

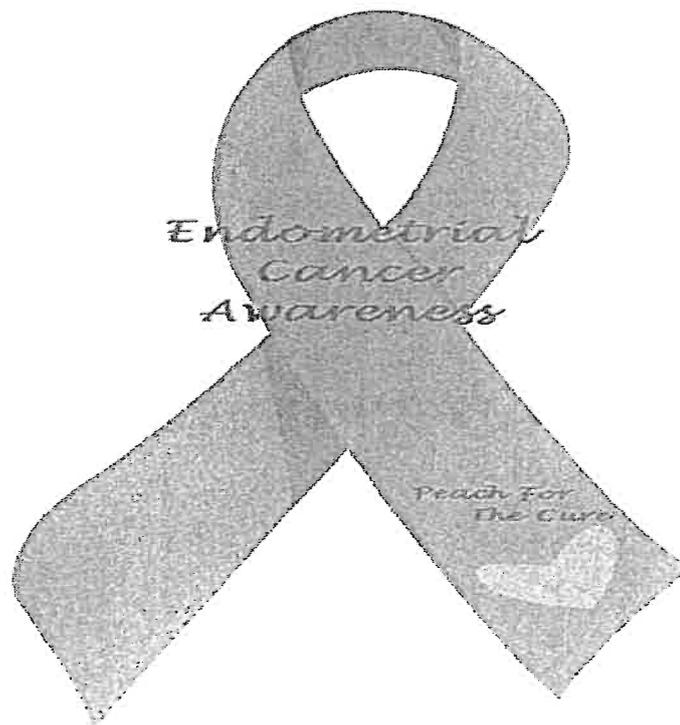
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
MULTIDISCIPLINARE SULLE NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO**

Ed. 01		
Rev.	00	
Data	19 Ottobre 2021	
Redazione	Dr. Marcello Tripodi	<i>Marcello Tripodi</i>
	Dr. Attilio Tuscano	<i>Attilio Tuscano</i>
	Dr. Pietro Del Medico	<i>Pietro Del Medico</i>
	Dr. Maurizio Maisano	<i>Maurizio Maisano</i>
	Dr. ssa Francesca Mazzeo	<i>Francesca Mazzeo</i>
	Dr. ssa Manuela Priolo	<i>Manuela Priolo</i>
	Dr. Corrado Mammi	<i>Corrado Mammi</i>
	Dr. Nicola Arcadi	<i>Nicola Arcadi</i>
	Dr. ssa Anna Maria Giuseppina Nucera	<i>Anna Maria Giuseppina Nucera</i>
	Dr. ssa Lorena Turano	<i>Lorena Turano</i>
	Dr. Andrea Sergi	<i>Andrea Sergi</i>
	Dr. Giuseppe Sceni	<i>Giuseppe Sceni</i>
	Dr. ssa Nadine Giorgia Grillone	<i>Nadine Giorgia Grillone</i>
	Dr. Carmelo Tuscano	<i>Carmelo Tuscano</i>
	Dr. Said Al Sayyad	<i>Said Al Sayyad</i>
	Dr. ssa Maria Concetta Borgese	<i>Maria Concetta Borgese</i>
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>Antonio</i>
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	<i>Antonio</i>
	Direttore Medico di Presidio	<i>Antonio</i>
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	<i>Antonio</i>



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO BIANCHI MELACRINO MORELLI

PDTA MULTIDISCIPLINARE SULLE NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO



Il carcinoma dell'Endometrio è il quarto tumore in ordine di incidenza nei soggetti di sesso femminile.

Con l'incremento dell'obesità si ritiene che nei prossimi 20 anni possa diventare la seconda neoplasia femminile più diffusa dopo il tumore della mammella.

Il tumore endometriale è, dal punto di vista scientifico-clinico, una entità nosologica che si può a buona ragione considerare un prototipo applicativo del concetto di medicina di precisione. Oggi è maturata la consapevolezza che i convenzionali parametri istomorfologici da soli non siano in grado di coglierne la complessità gestionale e per questa motivazione si ricorre a "features" molecolari con lo scopo di categorizzare al meglio le differenti classi prognostiche a cui applicare percorsi terapeutici specifici.

Il Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria possiede le competenze professionali e le tecnologie diagnostico-terapeutiche capaci di offrire alla pazienti affette da Carcinoma dell'Endometrio afferenti dalla Provincia di Reggio Calabria e dall'intero territorio regionale un approccio allo stato dell'arte in relazione alle evidenze desunte da studi clinici di caratura internazionale e pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche del settore (New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology et al.).

