

PDTA CANCRO DELL'ENDOMETRIO

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Terminologia e acronimi	2
4	Incidenza, prevalenza, mortalità, fattori di rischio e modalità di presentazione del carcinoma endometriale	3
5	Dall'esordio clinico alla presa in carico	3
6	Il gruppo multidisciplinare nella gestione della paziente con diagnosi di carcinoma dell'endometrio	4
7	Criteri di inclusione alla discussione multidisciplinare	4
8	Fasi del PDTA.....	5
9	Follow-up e survivorship	12
10	Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)	13
11	Implementazione, monitoraggio e revisione del PDTA.....	13
12	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	13
13	Documenti di riferimento	13
14	Specifiche attuale revisione	14

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

La stesura del presente PDTA si prefigge l'obiettivo di garantire uniformità, adeguatezza e riproducibilità alla gestione clinica delle pazienti affette da neoplasie dell'endometrio. Il monitoraggio dei percorsi assistenziali attraverso appropriati indicatori, consentirà un costante monitoraggio delle *performance* dell'istituto allo scopo di un continuo miglioramento e adeguamento della pratica clinica rispetto alle più recenti innovazioni scientifiche in ambito medico oncologico e assistenziale.

Il presente documento è stato redatto in coerenza alle linee guida nazionali dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), delle linee guida europee dell'European Society of Medical Oncology/Gynecologic Oncology (ESMO ed ESGO) e di PDTA redatti in altre regioni Italiane.

2 Scopo e campo di applicazione

Scopo:

- Riproducibilità ed uniformità delle prestazioni erogate
- Uniformità e chiarezza delle informazioni all'utenza
- Aggiornamento e verifica delle conoscenze in atto
- Definizione dei ruoli e dei compiti dei singoli professionisti coinvolti
- Linee Guida di riferimento

Campo di applicazione: Il PDTA si applica a tutti i pazienti afferenti al CRO di Aviano, provenienti da tutta Italia e gestiti in ambito ambulatoriale e/o in regime di ricovero.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico aziendale
CT	Chemioterapia
RT	Radioterapia
NED	Non evidenza clinico-radiologica di malattia oncologica
BRT	Brachiterapia
Proteine MMR	Proteine del sistema del mismatch repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
dMMR	Mismatch repair deficiency
pMMR	Mismatch repair proficiency
MTB	Molecular tumor board
IHC	Immunoistochimica
POLE	DNA polimerasi Epsilon
NSMP	Non specified molecular profile
LVSI	Linfovascular space invasion
P53abn	Espressione immunoistochimica di p53 anormale (espressione di mutazione di TP53)
NGS	Next Generation Sequencing
CPS	Team cure palliative e simultanee

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

4 Incidenza, prevalenza, mortalità, fattori di rischio e modalità di presentazione del carcinoma endometriale

Nel 2022, sono stati stimati 10.200 nuovi casi di tumore dell'endometrio (il 5,5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età 50-69 anni). Si associa una stima di 3.100 decessi per l'anno 2021 con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi del 79%.

I principali fattori di rischio delle forme legate all'iperestrogenismo sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione e terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbilanciata dal progestinico. Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso del tamoxifene.

Il sintomo d'esordio è generalmente rappresentato dal sanguinamento uterino anomalo (post-menopausa). La precocità del sintomo fa in modo che l'80% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero.

Il work up diagnostico prevede l'esame ecografico transvaginale che consente lo studio della rima endometriale ma l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia con biopsia mirata. Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici isto-patologici, i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio che definiscono il trattamento post-chirurgico. Più recentemente la classificazione clinica è stata integrata dalla classificazione molecolare che identifica 4 classi: tumori POLE mutati (che rappresentano il 7% dei tumori dell'utero, a buona prognosi), tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI o MMRd che rappresentano il 28% dei tumori uterini, a prognosi intermedia), tumori con caratteristiche molecolari aspecifiche (NSMP; rappresentano il 39% dei tumori dell'utero a prognosi intermedia) e tumori con mutazione di TP53 e elevato copy number (26% dei tumori uterini con hanno prognosi più sfavorevole).

