

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Carcinoma dell'Endometrio



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM Endometrio**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica/Ginecologia Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Ginecologi Oncologi Radioterapisti	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici Ginecologi Oncologi Anatomopatologi Radioterapisti Psiconcologi	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Anatomia Patologica UOC Radioterapia SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa) Personale infermieristico	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Farmacisti Personale infermieristico	Farmacia Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Urologia UOC Sperimentazioni cliniche UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

Brevi note epidemiologiche

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. Tra i fattori di rischio l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo endometrioidi, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradossale dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico.¹ Le neoplasie 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'endometrio¹

In Italia sono stati stimati, al 2017, 8300 nuovi casi/anno di tumori dell'endometrio, che rappresentano il 5% di tutti i tumori femminili; la frequenza del tumore aumenta nella fascia di età 50- 69 anni in cui rappresenta la terza neoplasia più frequente nella donna¹. Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 47. L'incidenza non presenta gradienti nord-sud ed è in calo. La sopravvivenza per tumore dell'endometrio in Italia è pari al 77% a 5 anni dalla diagnosi e del 74% a 10 anni, con lievi differenze tra nord e sud¹.

Al 2017 sono state stimate in Italia 118.807 donne viventi con una precedente diagnosi di cancro del corpo dell'utero, collocando quest'ultimo al 4° posto per prevalenza tra i tumori nelle donne; i casi prevalenti stimati al 2017 evidenziano un incremento del 13,9% rispetto ai casi osservati nel 2010. Il 53% delle donne con una precedente diagnosi di tumore dell'endometrio può essere considerata guarita, indicando con tale definizione che la proporzione indicata ha raggiunto una attesa di vita simile a quella della popolazione generale.

I dati prodotti dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rendono possibile il confronto dei dati di incidenza regionali con i dati riferiti all'Italia ed alle altre macroaree geografiche; tale confronto evidenzia un tasso di incidenza per carcinoma dell'endometrio in Campania simile al tasso rilevato a livello nazionale e nella

¹ I numeri del cancro in Italia 2017 . http://www.registri-tumori.it/PUBBLICAZIONI/I_NUMERI_DEL_CANCRO_IN_ITALIA_2017

macroarea sud: (tassi standardizzati x 100.000 sulla nuova popolazione europea – periodo 2008/2012): Italia– 23,8, Sud- 22,7, Campania- 23,3 Il numero di casi di tumore del corpo dell'utero in Regione Campania al 2017 è stimato in circa 700 nuovi casi

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- 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 leucoxantorrea 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 "*mismatch repair*" 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.

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 \leq 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.

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.

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

Ogni neoplasia dell'endometrio deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo.

Stadiazione pre-operatoria

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 \leq 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.

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 2017 varia a seconda della classe di rischio:

- Basso rischio (G1-G2 con infiltrazione miometriale <50%) non si effettua linfadenectomia.
- Rischio intermedio (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50%, oppure G3 con infiltrazione miometriale <50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella).
- Alto rischio (G3 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia sistematica (almeno 20 linfonodi pelvici e 15 lomboaotrici).

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)

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. 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 citoriduttivo 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. Nelle altre pazienti in stadio IV l'approccio chirurgico può avere un ruolo palliativo in quanto il trattamento di scelta è quello chemioterapico.

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 2009-(**Tab.1**), basata su stadiazione, grading e tipo istologico. A questi fattori di rischio, sulla scorta di numerosi studi clinici (GOG 99, PORTEC1) vanno aggiunte anche l'età > 60 anni e l'invasione linfovaskolare, nella valutazione complessiva per l'indicazione ai trattamenti adiuvanti.

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 perivascolari. Si distinguono pertanto (**Fig. 1 e 2**):

- ✓ **Classe di rischio basso (Stadio I, istotipo endometriode, 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, istotipo endometriode, G1-G2, invasione miometriale >50%, assenza di invasione linfovaskolare):** per il controllo della recidiva locale è indicata la brachi-radioterapia vaginale
- ✓ **Classe di rischio intermedio alto (Stadio I, istotipo endometriode, G3 invasione miometriale < 50%; o Stadio I endometriode G1-G2, invasione linfovaskolare presente):** se i linfonodi sono negativi è indicata brachi-radioterapia vaginale per il controllo della recidiva locale; la radioterapia pelvica a fasci esterni 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.

In caso di pazienti con istotipo endometriode, G1-G2, invasione miometriale >50% e **invasione linfovascolare e/o età > 60 anni** si può considerare radioterapia pelvica a fasci esterni o sola brachiterapia se intervento chirurgico adeguato e linfonodi negativi (ASCO-ASTRO Evidence Based Guideline. Mayer JCO 2015)