La formazione del PDTA è funzionale a fare emergere nell'opinione pubblica il livello di alta qualità del percorso che può essere essere espletato nell'ambito dell'hub reggino generando un circolo virtuoso territorio-ospedale che possa rappresentare un proficuo momento di valorizzazione delle risorse del Sistema Sanitario Regionale in questo ambito.

Gli obiettivi che il gruppo multidisciplinare relativo a questa patologia si possono riassumere nei seguenti punti :

- ✓ **Stato dell'arte** in termini di *efficacia ed efficienza* sulla problematica sanitaria specifica con l'abbattimento delle barriere di accesso ai servizi sanitari specialistici
- ✓ **Semplificazione** dei meccanismi di accesso clinico/assistenziale per i pazienti;
- ✓ **Ottimizzazione** dei percorsi diagnostici con scelte di tipo standardizzato fra i vari referenti del PDTA (principio dell'uniformità nel percorso diagnostico)
- ✓ **Riduzione** del tasso di migrazione sanitario correlato a tale patologia con miglioramento delle performance del Sistema Sanitario Regionale

COORDINATORE :

Dr. Tripodi Marcello, U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia

MEMBRI :

Dr. Tuscano Attilio U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia

Dr. Del Medico Pietro, U.O.C. di Oncologia Medica

Dr. Maisano Maurizio, U.O.C. di Anatomia Patologica

Dr. Mazzeo Francesca, U.O.C. di Anatomia Patologica

Dr. Priolo Manuela, U.O.C. di Genetica Medica

Dr. Mami Corrado, U.O.C. di Genetica Medica

Dr. Arcadi Nicola, U.O.C. di Radiologia

Dr. Nucera Anna Maria Giuseppina, U.O.C. di Radiologia

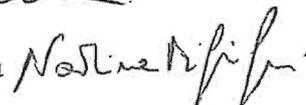
Dr. Turano Lorena, U.O.C. di Radiologia

Dr. Sergi Andrea, U.O.C. di Radiologia

Dr. Sceni Giuseppe, U.O.C. di Fisica Sanitaria



Dr. Grillone Nadine Giorgia, U.O.C. Radioterapia Oncologica



Dr. Tuscano Carmelo, U.O.C. Radioterapia Oncologica

Dr. Al Sayyad Said, U.O.C. di Radioterapia Oncologica



CASE MANAGER :

Dr. Borgese Maria Concetta, U.O.C. di Radioterapia Oncologica



Il seguente PDTA sarà oggetto di revisioni periodiche atte ad integrare eventuali variazioni dello stato dell'arte desumibili dalla letteratura scientifica sull'argomento.

Carcinoma dell' Endometrio. Un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Interdipartimentale in seno al Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria.