Le caratteristiche isto-patologiche e molecolari definiscono le classi di rischio e il trattamento:

- **Basso rischio:** tumori di basso grado (G1-G2) che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza infiltrazione degli spazi linfo-vascolari (LVSI) (stadio IA G1-G2, no LVSI) o tumori POLE mutati stadio I-II (senza residuo di malattia) e tumori NSMP o MMRd stadio IA G1-G2 senza LVSI.
- **Rischio intermedio:** tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI) o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP o tumori TP53 mutati che non infiltrano il miometrio.
- **Rischio intermedio alto:** tumori endometrioidi stadio I con LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione o di differenziazione, tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore (stadi FIGO IB G3), tumori stadio II o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP.
- **Alto rischio:** tumori endometrioidi stadio III-IV senza residuo di malattia, tumori non endometrioidi stadio I-IV che infiltrano il miometrio o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP, tumori TP53 mutati di qualsiasi stadio che infiltrano il miometrio. La presa in carico

5 Dall'esordio clinico alla presa in carico

La maggior parte degli accertamenti che portano alla diagnosi di neoplasia endometriale vengono intrapresi a partire dalla manifestazione clinica più frequente, il sanguinamento vaginale in post-menopausa.

Il percorso diagnostico terapeutico della paziente con diagnosi di neoplasia endometriale inizia dalla presa in carico da parte dello specialista che per primo intercetta il caso. Generalmente, la prima visita in Istituto per questo tipo di neoplasia è condotta dal ginecologo-oncologo. Altre figure professionali che possono partecipare alla presa in carico della paziente sono l'oncologo medico e il radioterapista.

L'accesso privato della paziente mediato dal Medico curante o la segnalazione del caso da parte dal ginecologo del territorio o di altro centro di cura rappresentano i principali canali di riferimento delle pazienti per una loro presa in carico in istituto.

Lo specialista che in Istituto ha in carico la paziente, si occuperà di:

- Segnalare il caso per la discussione multidisciplinare, quando necessario (vedi paragrafo 6);
- Monitorare, con l'ausilio del case-manager, lo svolgimento degli esami studiati e l'esito degli esami cito-istologici richiesti;
- Prendere atto delle decisioni del gruppo multidisciplinare e comunicarle alla paziente con l'ausilio del case-manager;
- Garantire e supervisionare la continuità delle cure

6 Il gruppo multidisciplinare nella gestione della paziente con diagnosi di carcinoma dell'endometrio

La letteratura internazionale ha ampiamente dimostrato come la presa in carico del/della paziente e la discussione in ambito multidisciplinare abbiano un impatto positivo in termini di *outcome* oncologico. La gestione multidisciplinare permette inoltre di velocizzare il percorso diagnostico-terapeutico della paziente all'interno dell'istituto, evitare la ridondanza e lo spreco di risorse, garantire i percorsi terapeutici più adeguati in accordo alle linee guida. Non da ultimo, il lavoro multidisciplinare favorisce la crescita professionale dei membri del gruppo, lo scambio di opinioni, l'aggiornamento scientifico rispetto alle ultime evidenze della letteratura.

Il gruppo multidisciplinare gineco-oncologico del CRO di Aviano si riunisce a cadenza settimanale all'interno di una sala multimediale adibita, per la discussione dei casi. Tra i professionisti coinvolti rientrano ginecologi, oncologi, radioterapisti, anatomo-patologi, radiologi, biologi molecolari, genetisti, farmacisti medici in formazione specialistica. Per l'agevolazione nell'organizzazione della discussione dei casi e per garantire una presa in carico della paziente post-meeting, la presenza della case-manager è imprescindibile.

Il gruppo multidisciplinare può, quando ritenuto opportuno (esempio quando è necessaria una corretta interpretazione dei dati omici-molecolari) indirizzare il paziente alla discussione di secondo livello all'interno del Molecular Tumor Board, avvalendosi del MTB d'istituto o ricorrendo al virtual MTB del gruppo MITO.

