

**RACCOMANDAZIONI DI ASSISTENZA**  
**ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO**

A cura di Carlo Belloni e Flavia Zanaboni

## 1) PREMESSA

Il carcinoma dell'endometrio è una patologia ginecologica relativamente frequente, con la quale si confrontano gran parte delle Unità di ginecologia.

La sua prognosi, considerata più favorevole rispetto alle altre neoplasie dell'apparato genitale femminile, fa sì che le pazienti affette da tale tumore siano molto spesso trattate localmente, senza riferimento a Centri Oncologici, ma senza purtroppo l'allineamento a protocolli terapeutici adeguati.

Questo determina comportamenti disomogenei e talvolta inadeguati su tutto il territorio nazionale (come già evidenziato da una indagine della Società Italiana di Oncologia Ginecologica) ed allo "sperpero" di casi, utili invece al chiarimento di alcuni quesiti cardine, se opportunamente inseriti in studi clinici controllati.

Questa "confusione" di indirizzi, oltre che la sempre più emergente necessità di copertura legale delle scelte terapeutiche adottate, ha spinto la SLOG a proporre alcune modalità di comportamento, basate su una aggiornata revisione della letteratura e sugli studi attualmente in corso nel nostro Paese.

Siamo consapevoli delle difficoltà di questa impresa, legata tuttora a problemi insoluti (ruolo della linfadenectomia, della via vaginale, della terapia radiante o medica complementare).

Questa "linea guida" ha l'ambizione di puntualizzare l'ufficialità (FIGO) e di evidenziare i punti controversi. Contiene inoltre la raccomandazione a partecipare agli studi clinici sull'argomento che, pur dimostrando l'incertezza sulla terapia migliore, rappresentano il tentativo di rispondere ai quesiti fino ad oggi insoluti.

## 2) EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE

Il carcinoma endometriale rappresenta la più frequente neoplasia genitale femminile nei paesi occidentali (15 / 100.000 abitanti).

L'incidenza media italiana, difficile a stabilirsi per la registrazione ISTAT finora imprecisa (senza distinzione tra corpo e collo uterino) e l'assenza di un Registro Nazionale Tumori, nel 1990 si è assestata su 10.7 / 100.000 abitanti (pari a circa 5280 nuove diagnosi).

Per la Lombardia gli unici dati certi derivano : dal Registro Provinciale Tumori di Varese, che segnala una incidenza di 12.7 / 100.000 abitanti, per il periodo 1988-1992 (corrispondente a 459 casi), e dal settore Sanità della Regione, che ha registrato dalle schede SDO 878 nuovi casi operati nel 1997 (allegato 1).

### 2.1 STORIA NATURALE

I fattori di rischio di questa neoplasia sono così noti da non meritare qui l'elencazione.

Il carcinoma endometriale, superata la fase mucosa (stadio Ia), tende ad invadere il miometrio e contemporaneamente a diffondere lungo le vie linfatiche di drenaggio del corpo uterino, prediligendo la via del peduncolo iliaco esterno, con diffusione ai linfonodi pelvici più craniali (otturatori superficiali, iliaci esterni e comuni); la metastatizzazione mediante il legamento infundibolopelvico con diffusione ai linfonodi lomboaortici è generalmente secondaria, almeno nei tumori allo stadio iniziale. L'incidenza di metastasi linfonodali pelviche varia dallo 0 al 30% e lomboaortiche dallo 0 al 20%, in relazione con la profondità di infiltrazione miometriale e con le caratteristiche istologiche del tumore; in circa il 30% delle pazienti con linfonodi pelvici positivi è presente un interessamento anche dei linfonodi paraaortici. Ultima via di drenaggio, raramente e sempre secondariamente coinvolta, è il legamento rotondo, con metastatizzazione ai linfonodi inguinali. Fattore importante, quindi, per il comportamento invasivo e diffusivo della malattia è il grado di differenziazione ("grading") tumorale (appendice 1). La attuale stadiazione FIGO (chirurgica), proposta dal 1988-89, tiene conto della storia naturale di questa patologia e dei principali fattori prognostici: infiltrazione miometriale, estensione alla cervice, diffusione agli annessi, alla vagina ed ai linfonodi, citologia peritoneale positiva, metastasi a distanza (appendice 1).