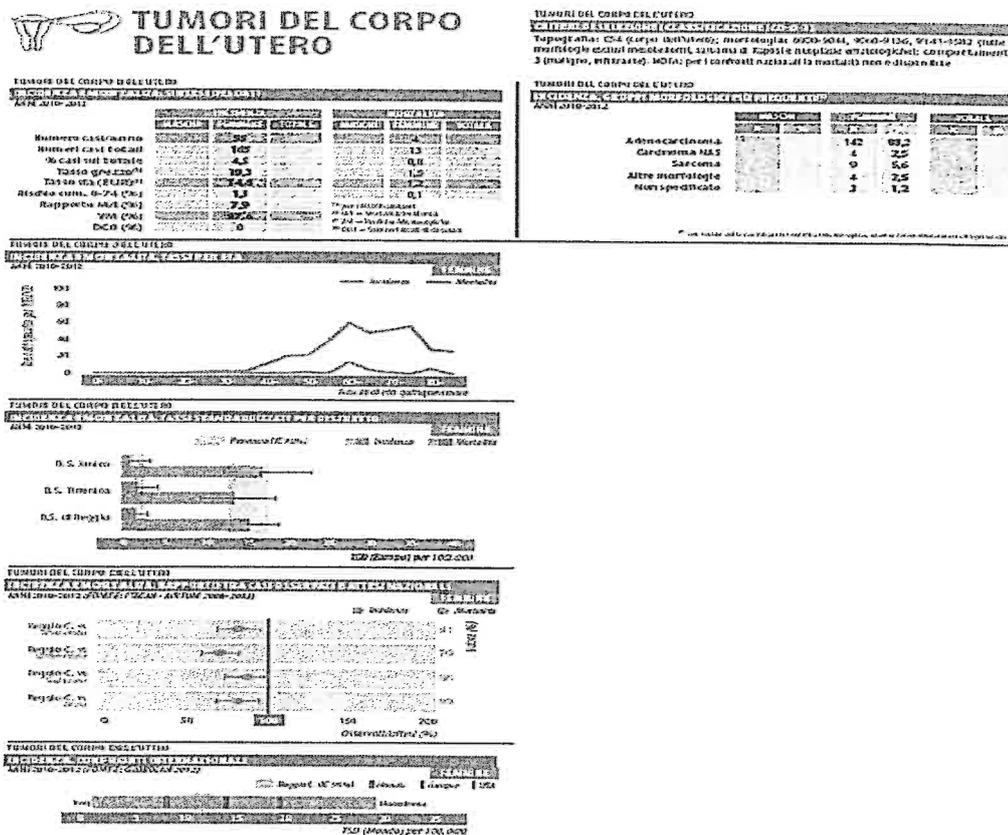
Brevi note epidemiologiche

Il carcinoma endometriale è il quinto tumore, per frequenza, nelle donne e, nella fascia di età 50-69 anni, diventa il quarto tumore, dopo il tumore della mammella, del colon- retto e del polmone(1). In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale e caratterizza neoplasie di tipo endometrioide, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni precancerose (iperplasia complessa, eventualmente con atipie)(2). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da: alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione arteriosa. Un ulteriore fattore di rischio può essere rappresentato dalla terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici) e da un effetto paradosso dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni utilizzata per il trattamento del carcinoma della mammella(3). Le neoplasie dell'endometrio estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio(4). I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomioidi e dalle neoplasie dello stroma endometriale. Il leiomioma costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometrioide(5). Non più da annoverare tra i sarcomi ma tra i carcinomi endometriali di tipo II sono invece i tumori misti carcino-sarcomi, ad insorgenza in età più avanzata (intorno ai 65 anni) e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (tumore iatrogeno post irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.

Incidenza

Il numero di nuovi casi di cancro dell'endometrio in Italia è 23,8 per 100.000 donne² con un numero di cancro atteso nel 2019 di 8.700 casi.

Un riassunto sinottico dell'impatto epidemiologico delle Neoplasie del Corpo dell'Utero in Provincia di Reggio Calabria si può desumere dalle tavole presenti nel Registro Tumori della Provincia di Reggio Calabria redatto nell'anno 2018(6).



Va sottolineato come il suddetto Report documenti un tasso di incidenza pari a 55 nuovi casi per anno/100000 donne con una distribuzione uniforme fra il distretto Jonico, il distretto Tirrenico e il distretto Reggio Città. L'istotipo predominante è quello endometrioide(oltre l'80% dei casi osservati).Il picco di incidenza si ha nella decade di età fra i 60 ed i 70 anni.

PERCORSO PER CASO SCENARIO

- Percorso diagnostico/stadiativo per pazienti con sospetta neoplasia dell'endometrio
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia dell'endometrio accertata
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO

Anamnesi personale e familiare La presenza di perdite ematiche atipiche in post-menopausa o con metrorragie, sanguinamenti intermestruali in epoca peri e premenopausale, tensione endopelvica accompagnata da algie ipogastriche e lombosacrali e leucorrea è fortemente sospetta di tumore dell'endometrio. Una neoplasia endometriale va sempre sospettata in donne obese o oligoanovulatorie che in età perimenopausale o premenopausale presentino frequenti e prolungati episodi metrorragici, mentre il riscontro di linfedema agli arti inferiori e/o edema ai genitali esterni deve orientare per un quadro clinico manifesto di diffusione linfonodale iliaco-otturatoria. L'obesità, l'ipertensione arteriosa, le epatopatie croniche, il diabete, il menarca precoce e la menopausa tardiva, la policistosi ovarica, la nulliparità, tumori a cellule germinali dell'ovaio secernenti estrogeni, iperplasia dello stroma corticale del surrene e l'utilizzo di terapie ormonali estrogeniche, non bilanciate da progestinici sono considerati fattori di rischio. Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con anamnesi personale di carcinoma della mammella in trattamento con Tamoxifene, modulatore selettivo degli estrogeni che esercitando un'azione agonista sui recettori estrogenici dell'endometrio, risulta associato a un maggiore di rischio di sviluppo di carcinoma endometriale. Nell'ambito dell'anamnesi familiare è opportuno identificare eventuali sindromi eredo-familiari nel cui contesto il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. In particolare l'insorgenza di tale neoplasia in una donna giovane, in epoca premenopausale, può essere considerato evento sentinella della sindrome Lynch in un difetto dei meccanismi di "mismatchrepair" ereditato come autosomico dominante. Queste pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ed è nota anche l'associazione con il tumore della mammella; pertanto devono essere avviate ad un ambulatorio di counseling genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica(7)

Visita Ginecologica

Permette di rilevare attraverso la palpazione bimanuale rettovaginale alterazioni della consistenza, della mobilità e del profilo superficiale dell'utero, annessi, cervice, vagina e retto.