7 Criteri di inclusione alla discussione multidisciplinare

Il tumore dell'endometrio rappresenta la neoplasia ginecologica a maggior incidenza, ponendosi al quarto posto dopo il carcinoma mammario, polmonare e del colon-retto. La maggior parte delle pazienti sono donne con età >65 anni alla diagnosi, con neoplasie di stadio precoce e di istotipo endometrioidale e per molte di queste donne la chirurgia mininvasiva con linfonodo sentinella è da sola curativa.

Sebbene sia raccomandabile che tutte i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale vengano presentati per la discussione multidisciplinare, le contingenze di tempo impongono una selezione di casi che richiedono necessariamente la valutazione multidisciplinare.

Per garantire la discussione multidisciplinare dei casi più meritevoli, viene ritenuto necessario inviare alla discussione multidisciplinare:

- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale in stadio III e IV;
- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale p53abn;
- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale di istotipo non endometrioidale;
- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale in cui la chirurgia curativa non sia praticabile;

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma endometriale in donna desiderosa di terapie *fertility sparing*;
- Tutti i casi di recente evidenza di recidiva locoregionale o sistemica di carcinoma endometriale

8 Fasi del PDTA

I percorsi diagnostico terapeutico-assistenziali per le pazienti con carcinoma endometriale differiscono in base alle fasi di malattia. Sono quindi state identificate 3 fasi del PDTA:

- 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 locoregionale o sistemica

Percorso diagnostico/stadiativo per pazienti con sospetta neoplasia dell'endometrio

