del 10% del *debulking* tumorale è stato registrato un aumento della sopravvivenza di 9,3 mesi ( $p=0,04$ ) (16).

### ***Chemioterapia***

Il ruolo della chemioterapia nella recidiva extrapelvica del tumore dell'endometrio è stato ampiamente studiato, soprattutto nelle pazienti non candidabili a trattamento chirurgico citoriduttivo. Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel e Doxorubicina hanno dimostrato tassi di risposta dal 21% al 36%. La chemioterapia di combinazione migliora significativamente la sopravvivenza libera da malattia ed i dati indicano un modesto miglioramento della sopravvivenza generale. Tuttavia, la mielosoppressione di grado 3 e 4 e la tossicità gastrointestinale sono anch'esse state riportate con un'incidenza aumentata in tutti i protocolli di combinazione (17). Diversi agenti singoli e protocolli di combinazione sono attualmente utilizzati (Tabella 2).

**Tabella 2 Farmaci utilizzati e combinazioni nel trattamento chemioterapico del tumore endometriale recidivante**

Cisplatino / Doxorubicina
Cisplatino / Doxorubicina / Paclitaxel
Carboplatino / Paclitaxel
Cisplatino
Carboplatino
Doxorubicina
Paclitaxel

In uno studio GOG di fase III (Protocollo 177), donne con tumore dell'endometrio avanzato/metastatico o recidivante sono state randomizzate in 2 gruppi con Doxorubicina e Cisplatino nel primo braccio e Paclitaxel, Doxorubicina e Cisplatino (TAP) nel secondo. Il regime TAP è stato associato con un tasso di risposta superiore (57% vs 34%,  $p<0,01$ ), migliore PFS (mediana 8,3 vs 5,3 mesi,  $p<0,01$ ) e sopravvivenza globale di 15,3 mesi verso 12,3 mesi ( $p=0,37$ ), ma con un significativo aumento di tossicità neurologiche (12% vs 1% neuropatia periferica) (18). Dato il beneficio clinico, il TAP è attualmente lo *standard* di cura all'interno del GOG. Nonostante questo, lo schema Carboplatino e Paclitaxel è il protocollo di trattamento più utilizzato, in gran parte per il profilo di tossicità più favorevole. In uno studio retrospettivo su 85 pazienti affette da tumore avanzato o recidivante dell'endometrio, trattate al *Memorial Sloan-Kettering*, il tasso di risposta globale è stato del 43%, PFS mediana di 5,3 mesi e sopravvivenza globale di 13,2 mesi (19).

Di recente, è stato iniziato uno studio GOG randomizzato di fase III (Protocollo 209), con l'obiettivo di mettere a confronto il regime Carboplatino e Paclitaxel rispetto al TAP; da pochi mesi è stato completato l'arruolamento ed i risultati di questo studio non sono ancora stati riportati.

Uno studio GOG di fase II ha valutato l'attività della Doxorubicina liposomiale, al fine di ovviare alla cardiotossicità della Doxorubicina,

molto attiva nei tumori endometriali. La scelta è stata inoltre basata sullo schema di somministrazione mensile. I risultati hanno mostrato comunque un'attività molto limitata (11,5%) ed un'elevata tossicità cutanea ad alte dosi (Protocollo 86 M).

Per il trattamento di seconda linea, invece, non è ancora chiaro il protocollo migliore. L'attività di diversi altri agenti singoli è stata testata, in studi GOG di fase II, su pazienti con recidiva di carcinoma endometriale, precedentemente sottoposte a trattamento chemioterapico di prima linea (Tabella 3).

**Tabella 3 Studi GOG. Farmaci che hanno mostrato attività > 5%**

<i>Protocollo N°</i>	<i>N</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Response rate (%)</i>
129-C	44	Paclitaxel	27,3
129-E	25	Dactinomicina	12,0
129-H	42	Doxorubicina liposomiale	9,5
129-J	22	Topotecan	9,1
129-K	52	Oxaliplatino	13,5
129-N	26	Docetaxel (settimanale)	7,7
129-P	50	Ixabepilone	12,0

Oltre al platino ed ai taxani, l'Ixabepilone ha mostrato il più alto tasso di risposta con tossicità accettabile. Di conseguenza, potrebbe essere considerato come singolo agente in schemi terapeutici di seconda linea ed è stato incorporato nel terzo braccio dello studio randomizzato GOG di fase II, che associa nel primo braccio Carboplatino, Paclitaxel e Bevacizumab, nel secondo Carboplatino, Paclitaxel, Bevacizumab e Temozolomide, mentre nel terzo, appunto, Carboplatino, Bevacizumab e Ixabepilone (Protocollo 86-P). I risultati non sono ancora stati pubblicati.