Ecografia pelvica - trans-vaginale

Permette di valutare lo spessore endometriale che varia da valori < a 5 mm nella donna in menopausa a valori da 1 a 14 mm nella donna in età fertile. Anomalie dello spessore, perdita di ecogenicità, vacuolizzazione dell'endometrio, ovvero la scomparsa o interruzione dell'alone

periendometriale, alterazioni della perfusione ematica dell'endometrio valutati al color doppler, permettono di identificare processi sospetti(8).

Isteroscopia

Consente la valutazione della cavità endometriale in tutte le sue parti, degli osti tubarici, la topografia di eventuali formazioni, la focalità, l'estensione e la distanza dal canale cervicale. La metodica combinata di isteroscopia con biopsia endometriale permette prelievi mirati che, nel sospetto di neoplasia, devono essere multipli su tutte le zone maggiormente sospette. In particolare su collo e corpo separati, lungo le porzioni basali e i corni tubarici che sono sede preferenziale di carcinomi e polipi. La biopsia guidata deve essere tale da consentire di ottenere una quantità di tessuto sufficiente per una diagnosi istologica, con relativo grading(9).

Diagnosi Istopatologica del Carcinoma Endometriale e Medicina di Precisione

Per un corretto approccio alla strategia terapeutica è fondamentale sia la diagnosi istopatologica sia la diagnosi molecolare. Lo studio immunohistochimico di P-53, MSH-6 E PMS2 e la valutazione molecolare della mutazione dell'esonucleasi POLE ormai rappresentano uno step fondamentale nella valutazione del carcinoma endometriale. Un gran numero di pubblicazioni ha dimostrato come i tumori ad alto rischio con mutazione POLE (POLEMUT) abbiano una prognosi migliore di quelli con mutazione p-53 abnormal. Mentre i tumori endometriali con mutazione dei micro satelliti MMRd hanno una prognosi indeterminata ma che potrebbe essere considerata ad alto rischio.

La valutazione molecolare ha consentito di suddividere il carcinoma endometriale in basso, intermedio ed alto rischio. Altri studi hanno dimostrato che questa classificazione prognostica può essere applicata anche ai tumori sierosi, a cellule chiare, indifferenziati e ai carcinosarcomi dell'endometrio.

Nei tumori di basso rischio la classificazione molecolare può anche non rendersi necessaria.

Cosa deve essere presente in un referto anatomico patologico

- Il tipo istologico, il grading, l'invasione miometriale e LVSI (assente/focale/diffusa).
- Tali parametri hanno valore diagnostico, prognostico e terapeutico.
- Il grado istopatologico ha una rilevanza prognostica. Secondo la classificazione FIGO il grado 1 e 2 rientrano nei carcinomi di basso grado mentre il grado 3 corrisponde a quelli di alto grado.

Diagnosi Intraoperatoria

La sezione al congelatore per estemporanea di una biopsia endometriale è considerata obsoleta in quanto l'invasione miometriale potrebbe non essere perfettamente valutata nelle sezioni al congelatore. Diversamente la valutazione del linfonodo sentinella in esame estemporaneo rappresenta una pratica molto utilizzata.

Nuova classificazione molecolare

Ai fini dell'inquadramento dei tumori endometriali secondo la nuova classificazione molecolare del TGCA è raccomandato introdurre le analisi in immunohistochimica di p53 e e del MMR. La mutazione POLE, ove testabile, andrebbe aggiunta in quanto identifica un sottogruppo di pazienti a prognosi molto favorevole(10).