### 3) DIAGNOSI

Quando si parla di carcinoma dell'endometrio e della sua terapia ci si riferisce solitamente all'istotipo endometriode.

In realtà devono essere considerati anche gli istotipi più rari (carcinoma sieroso, a cellule chiare, mucinoso, squamoso, misto ed indifferenziato) (appendice 2), che si differenziano non solo per gli aspetti istologici, ma soprattutto per la prognosi. Queste neoplasie necessitano, infatti, di un trattamento adiuvante (radio o chemioterapia), peraltro non codificato, indipendentemente dagli altri fattori di rischio istopatologici; tali terapie devono essere competenza di Centri Oncologici specializzati, partecipanti a studi clinici controllati.

Nel tentativo di tracciare le linee guida del trattamento del carcinoma dell'endometrio dovremo quindi necessariamente riferirci alla forma più comune (endometriode).

L'obiettivo della diagnosi dovrebbe essere quello di determinare in sede pre-chirurgica i fattori di rischio legati alla neoplasia in oggetto, e cioè :

- ? l'istotipo ed il grado di differenziazione tumorale
- ? l'estensione della neoplasia all'interno della cavità uterina (focale, diffusa, interessante la cervice)
- ? l'estensione della neoplasia nel contesto dello spessore miometriale
- ? la diffusione della neoplasia al di fuori dell'utero.

Per il raggiungimento di questo scopo sono state proposte numerose metodiche; alcune assolvono in modo adeguato il loro compito:

**1) la biopsia endometriale** : obbligatoria per stabilire, attraverso l'esame istologico, l'istotipo della neoplasia ed il grado di differenziazione; l'esecuzione deve garantire il prelievo di sufficiente quantità di tessuto endometriale e può essere effettuata mediante:

a) esame cavitario frazionato (metodica diagnostica gravata purtroppo da un discreto numero di falsi negativi),

b) biopsia mirata su guida isteroscopica (metodica più attuale, che consente un miglior campionamento della lesione tumorale);

**2) l'isteroscopia** : fortemente raccomandabile per definire la sede e l'estensione della neoplasia nella cavità uterina (utili ai fini del prelievo biotico), l'eventuale interessamento macroscopico del canale cervicale o per diagnosticare le forme pretumorali (iperplasie);

**3) l'ecografia transvaginale** : in grado di definire lo spessore endometriale e, con minore accuratezza, l'infiltrazione miometriale. Tale esame è raccomandabile solo se il Centro di trattamento diversifica la modalità di intervento chirurgico, in base al grading ed alla profondità d'invasione miometriale, o se, soprattutto, serve a selezionare i casi ad alto rischio, da inviare in Centri Oncologici specializzati;

**4) l'esame macroscopico intraoperatorio dell'utero** : in grado di stabilire in tempo reale, con economicità, riproducibilità ed accuratezza il grado di infiltrazione miometriale (M1 vs M2). Tale metodica ha dimostrato in letteratura un'accuratezza pari a 88% ed è quindi raccomandabile come routinaria, dopo un breve training da parte degli operatori, soprattutto nei centri in cui non sia disponibile un patologo per l'esame estemporaneo.

Difficile rimane comunque la definizione prechirurgica del II stadio (interessamento cervicale). L'invasione mucosa può essere diagnosticata con l'isteroscopia ; il coinvolgimento del miometrio cervicale può essere indagato mediante RM o TAC. Ancora più complessa è la conoscenza prospettica della diffusione extrauterina che, se non macroscopica, raramente viene diagnosticata anche con i mezzi più sofisticati come TAC o RM; tali esami, quindi, non sono considerati obbligatori, pur ammettendone il significato ed il ruolo diagnostico.

Ancora più incerti ai fini diagnostici sono la valutazione della ploidia, della frazione cellulare in fase-S e dell'espressione di taluni oncogeni (p53, C-myc, C-erbB-2) ed il dosaggio plasmatico del CA125, studiabili unicamente in centri specializzati ed a scopo di ricerca.

#### 4) TRATTAMENTO

Attualmente, il trattamento chirurgico del carcinoma endometriale, ratificato dalla FIGO nel 1988, prevede:

- ? l'isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale
- ? la linfadenectomia pelvica ? lomboaortica
- ? il washing peritoneale.