### ***Terapia ormonale***

Nella recidiva del tumore endometriale, la terapia ormonale è appropriata solo per l'istotipo endometriale e per le situazioni in cui sono controindicati i trattamenti chirurgici e chemioterapici citotossici (età, *habitus* costituzionale, condizioni generali e comorbidità). Nessun

particolare farmaco, dose o protocollo, è stato dimostrato essere superiore. I principali fattori predittivi di risposta al trattamento sono tumori ben differenziati, lungo intervallo libero da malattia e posizione ed estensione della recidiva extrapelvica (5).

La terapia progestinica è la più attiva per le donne con un tumore ben differenziato e positività per il recettore del progesterone (PR). Diversi agenti sono risultati attivi nel trattamento delle recidive endometriali, ma Medrossiprogesterone e Megestrolo sono quelli più comunemente utilizzati. Il tasso di risposta generale varia dal 15% al 25% e non esistono evidenze che dosi maggiori diano risultati migliori (Tabella 4) (20).

**Tabella 4 Studi GOG relativi alla terapia ormonale**

<i>Protocollo N°</i>	<i>N</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Response Rate (%)</i>	<i>PFS (mesi)</i>	<i>OS (mesi)</i>
81	154	MPA 1.000 mg die vs	15	2,5	7,0
	145	MPA 200 mg die	25	3,2	11,1
121	58	MA 800 mg	24	2,5	7,6
81-F	68	Tamoxifene 20 mg bid	10	1,9	8,8
119	58	MPA 100 mg bid a settimane alterne + Tamoxifene 20 mg bid (in continuo)	33	3,0	13,0
153	56	MA 80 mg bid x 3 sett alternate e Tamoxifene 20 mg bid x 3 sett	27	2,7	14,0
168	23	Anastrozolo 1 mg die	9	1,0	6,0

MA: Megestrolo acetato, MPA: Medrossiprogesterone acetato, OS: Overall Survival, PFS: Progression-Free Survival.

Anche il Tamoxifene è stato studiato come terapia per il tumore dell'endometrio. Tre studi di fase II con dosi da 20mg bid e 60mg bid hanno prodotto risultati contrastanti. Il Tamoxifene ha dimostrato attività modesta con un 10% nel migliore dei casi e si è giunti alla conclusione che non fossero più giustificate ulteriori indagini sull'utilizzo del Tamoxifene, come singolo agente.

Gli agenti progestinici rimangono i preferiti come terapia ormonale ad agente singolo per il tumore dell'endometrio, in particolare per le donne con tumori positivi per la presenza del recettore del progesterone (21).

Tuttavia, la risposta agli agenti progestinici è di solito di breve durata. E' stata osservata una sopravvivenza libera da malattia di soli circa 2-3 mesi e la sopravvivenza complessiva < 1 anno.

La breve durata d'azione degli agenti progestinici è legata al fatto che una somministrazione prolungata diminuisce la concentrazione nel tumore del recettore del progesterone. Il Tamoxifene promuove invece l'espressione di tale recettore, motivo per cui si è pensato ad una terapia di combinazione per determinare eventuali variazioni nei tassi di risposta. Recenti studi di fase II del GOG sulla terapia di combinazione hanno mostrato risultati promettenti. Nel protocollo GOG 119, i pazienti trattati con Tamoxifene in aggiunta a Medrossiprogesterone hanno registrato un tasso di risposta del 33%, uno dei più alti tra quelli registrati tra gli studi clinici GOG (22).

Negli ultimi anni, sono stati studiati anche altri agenti ormonali, tra i quali gli inibitori dell'aromatasi (Anastrozolo), gli antagonisti reversibili del recettore degli estrogeni (Fulvestrant) ed i modulatori selettivi degli estrogeni (Arzoxifene) (23). Proprio quest'ultimi hanno dato i risultati più incoraggianti, con un tasso di risposta del 31% ed una durata mediana della risposta di 13,9 mesi (23).

### **8.3 Recidiva a distanza**

Le pazienti che sviluppano recidive a distanza, in siti come i linfonodi sovraclaveari, ossa, polmoni o cervello hanno una prognosi infausta e sono prevalentemente trattati con intento palliativo. Il trattamento chirurgico può avere successo in alcuni casi di recidiva isolata di malattia. I migliori candidati a trattamento chirurgico sono pazienti con buon *performance status*, lungo intervallo libero da malattia,

assenza di altre malattie sistemiche e malattia resecabile, con possibilità di ottenere negatività microscopica dei margini di resezione.