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA DELL' ENDOMETRIO ACCERTATA

Ogni neoplasia dell'endometrio deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo. Stadiazione preoperatoria in fase preoperatoria, l'iter stadiativo strumentale dovrebbe essere diversificato in base al rischio di diffusione extrauterina basato sul profilo istologico (istotipo e grado) ed ultrasonografico (valutazione del diametro tumorale, della giunzione endometrio-miometrio e di eventuale diffusione extrauterina). Nei casi di carcinoma endometriode ben differenziato con diametro tumorale < 2cm e non evidenza di massiva infiltrazione miometriale e/o infiltrazione cervicale o sospetta diffusione extrauterina, non si ritiene necessaria ulteriore integrazione di diagnostica per immagini. Negli altri casi, è opportuno integrare l'ultrasonografia con TC torace-addome-pelvi al fine di identificare eventuali secondarismi o dalla combinazione di TC torace e RM addome-pelvi. Quest'ultima metodica consente di valutare meglio il grado di invasione miometriale, i rapporti con le strutture circostanti. Nel sospetto clinico di metastasi ossee trova indicazione l'impiego della scintigrafia ossea. Non esistono biomarcatori per i tumori dell'endometrio(11).

Chirurgia

Stadi iniziali I FIGO (Tumore limitato al corpo dell'utero) – II (Tumore esteso allo stroma cervicale)

Per lo stadio I e II il trattamento chirurgico standard è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale e annessiectomia bilaterale con valutazione della citologia peritoneale.

Per quanto riguarda la linfadenectomia pelvica ed eventualmente lomboaortica, non vi è uniformità di pensiero. L'approccio consigliato, secondo le linee guida AIOM e ESGO 2018(12) varia a seconda della classe di rischio:

- Basso rischio (G1-G2 con infiltrazione miometriale 50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)
- Rischio intermedio/alto (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50% con infiltrazione degli spazi linfovaskolari oppure G3 con infiltrazione miometriale 50%) linfadenectomia sistematica (almeno 20 linfonodi pelvici e 15 lomboaortici).

Bisogna aggiungere omentectomia infracolica in caso di tumori di istotipo sieroso. La biopsia del linfonodo sentinella ha mostrato una buona performance diagnostica e potrebbe rappresentare un buon compromesso (attualmente ancora in fase di validazione)(13). Il trattamento chirurgico preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In tali donne il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerato il buon esito oncologico (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere proposto un trattamento conservativo che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico(14). Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resectoscopica. Il trattamento conservativo è comunque da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi, e al termine della gravidanza.

Stadi avanzati III (Tumore con estensione locale: ovaio, vagina, parametri o regionale linfonodi pelvici e /o aortici) – IV (estensione alla mucosa vescicale, intestinale o metastasi a distanza).

Nelle pazienti che in fase stadiativa risultino in stadio III e IV intra-addominale, qualora le condizioni della paziente e la diffusione di malattia lo permettano, sembra preferibile, un approccio chirurgico a scopo citoreducente in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia. L'incertezza delle linee guida rende il trattamento dei terzi stadi personalizzato in funzione delle sedi di malattia(15). Nelle altre pazienti in stadio IV l'approccio chirurgico può avere un ruolo palliativo in quanto il trattamento di scelta è quello chemioterapico(16).

TERAPIA ADIUVANTE

Per la definizione delle successive scelte terapeutiche è opportuno suddividere le pazienti in classi di rischio secondo la classificazione aggiornata dalla FIGO nel 2018 (Tab.1), basata su stadiazione, grading e tipo istologico. A questi fattori di rischio, sulla scorta di numerosi studi clinici (GOG 99, PORTEC1, PORTEC2, PORTEC3)(17),(18),(19),(20)vanno aggiunte anche l'età > 60 anni e l'invasione linfovaskolare, nella valutazione complessiva per l'indicazione ai trattamenti adiuvanti.

Classe di rischio	FIGO 2009	Grado	Istologia	Spazi linfovaskolari
<i>Basso</i>	IA	1-2	E	-
<i>Intermedio</i>	IB	1-2	E	-
<i>Intermedio/Alto</i>	IA	3	E	-/+
	IA-B	1-2	E	+
<i>Alto</i>	IB	3	E	-/+
	II-III-IV	1-2-3	E	
	IA-IB-II-III	-	SP / CC	

Legenda. E: endometriode; CC: cellule chiare; SP:sieroso capillifero IM: invasione miometriale

Recentemente è stata pubblicata una Consensus tra ESMO, ESGO e ESTRO in cui la classificazione del rischio è stata integrata con una categoria a rischio intermedio alto sulla base della positività degli spazi perivaskolari e sono state aggiunte la classe di malattia avanzata e metastatica(21).

Si distinguono pertanto (Fig. 1 e 2):

- **Classe di rischio basso** (Stadio I, istotipoendometriode, G1-G2, Invasione miometriale< al 50%; assenza di invasione linfovaskolare): non è raccomandata nessuna terapia adiuvante, le pazienti verranno avviate a programma di follow-up clinico strumentale.
- **Classe di rischio intermedio** (Stadio I, istotipoendometriode, G1-G2, invasione miometriale>50%, assenza di invasione linfovaskolare): per il controllo della recidiva locale è indicata la brachiterapia sulla cupola vaginale.Presso il centro di Radioterapia del Grande

Ospedale Metropolitano attualmente per queste pazienti viene eseguita una Radioterapia Volumetrica ad elevato gradiente di conformazionalità.