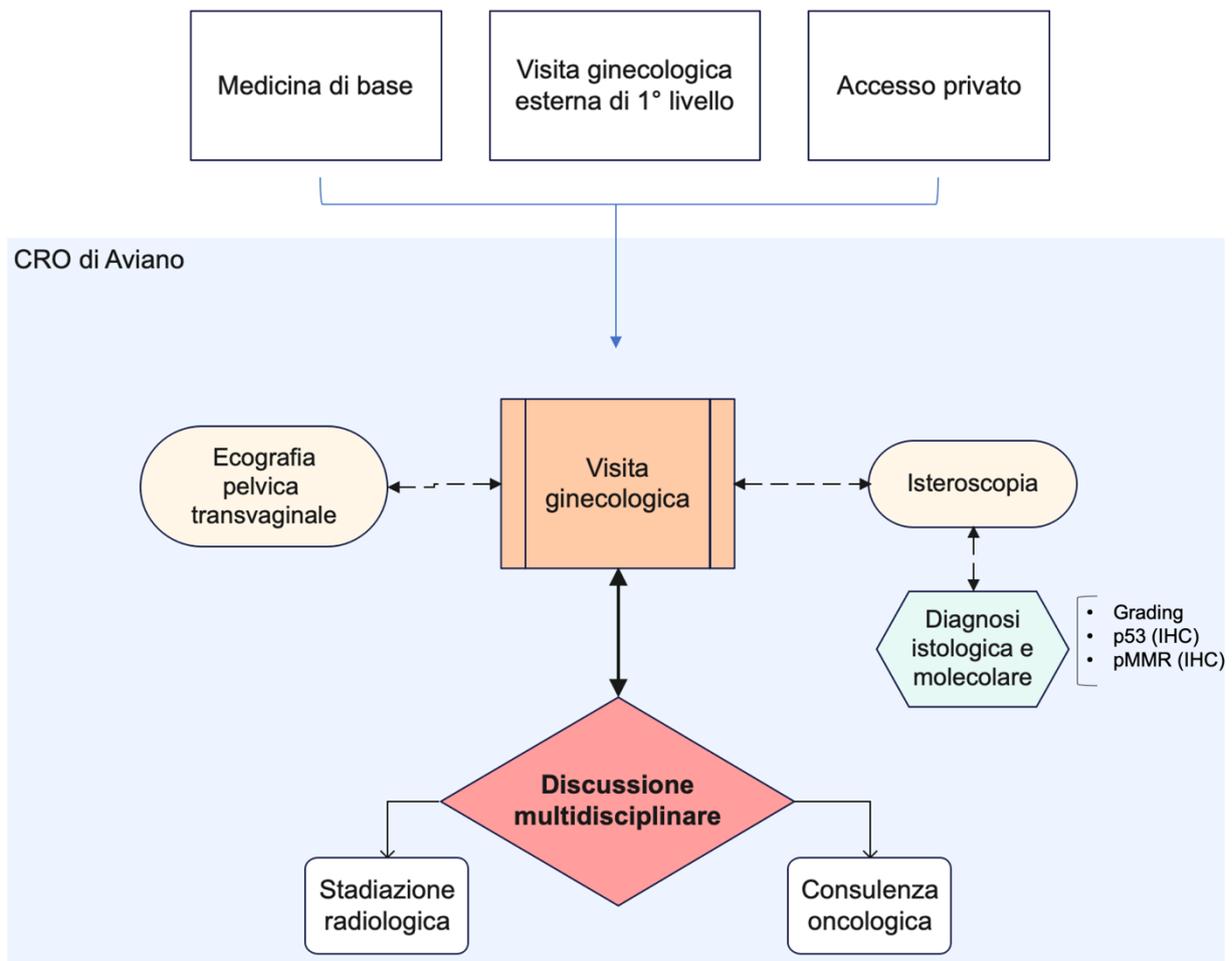


Figura 1, Didascalia 1

Le pazienti con sospetta neoplasia endometriale giungono al CRO di Aviano dopo la segnalazione da parte del medico curante, dopo visita ginecologica di controllo o di primo livello condotta altrove o per richiesta diretta della paziente. La visita ginecologica, condotta da un gineco-oncologo esperto rappresenta il cardine dell'inquadramento del caso e rappresenta spesso il momento della presa in carico della paziente in Istituto. Si avvalora di approfondimenti ecografici e operativi come ecografia pelvica transvaginale e isteroscopia. La

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

diagnosi istologica sul campione isteroscopico deve precedere analisi IHC di p53, proteine del MMR oltre alle classiche valutazioni (es. grading, istotipo, LVSI che va distinta in sostanziale e non sostanziale)

- **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. In corso di visita viene raccolta anamnesi familiare oncologica, le comorbidità della paziente, la sua terapia farmacologica e l'anamnesi patologica remota.
- **Ecografia pelvica – transvaginale:** permette di valutare lo spessore endometriale che varia da valori inferiori 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. Il campione tumorale proveniente da isteroscopia rappresenta è la 1° scelta per l'esecuzione della valutazione IHC di p53 e delle proteine del MMR, quando questo non compromette la diagnostica classica.

Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia dell'endometrio accertata istologicamente