La radioterapia (RT) è un'altra opzione per una metastasi isolata, che non può essere resecata o responsabile di sintomatologia acuta. La RT è in grado di produrre risposte rapide, con la risoluzione quasi immediata del sanguinamento vaginale o del dolore causato da metastasi ossee.

Occasionalmente, le pazienti asintomatiche con tumori positivi per i recettori ormonali o lungo intervallo libero da malattia possono essere gestiti con agenti progestinici. Più comunemente, la chemioterapia è indicata in quelle pazienti con tumori negativi per i recettori ormonali, in caso di progressione durante la terapia ormonale, brevi intervalli liberi da malattia od in caso di recidive sintomatiche, che richiedono rapida risoluzione della sintomatologia e che non sono suscettibili di resezione chirurgica o RT.

## BIBLIOGRAFIA

1. Corn BW, Lanciano RM et al. The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997; 66:411-6
2. Creasman WT, Odicino F et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov; 95 Suppl 1:S105-43
3. Creutzberg CL, van Putten WL et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89:201-9
4. Wylie J, Irwin C et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77:66-72
5. Greer BE, Koh WJ et al. Uterine neoplasms: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:498-531
6. Nag S, Yacoub S et al. Interstitial brachytherapy for salvage treatment of vaginal recurrences in previously unirradiated endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1153-9
7. Tewari K, Cappuccini F et al. Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:416-22
8. Kuten A, Grigsby PW et al. Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:29-34
9. Jhingran A, Burke TW et al. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1366-72

10. Creutzberg CL, van Putten WL et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404-11
11. Barakat RR, Goldman NA et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 75:99-102
12. Morris M, Alvarez R et al. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996; 60:288
13. Benedetti Panici P, Angioli R et al. Continent ileocolonic urinary diversion (Rome pouch) for gynecologic malignancies: technique and feasibility. *Gynecol Oncol* 2007 Nov; 107(2):194-9. Epub 2007 Aug 8
14. Dowdy SC, Mariani A et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006; 101:280-6
15. Boruta DM II, Gehrig PA et al. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009; 115(1):142-53
16. Barlin JN, Puri I et al. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010; 118:14-8
17. Humber CE, Tierney JF et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18:409-20
18. Fleming GF, Brunetto VL 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
19. Sovak MA, Dupont J et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:197-203
20. Thigpen JT, Brady MF et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1736-44
21. Thigpen T, Brady MF et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19:364-7
22. Whitney CW, Brunetto VL et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:4-9
23. McMeekin DS, Gordon A et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:64-9

## 9.0 PROSPETTIVE FUTURE

### 9.1 Sviluppo di terapie a bersaglio molecolare

### 9.2 Ricerca di biomarcatori

Le prospettive future più promettenti nel trattamento del carcinoma dell'endometrio sono quelle relative allo sviluppo di nuove terapie sistemiche con farmaci a bersaglio molecolare.

Il razionale di questo approccio, basato sulle caratteristiche molecolari del tumore, è costituito dalla diversa struttura genetica dei 2 tipi, tipo I e tipo II con istotipo endometrioido e non endometrioido, corrispondenti a caratteristiche morfologiche e cliniche diverse (Tabella 1).

**Tabella 1 Differenze genetiche tra carcinomi dell'endometrio di tipo I e tipo II (1)**

<i>Gene</i>	<i>Alterazione</i>	<i>Endometrioido (Tipo I; %)</i>	<i>Non Endometrioido (Tipo II; %)</i>
<i>p53</i>	mutazione	5-10	80-90
<i>PTEN</i>	Delezione e/o mutazione	55	11
<i>KRAS</i>	Mutazione	13-26	0-10
$\beta$ -catenina ( <i>CTNNB1</i> )	Mutazione	25-38	Rara
<i>MLH1</i>	Soppressione con instabilità dei microsatelliti	17	5

Importanti per lo sviluppo di questo approccio sono state l'identificazione di alterazioni molecolari ben definite in modelli preclinici rilevanti, la conoscenza delle connessioni fra i diversi sistemi di trasmissione di segnale, la disponibilità di molecole bersaglio specifiche e l'identificazione di potenziali biomarcatori farmacodinamici.