- **Classe di rischio intermedio alto** (Stadio I, istotipoendometriode, G3 invasione miometriale < 50%; o Stadio I endometriode G1-G2, invasione linfovaskolare presente) Stadio I endometriode G1-G2, invasione linfovaskolare presente): in caso di stadiazione chirurgica linfonodale eseguita con linfonodi risultati negativi è indicata la sola brachiterapia endovaginale/VMAT su cupola vaginale; la radioterapia pelvica a fasci esterni e la chemioterapia è indicata solo se non è stata effettuata un'adeguata stadiazione chirurgica linfonodale o in caso di invasione linfovaskolare o se in presenza di un tumore altamente indifferenziato.
- **Classe di rischio alto: I Stadio** (Stadio I endometriode, G3, invasione miometriale > 50%, a prescindere dallo stato di invasione linfovaskolare): se i linfonodi sono negativi è indicata la radioterapia pelvica a fasci esterni; qualora la stadiazione linfonodale non è disponibile, la paziente va avviata a trattamento combinato chemio-radioterapico
- **Classe di rischio alto: II stadio** - Per lo stato II, indipendentemente dal grading e della presenza di invasione linfovaskolare va eseguita la radioterapia pelvica a fasci esterni associata a chemioterapia a base di sali di platino, con schemi concomitanti o sequenziali. Lo schema effettuato nello studio PORTEC3 rappresenta oggi la modalità di trattamento da preferire
- **Classe di rischio alto: Istotipi speciali** È sempre raccomandata la chemioterapia adiuvante con schemi a base di sali di platino.. Il trattamento radioterapico nello stadio IA, in assenza di invasione linfovaskolare, prevede la sola brachiterapia endovaginale. Negli stadi \geq IB è indicata la radioterapia a fasci esterni. L'eventuale boost brachiterapico/VMAT su cupola/canale vaginale è indicato in caso di in presenza di franca invasione stromale cervicale.