L'accesso raccomandato è laparotomico, perchè consente di eseguire una corretta stadiazione della malattia: il lavaggio della cavità addominale, il "sampling" dei linfonodi pelvici e lomboaortici, l'asportazione o la biopsia di ogni lesione sospetta.

Nei casi in cui si esegua un approccio per via vaginale, la linfadenectomia ed il lavaggio dovrebbero essere eseguiti per via laparoscopica.

Nei casi con diagnosi preoperatoria di interessamento stromale cervicale è indicata l'isterectomia radicale.

L'esame istologico estemporaneo intraoperatorio , pur con alcuni limiti, può consentire la modulazione della linfadenectomia; il rischio di positività dei linfonodi lomboaortici è quasi sempre correlato all'interessamento delle stazioni pelviche.

L'esame istologico definitivo del materiale asportato permetterà di valutare concretamente il grado di rischio della malattia (grading ed infiltrazione miometriale, metastasi).

In relazione a questo dovrà essere stabilito l'iter terapeutico che potrà essere limitato alla sola chirurgia in casi "a basso rischio" o necessiterà di un trattamento adiuvante (radiante o medico), in relazione alla definizione di gravità del caso.

La radioterapia transcutanea definitiva con brachiterapia è indicata solo per i casi inoperabili per gravi patologie concomitanti o per malattia avanzata a livello pelvico (interessamento vescicale o rettale).

Quanto finora esposto non ha obiezioni: i problemi aperti sono tuttavia molti e di non facile o univoca soluzione, a dimostrazione che anche nel trattamento della neoplasia ginecologica più diffusa ed a miglior prognosi esistono poche certezze.

Esse possono essere così riassunte:

- ? il cardine della terapia è costituito dalla laparosterectomia. La via di accesso vaginale è ammessa nei casi inoperabili per via addominale a causa di controindicazioni sistemiche.
- ? i tumori ben differenziati (G 1) che infiltrano meno della metà del miometrio (M1) non sono legati a metastasi (linfatiche o a distanza); non necessitano quindi di terapie adiuvanti post-operatorie.

La scelta dell'approccio vaginale per questi casi (Ib G1), considerando un over-treatment l'esecuzione della linfadenectomia, è attualmente seguita da diverse

Istituzioni. Pur avendo delle logiche giustificazioni cliniche, è doveroso ricordare che tale posizione si discosta comunque dalla stadiazione FIGO attualmente in vigore.

- ? l'ormonoterapia si è dimostrata totalmente inefficace in sede adiuvante;
- ? la radioterapia endocavitaria (brachiterapia) non è da considerarsi una terapia adiuvante nelle pazienti operate adeguatamente;
- ? fra i trattamenti medici finora ampiamente testati, l'associazione Adriamicina + Platino (AP) ha dato i risultati migliori.

Rimangono, peraltro, i seguenti dubbi:

- ? non univocità nel considerare le categorie di rischio;
- ? ruolo della colpectomia ed estensione della isterectomia, nei casi di interessamento cervicale e non;
- ? ruolo della linfadenectomia;
- ? disaccordo sull'efficacia e sul tipo di terapia complementare (radiante o medica) nei casi "ad alto rischio" e negli istotipi rari.

A conferma di questi problemi da sempre irrisolti, esistono diversi protocolli volti a valutare, attraverso il confronto tra differenti proposte terapeutiche, quale sia il trattamento ottimale in casi "a rischio omogeneo".

## 5) LINEE GUIDA

Le linee guida per il trattamento del carcinoma endometriale possono quindi essere limitate alle procedure "essenziali" sulle quali esiste l'unanimità dei consensi.

Non possono andare oltre per le incertezze ancora esistenti a livello internazionale sull'efficacia di determinati tempi chirurgici (es. asportazione dei parametri/paracolpi, linfadenectomia) e/o terapie complementari (radianti o chemioterapiche).

Per questo è mandatorio che ogni Unità che possa o voglia accingersi a trattare il carcinoma dell'endometrio esegua correttamente la stadiazione chirurgica prevista finora dalla FIGO e/o inserisca i propri casi in un protocollo di studio, seguendone scrupolosamente le regole.