## 9.1 Sviluppo di terapie a bersaglio molecolare

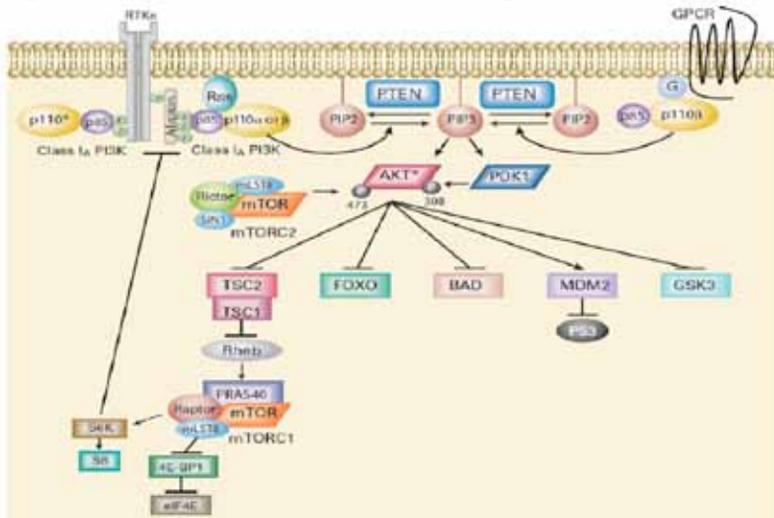
### *PTEN*

Per quanto riguarda le alterazioni molecolari presenti nel tipo I e II, quella più frequente è la delezione e/o mutazione di *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10*). *PTEN* è una fosfatidilinositolo 3 fosfatasi lipidica, che inibisce l'attivazione di AKT, determinando un blocco in G1 (2).

L'assenza di *PTEN* comporta l'iperattivazione di AKT da parte di PI3K (*Phosphatidylinositol 3 Kinase*) e l'iperattivazione dell'enzima a valle mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) che controlla i processi di crescita, divisione, sopravvivenza ed angiogenesi (Figura 1). Un'alterazione di *PTEN* con perdita di funzione è presente nel 35-50% dei carcinomi endometrioidi tipo I.

L'inattivazione di entrambi gli alleli, con perdita completa della funzione, è stata riportata in una percentuale ridotta di casi; vi sono dati preclinici che indicano come la mutazione di un allele determini una perdita delle funzioni solo quando è associata ad alterazione di altri enzimi che fanno parte dei sistemi di trasmissione di segnale a valle.

**Figura 1 Il sistema di trasmissione di segnale PI3K/AKT/mTOR**



da: Courtney et al. *J Clin Onc*, 2010

### *PI3K*

Le chinasi lipidiche PI3K attivano AKT, con un effetto antagonista a PTEN, per cui l'assenza di PTEN si traduce nell'iperattivazione di *mTOR* e del sistema di trasmissione di segnale a valle.

È stato recentemente riportato che alterazioni nel sistema di PI3K sono presenti in più dell'80% dei carcinomi dell'endometrio tipo I e che l'alterazione attivante principale è la perdita di funzione di PTEN.

Mutazioni somatiche attivanti *PI3KCA* (che codifica per p110 $\alpha$ ) sono state riportate nel 30% e 15% dei casi rispettivamente di carcinomi dell'endometrio di tipo I e II e frequentemente in concomitanza con alterazioni di *PTEN* (3).

Il sistema di trasmissione di segnale di PI3K interagisce col sistema RAS/*Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), in quanto RAS può legarsi a PI3K attivandola.

Sia RAS sia PI3K possono essere attivati da fattori di crescita con recettori tirosinchinasici ed entrambi determinano un'iperattivazione di AKT (Figura 1).

Mutazioni attivanti di *KRAS* sono state riportate in circa il 20% dei carcinoma dell'endometrio tipo I, indipendenti da alterazioni del sistema di trasmissione di PI3K (3).

L'interazione fra i sistemi a valle di PTEN e PI3K ed i dati preclinici, ottenuti in tumori ormonodipendenti ed in tumori con mutazione *KRAS*, indicano l'importanza di un approccio combinato di mTOR inibitori con altri farmaci a bersaglio molecolare.

### **Sviluppo di mTOR inibitori in combinazione**

L'indicazione allo sviluppo di mTOR inibitori in combinazione nel carcinoma dell'endometrio è suggerito dai risultati clinici dell'attività antitumorale limitata dell'agente singolo (4) e dalla presenza di numerose interazioni reciproche fra i sistemi di trasmissione di segnale a valle di PI3K e PTEN, che presentano un'elevata frequenza di disregolazioni (2).

I dati più promettenti si riferiscono alla combinazione di un mTOR-inibitore (Everolimus) e di un inibitore dell'aromatasi (Letrozolo) in linee cellulari di carcinoma mammario estrogeno-dipendenti sottoposte a trattamento prolungato con estrogeni o singolarmente in combinazione con Everolimus (5).