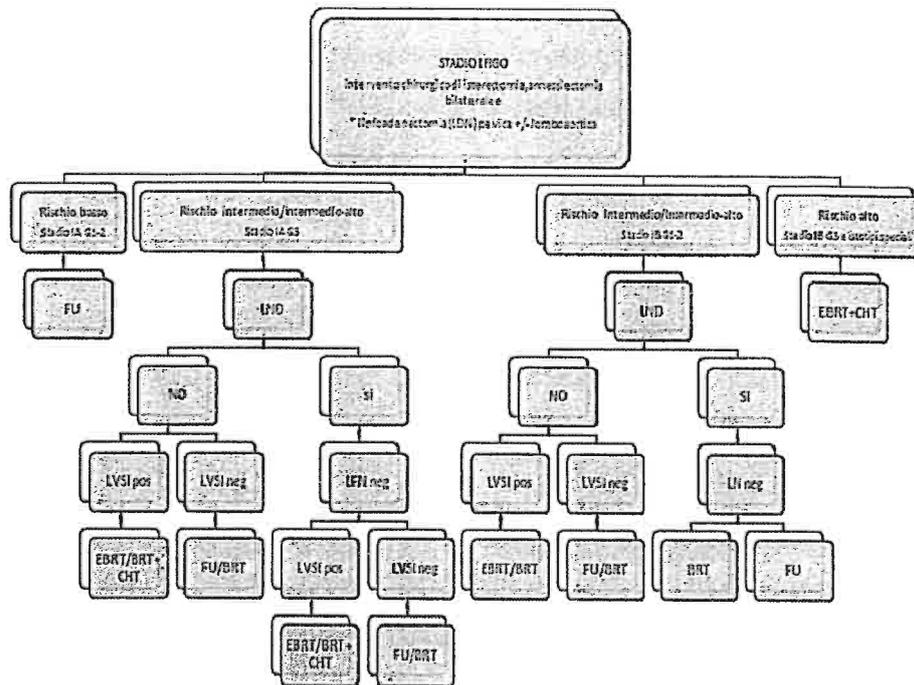


Figura 1. Percorso per la terapia del tumore dell'endometrio in stadio I FIGO

- **Classe di rischio alto: III stadio** - Per lo stadio III la chemioterapia e la radioterapia a fasci esterni vanno proposte per ridurre il rischio di recidiva pelvica e migliorare la “progression-free survival”. - Per lo stadio IIIA-B-C (in assenza di residuo tumorale), indipendentemente dalla stadiazione chirurgica linfonodale, è indicata la radiochemioterapia (radioterapia a fasci esterni e, in presenza di franca invasione stromale cervicale, anche brachiterapia endovaginale di completamento). Nello stadio IIIC2 è indicata anche la irradiazione delle stazioni linfonodali paraortiche. Per quanto riguarda i regimi chemioterapici di associazione generalmente si utilizzano schemi a base di sali di platino concomitanti alla radioterapia o consecutivi. Lo schema del PORTEC 3 è quello da preferire
- **Classe di rischio avanzato e metastatico IVA – IVB** Per il IV stadio è il trattamento chemioterapico sistemico secondo lo schema Carboplatino-Paclitaxel è la terapia di scelta, ricorrendo alla radioterapia pelvica a scopo palliativo. Nelle pazienti in IV stadio con condizioni generali scadute o non candidabili ad ulteriori cicli di chemioterapia la può essere proposta l'ormonoterapia con medrossiprogesterone acetato, megestrololo acetato o tamoxifene(22).

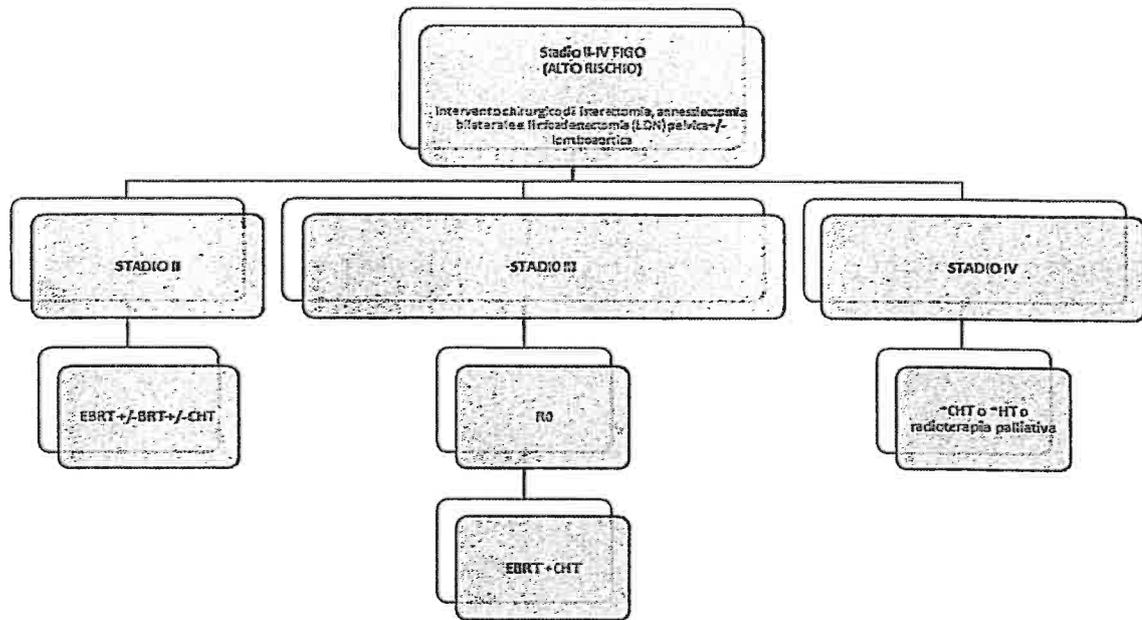


Figura 2. Percorso per la terapia del tumore dell'endometrio in stadio II e IV

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA DELL' ENDOMETRIO

Quando la malattia si presenta sotto forma di recidiva vaginale isolata nelle pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento radiante, la radioterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti. Nelle pazienti che hanno già ricevuto una precedente radioterapia e con buon performance status, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. L'approccio chirurgico varia dalla citoriduzione secondaria alla pelvectomia. Tecniche di radioterapia stereotassica o brachiterapia image guided possono essere prese in considerazione in casi selezionati di recidiva pelvica (sia locale che linfonodale), anche in pazienti già precedentemente irradiate. Nella maggior parte dei casi tuttavia, una chemioterapia di prima linea contenente carboplatino e taxolo o una terapia ormonale sistemica con intento palliativo, rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. Con l'utilizzo sempre più diffuso della chemioterapia adiuvante, le opzioni terapeutiche per i pazienti con una ripresa di malattia sono decisamente ridotte poiché i farmaci di II linea hanno dimostrato generalmente risposte limitate e di breve durata. Sebbene siano stati studiati diversi regimi, mancano studi randomizzati e quindi nessun regime può essere proposto come standard. Tra i farmaci in indicazione: la doxorubicinaliposomialepegilata (response rate 9- 10%), il paclitaxel (response rate 8 %)(23). L'ormonoterapia é riservata alle pazienti in condizioni cliniche

generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico. Progestinici quali medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato, e tamoxifene sono i farmaci più usati(24).