In questo modo darà un contributo alla conoscenza sull'efficacia del trattamento scelto e sarà tutelata da inevitabili critiche o fallimenti.

A completamento di quanto sopra esposto, ci sembra opportuno segnalare le linee guida della Società Italiana di Oncologia Ginecologica sul trattamento adiuvante (pubblicate nel 1998), applicabili negli Ospedali che non partecipano a protocolli multicentrici.

Si allega, inoltre, l'elenco e lo schema degli studi clinici più attuali, in corso in Lombardia ed in Italia (appendice 3-4).

## 6) ALLEGATI

### 6.1 STADIAZIONE ANATOMOCHIRURGICA DEL CARCINOMA DEL CORPO DELL'UTERO (FIGO 1988)

|             |            |   |
|-------------|------------|---|
| Stadiol a   | G123       | Tumore limitato all'endometrio  |
| Stadiol b   | G123       | Invasione del miometrio corporale $\leq \frac{1}{2}$                          |
| Stadiol c   | G123       | Invasione del miometrio corporale $> \frac{1}{2}$                             |
| Stadioll a  | G123       | Estensione all'epitelio cervicale   |
| Stadioll b  | G123       | Invasione dello stroma cervicale  |
| Stadio      | III a G123 | Invasione della sierosa e/o degli annessi e/o citologia peritoneale positiva  |
| Stadiolll b | G123       | Metastasi vaginali  |
| Stadiolll c | G123       | Metastasi ai linfonodi pelvici e/o lombo-aortici                              |
| StadioIV a  | G123       | Invasione della vescica e/o della mucosa intestinale                          |
| Stadio IV b | G123       | Metastasi a distanza incluse quelle intraddominali e/o ai linfonodi inguinali |

#### Grading istologico

G 1 = 5 % o meno di aspetti solidi non-squamosi

G 2 = 6 - 50 % di aspetti solidi non-squamosi

G 3 = più del 50 % di aspetti solidi non-squamosi

## 6.2 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE

1. Adenocarcinoma endometrioides
  - Secretorio
  - A cellule ciliate
  - Con differenziazione squamosa
    - Adenoacantoma
    - Carcinoma adenosquamoso
2. Carcinoma sieroso
3. Carcinoma a cellule chiare
4. Carcinoma mucinoso
5. Carcinoma spinocellulare
6. Carcinoma misto
7. Carcinoma indifferenziato

## 6.3 PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

### 6.3.1 *Consiglio Nazionale delle Ricerche. Progetto ACRO*

- ? Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori dell'utero e dell'ovaio.
- ? Giugno 1996

### 6.3.2 *Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG)*

- ? Linee-guida sul trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio.
- ? Dicembre 1996
- ? In : "Manuale di Ginecologia Oncologica", UTET 1998, pag. 75.

### 6.3.3 *Associazione per la Ricerca in Ginecologia Oncologica (A.R.G.O. 96)*

#### 6.3.3.1 Studio LINCE

- ? Carcinoma dell'endometrio. Studio clinico controllato randomizzato su isterectomia extrafasciale con annessiectomia bilaterale vs isterectomia extrafasciale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica sistematica.
- ? Responsabili del protocollo : P.L. Benedetti Panici, F. Maneschi
- ? Attivazione : 1996.
- ? Informazioni: Istituto Mario Negri. Tel. 02 / 39014328 - 529

#### 6.3.3.2 Studio ILIADE

- ? Protocolli per studi sulla modulazione dell'estensione dell'isterectomia, il ruolo della linfadenectomia e la terapia adiuvante nel trattamento del carcinoma endometriale.
- Responsabili del protocollo : F. Landoni, R. Maggi, V. Torri.
- Attivazione : 1998.
- Informazioni: Istituto Mario Negri. Tel. 02 / 39014521

#### 6.3.3.3 Studio SNAE - 01

- ? Studio multicentrico randomizzato di chemioterapia nell'adenocarcinoma dell'endometrio avanzato o recidivo : confronto di Cisplatino ed Epirubicina vs Cisplatino, Epirubicina e Paclitaxel.
- Responsabili del protocollo : F. Landoni, A. Lissoni, V. Torri.