Il trattamento prolungato con soli estrogeni si è accompagnato a proliferazione con attivazione del sistema di mTOR, effetti antagonizzati dal trattamento con Letrozolo.

Questi risultati, ottenuti in un modello sperimentale estrogeno-dipendente, hanno rappresentato il razionale per sviluppare un regime analogo nel trattamento del carcinoma endometrioide ormono-dipendente.

È in corso uno studio di fase II della combinazione di Everolimus e Letrozolo in pazienti pretrattate con chemioterapia, con dati promettenti di attività (6).

### **Sviluppo di PI3K inibitori, singoli ed in combinazione**

In una recente analisi delle mutazioni di geni rilevanti, condotta su 243 casi di carcinoma dell'endometrio seguiti al *MD Anderson* dal 1998 al 2009, è stata riportata la presenza di mutazioni del sistema di trasmissione di segnale di PI3K in > 80% dei casi (3). In particolare, la presenza di mutazioni concomitanti di diversi sistemi controllati da PI3K era superiore al previsto, mutazioni di *PIK3R<sub>1</sub>* (che codifica per p85 $\alpha$ ) erano presenti con una frequenza maggiore di quella osservata negli altri tumori, mentre è stata identificata per la prima volta una mutazione di *PIK3R<sub>2</sub>*, che codifica per p85 $\beta$  e che permette di definirlo un gene associato al tumore.

È stata inoltre osservata la presenza di mutazioni frequentemente coesistenti (*PIK3CA*, *PIK3R<sub>1</sub>/PIK3R<sub>2</sub>*, *PTEN*, *KRAS*).

*PTEN* è risultato omozigote in solo il 10% dei casi ed eterozigote nel 92%, con mutazioni concomitanti di *PIK3CA* (61%) e *PIK3R<sub>1</sub>/PIK3R<sub>2</sub>* (39%).

Le linee cellulari con mutazione *KRAS* studiate presentavano concomitanti mutazioni del sistema di trasmissione di segnale di PI3K ed erano moderatamente sensibili a MEK-inibitori.

Linee cellulari di carcinoma mammario con mutazioni del sistema di trasmissione di segnale di PI3K e *KRAS*, studiate *in vitro*, sono risultate sensibili alla combinazione di mTOR e MEK-inibitori, ma non a soli PI3K inibitori (7).

Questo risultato ha mostrato quanto possa essere importante per la scelta terapeutica la conoscenza dello stato mutazionale; in particolare, come la combinazione di inibitori dei sistemi di trasmissione di segnale di PI3K/RAS sia promettente nel trattamento del carcinoma dell'endometrio.

## 9.2 Ricerca di biomarcatori

Molto dibattuta è l'utilità di identificare e valutare biomarcatori predittivi di risposta (ad esempio, bersaglio del farmaco).

La premessa per una valutazione corretta sono l'identificazione e la presenza di biomarcatori adeguati, la disponibilità di materiale biologico rappresentativo e la possibilità di effettuare valutazioni ripetute in corso di trattamento.

Nello studio con Everolimus, come agente singolo, le variazioni dei biomarcatori scelti PTEN, pmTOR, pAKT e pS6 (*phosphorylated*) non si sono dimostrate correlate all'effetto clinico e non è stato possibile identificare un sottogruppo di pazienti più responsivo rispetto ad altri.

Svariati sono i fattori che possono aver inficiato la valutazione della correlazione nel caso particolare del carcinoma dell'endometrio. L'intervallo di tempo trascorso dal prelievo biotipico, eseguito di solito alla diagnosi, e l'inizio dell'attivazione del trattamento, il diverso stato funzionale di PTEN, la presenza di mutazioni concomitanti, in particolare *KRAS*, sono causa di resistenza al trattamento con soli inibitori dell'asse PI3K-AKT-mTOR.

Per essere corrette, le valutazioni devono essere condotte in modo prospettico, su materiale adeguato, in pazienti omogenee e con stato mutazionale noto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006 Oct.10; 24:4783-91
2. Engelmann JA. Targeting PI3K signaling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009 Aug; 9:550-62
3. Cheng LWT, Hennessy Bt et al. High frequency of PI3K 3R1 and PI3KR2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism of regulation of PTEN protein stability. *Cancer Discovery* 2011 Jul; 1:171-85
4. Oza AM, Elit L et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011 Aug 20; 24:3278-85
5. Boulay A, Rudloff J et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005 Jul 15; 11:5319-28

6. Slomovitz BM. A Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) May 20 Supplement; 29 (15): 5012*
7. O'Brien C, Kaslin JJ et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3 kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Can Res 2010; 16:3670-83*