FOLLOW UP

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità del follow up. Secondo i dati disponibili, la sorveglianza delle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio deve avvalersi di: un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ripresa di malattia, ed esame obiettivo con visita ginecologica ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: emocromo ed esami biochimici; esecuzione routinaria di markers tumorali, Pap test, esami radiologici. Auspicabile è che il medico che conduce il follow up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari (in particolare l'esecuzione del test MSI nelle pazienti di età inferiore ai 55 anni). Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM)(25) ed internazionali (ESMO, NCCN)(26),(27).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore dell'endometrio avverrà tramite prenotazione effettuata dalle pazienti previa indicazione del MMG o altro medico specialista
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata entro 7 giorni lavorativi.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana
- Entro ulteriori 15 giorni dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, l'intervento chirurgico sarà effettuato entro i 30 giorni successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- La diagnostica avanzata genomico-molecolare sarà concordata con il genetista con un approccio razionale di tipo case-based
- Il referto istologico sarà disponibile entro 15 giorni dall'intervento.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali,

- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire entro 4- 8 settimane dall'intervento chirurgico.

Bibliografia

1. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019;145(7):1719–30.
2. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet Gynecol Clin*. 1 marzo 2019;46(1):89–105.
3. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1 gennaio 2020;156(1):169–77.
4. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 16 Issue 2 (2018)* [Internet]. [citato 3 ottobre 2021]. Disponibile su: <https://jncn.org/view/journals/jnccn/16/2/article-p201.xml>
5. Tsuyoshi H, Yoshida Y. Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma. *Cancer Sci*. 2018;109(6):1743–52.
6. Azienda Sanitaria Provinciale - @@@@ [Internet]. [citato 3 ottobre 2021]. Disponibile su: <https://www.asp.rc.it/registro-tumori/?lang=it>
7. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, Baltich Nelson B, Askin G, Christos PJ, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer*. 2019;125(18):3172–83.
8. Schramm A, Ebner F, Bauer E, Janni W, Friebe-Hoffmann U, Pellegrino M, et al. Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 1 agosto 2017;296(2):319–26.
9. Török P, Molnár S, Lampé R, Jakab A. The use of hysteroscopy in endometrial cancer: old questions and novel challenges. *Climacteric*. 3 luglio 2020;23(4):330–5.
10. Yen T-T, Wang T-L, Fader AN, Shih I-M, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. gennaio 2020;39(1):26–35.
11. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MRI*. 1 agosto 2019;40(4):287–94.

12. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 1 dicembre 2017;104(12):1032–8.
13. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 1 giugno 2019;153(3):676–83.
14. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia. *Medicine (Baltimore)*. 15 settembre 2017;96(37):e8034.
15. Goodman CR, Hatoum S, Seagle B-LL, Donnelly ED, Barber EL, Shahabi S, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1 aprile 2019;153(1):41–8.
16. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2 dicembre 2017;4(1):19.
17. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. 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*. marzo 2004;92(3):744–51.
18. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 maggio 2011;29(13):1692–700.
19. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. 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 Lond Engl*. 6 marzo 2010;375(9717):816–23.
20. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. marzo 2018;19(3):295–309.
21. Daix M, Angeles MA, Migliorelli F, Kakkos A, Martinez Gomez C, Delbecque K, et al. Concordance between preoperative ESMO-ESGO-ESTRO risk classification and final histology in early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 5 aprile 2021;32(4):e48.
22. Connor EV, Rose PG. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2 settembre 2018;18(9):873–85.
23. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 giugno 2019;5(6):833–40.

24. van Weelden WJ, Massuger LFAG, ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2019;9:359.
25. LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE [Internet]. AIOM. 2019 [citato 3 ottobre 2021]. Disponibile su: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-dellutero-endometrio-e-cervice-2019/>
26. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* gennaio 2021;31(1):12–39.
27. NCCN Guidelines for Patients Uterine Cancer. *Uterine Cancer.* 2021;80.