- ✓ **Classe di rischio alto: I Stadio (Stadio I endometriode, G3, invasione miometriale > 50%, a prescindere dallo stato di invasione linfovascolare):** 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 con cisplatino.
- ✓ **Classe di rischio alto: II stadio**
 - In caso di **malattia G1-G2 con assenza di invasione linfovascolare** è indicata la brachiterapia vaginale.
 - Nel caso di **tumori G3, invasione linfovascolare positiva o in assenza di stadiazione chirurgica linfonodale** va eseguita la radioterapia pelvica a fasci esterni con trattamento chemioterapico adiuvante sequenziale.
- ✓ **Classe di rischio alto: III stadio**
 - Per lo **stadio IIIA** 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 IIIB-IIIC** il trattamento standard è rappresentato dalla chemio-radioterapia come terapie esclusive o come terapie neoadiuvanti, seguite in questo caso dalla chirurgia. Nei casi non operabili e non candidati a chemioterapia si può eseguire radioterapia esterna e brachiterapia a fini palliativi.
- ✓ **Classe di rischio alto: Istotipi speciali**

È sempre raccomandata chemioterapia adiuvante ed eventuale radioterapia sia a fasci esterni che brachiterapia. Inoltre è opportuno l’inserimento di tali pazienti nell’ambito di trials clinici.
- ✓ **Classe di rischio avanzato e metastastico 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, megestrolo acetato o tamoxifene.

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 doxorubicina liposomiale pegilata (response rate 9-10%), il paclitaxel (response rate 8 %).

L'ormonoterapia è 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.

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) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

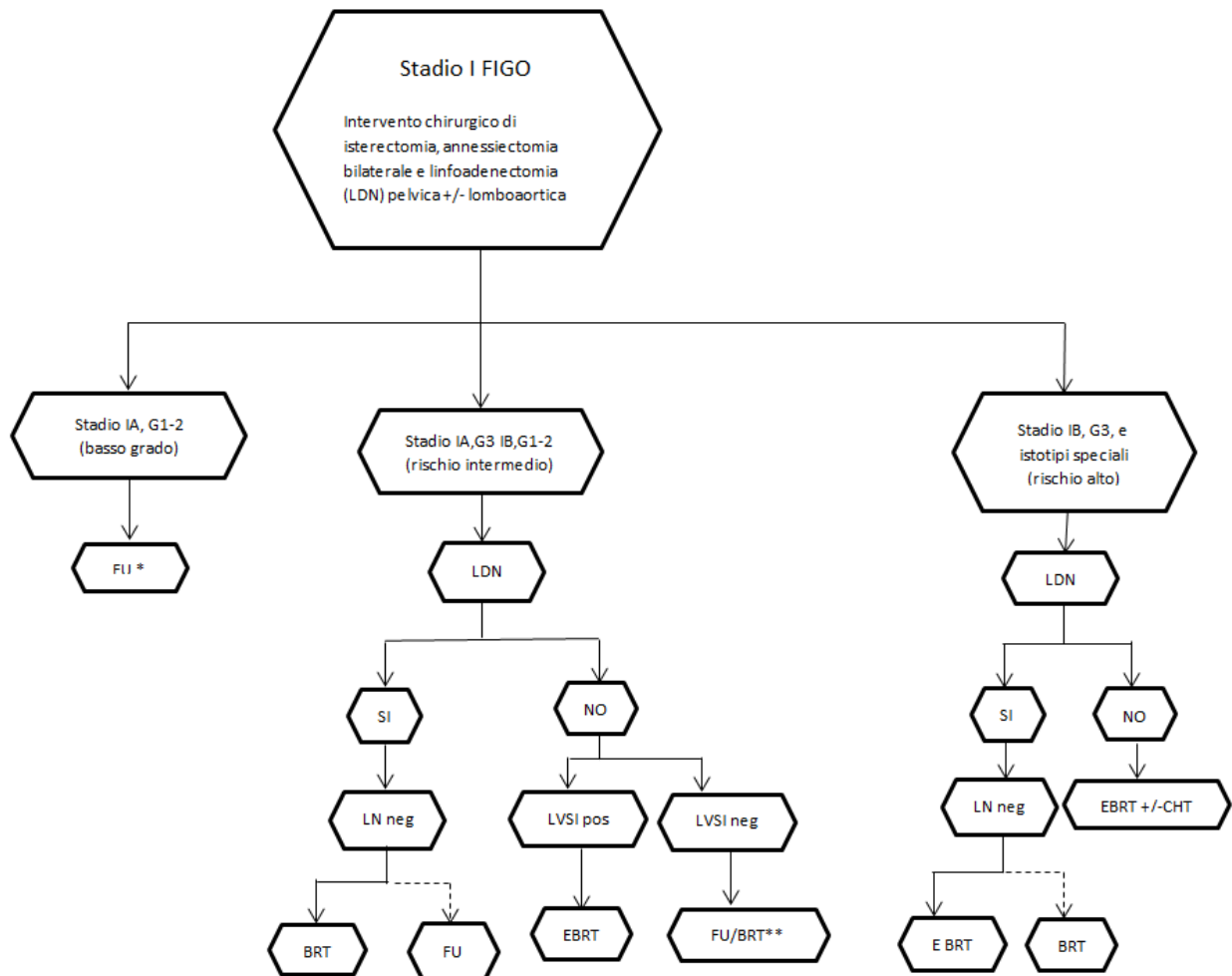
- Il primo accesso al GOM per tumore dell'endometrio avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- 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, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 - 50 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- 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, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 4-8 settimane** dall'intervento chirurgico.