Attivazione : 1998.

Informazioni: Istituto Mario Negri. Tel. 02 / 39014503

**6.3.4 Associazione per la Ricerca in Ginecologia Oncologica (A.R.G.O. 96):**

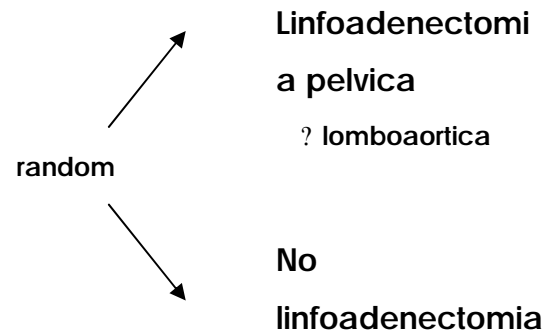
- ? Studio ACE: Carcinoma dell'endometrio. Studio clinico prospettico randomizzato su radiochemioterapia combinata in adiuvante vs trattamento alla recidiva.
- ? Responsabili del protocollo : L. Frigerio, G. Mangili.
- ? Attivazione: in corso.
- ? Informazioni: H.S. Raffaele. Tel. 02 / 26432653

**6.4 SCHEMA DEGLI STUDI CLINICI PIU' ATTUALI**

**6.4.1 Studio Lince (linfoadenectomia)**

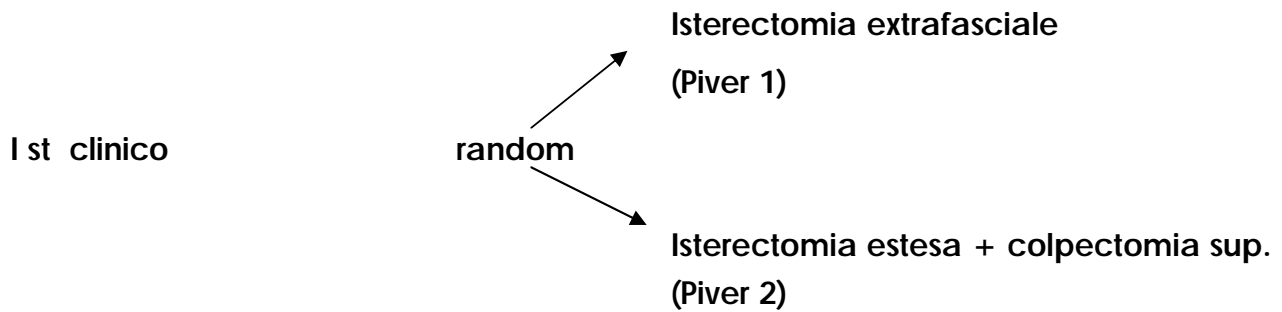
Valutazione intraoperatoria

I st M1-M2 G2 o G3  
BMI < 30



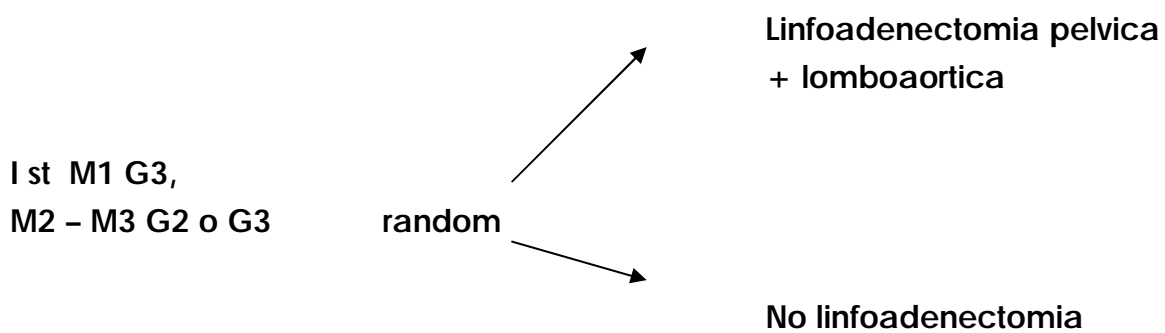
## 6.4.2 Studio Iliade

### 6.4.2.1 Protocollo I (isterectomia)

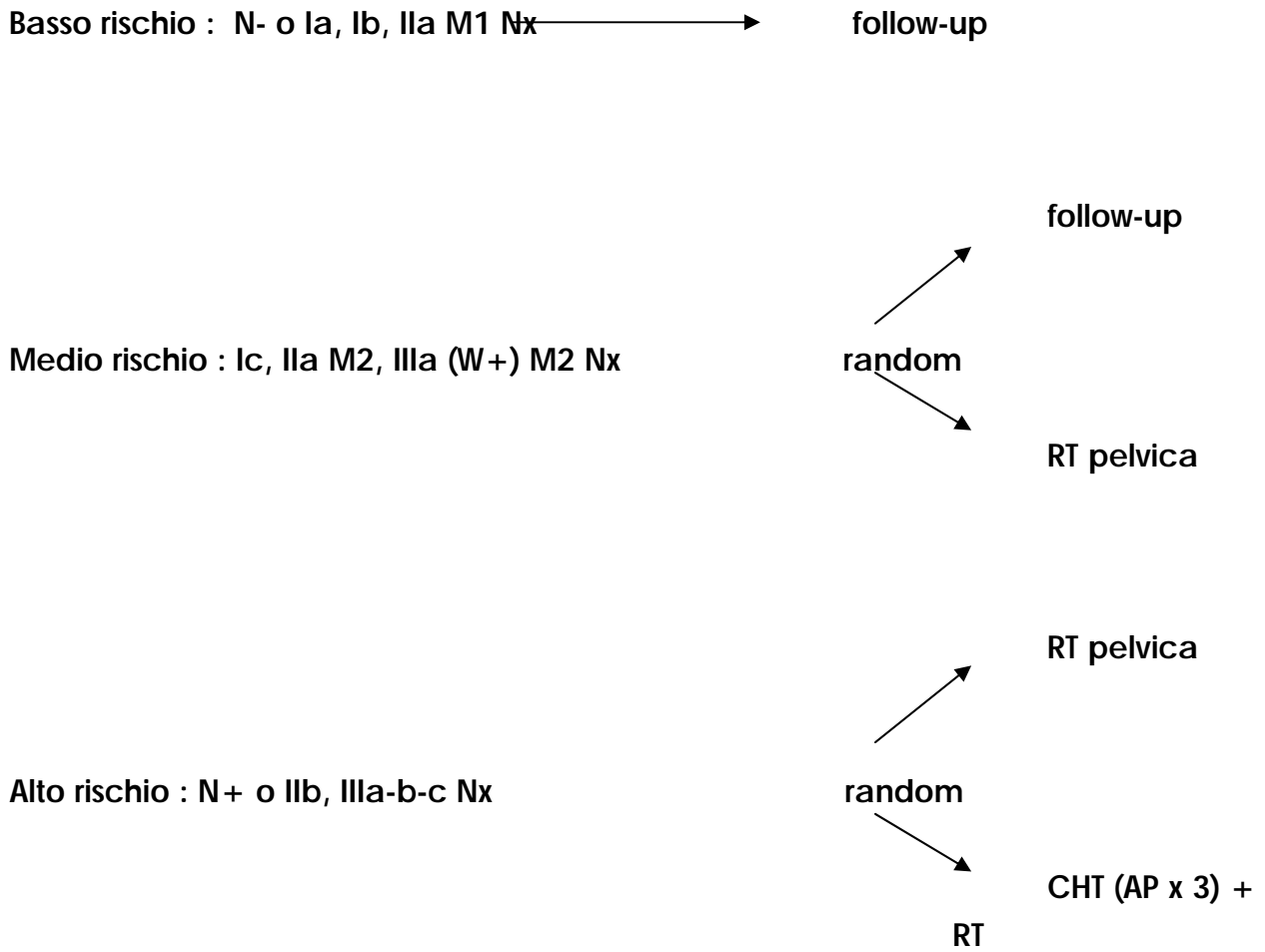


### 6.4.2.2 Protocollo II (linfadenectomia)

#### Valutazione intraoperatoria



6.4.2.3 Protocollo III (terapie complementari)



### 6.4.3 Studio ACE (terapie complementari)