Tabella 1. Fattori prognostici e categorie di rischio

Classe di rischio	FIGO 2009	GRADO	ISTOLOGIA
<i>Basso</i>	IA	1-2	E
<i>Intermedio</i>	IB	1-2	E
	IA	3	E
<i>Alto</i>	IB	3	E
	II-III-IV	1-2-3	E
	IA-IB	-	SP/CC

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

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

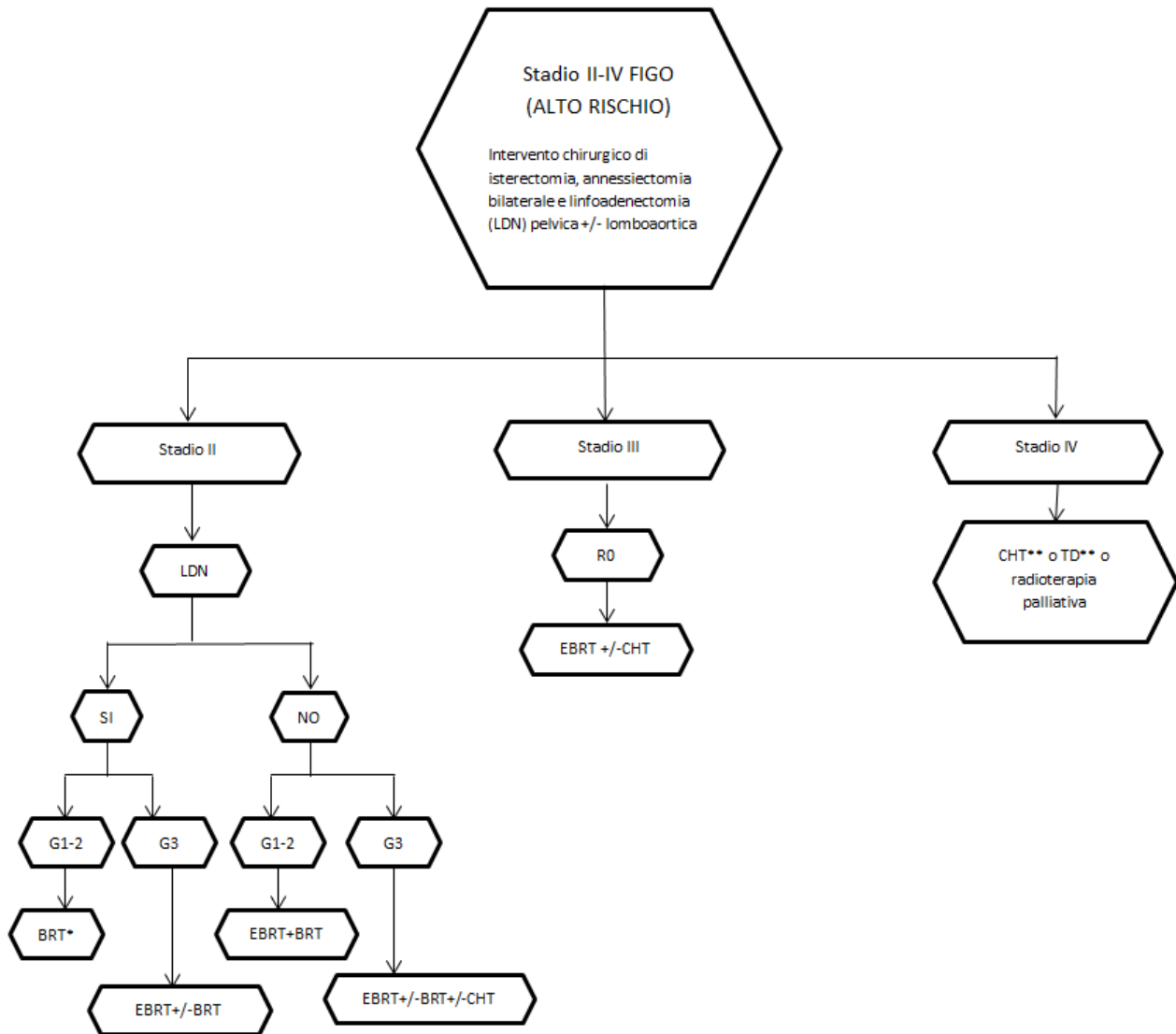


LEGENDA

* in pazienti con positività degli spazi linfovascolari (LSVI) alcuni autori suggeriscono di praticare brachiterapia

** Brachiterapia nei IA G3

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



LEGENDA

* in caso di spazi linfovaskolari positivi brachiterapia (BRT) +/- radioterapia esterna (EBRT)

**in pazienti platino refrattarie o resistenti (<6 mesi dal precedente platino) considerare chemioterapia (CHT) con agenti singoli o Ormonoterapia (HT) con progestinici o clinical trial

** in pazienti platino sensibili (>6 mesi dal precedente trattamento con il platino) considerare regimi di chemioterapia a base di platino(Cisplatino-Epirubicina/Carboplatino/Taxolo)