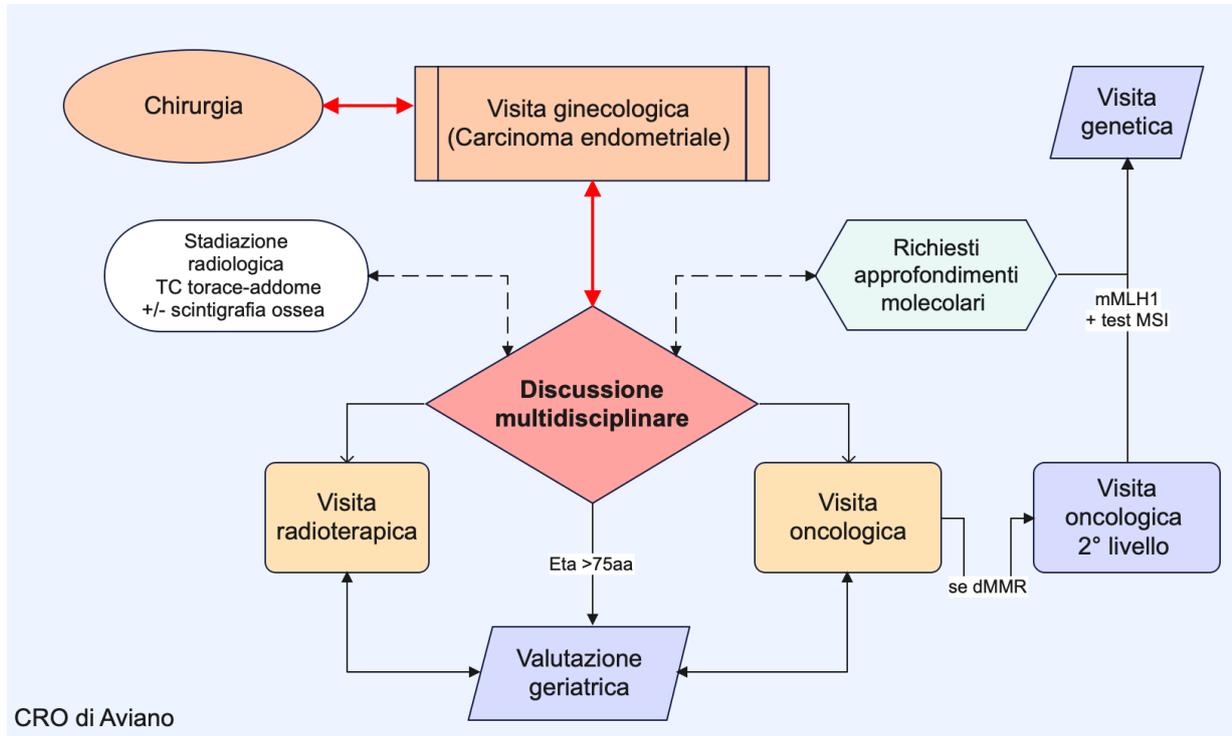


Figura 2, Didascalia 2

In caso di diagnosi istologicamente accertata, il caso viene discusso in ambito multidisciplinare, nei casi sopra elencati, per inquadramento della paziente, richiesta di stadiazione radiologica o altre consulenze (esempio: valutazione oncologica, geriatrica). La paziente resta in carico al gineco-oncologo dell'Istituto per la definizione e

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

conclusione dell'iter terapeutico con esito della stadiazione per il trattamento chirurgico, se ritenuto fattibile. Quando non richiesto, dopo la diagnosi istologica e la stadiazione, la paziente può essere inviata direttamente a chirurgo. Dopo la chirurgia, il caso torna alla discussione multidisciplinare nei casi identificati per la stratificazione del rischio clinico-molecolare e la decisione sul trattamento adiuvante. Ulteriori analisi molecolari, come la valutazione dello stato di POLE, vengono richiesti nei casi opportuni, come specificato nella Figura 3. In caso di presenza di dMMR, la paziente viene indirizzata a visita oncologica di secondo livello durante la quale vengono richiesti approfondimenti molecolare (test MSI e mMLH1) per intercettare i casi a rischio eredo-familiare (sindrome di Lynch). In caso di paziente di età maggiore ai 75 anni in cui sia stata posta indicazione a trattamento chemioradioterapico, la valutazione geriatrica è raccomandata.

Stadiazione pre-operatoria

In fase preoperatoria, l'iter stadiativo si basa su esami radiologici strumentali e dovrebbe essere diversificato in base al rischio di diffusione extrauterina basato sul profilo istologico (istotipo e grado) ed ultrasonografico eseguito per via transvaginale e/o transrettale (valutazione del diametro tumorale, della giunzione endometrio-miometrio e di eventuale diffusione extrauterina). Non esistono biomarcatori sierici per i tumori dell'endometrio

- 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, in cui il rischio isto-patologico e clinico viene giudicato alto, 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 e i rapporti con le strutture circostanti. Nel sospetto clinico di metastasi ossee trova indicazione l'impiego della scintigrafia ossea.

Chirurgia

Stadi iniziali FIGO I (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 (senza colpetto vaginale) e annessiectomia bilaterale. I vantaggi di un approccio chirurgico mininvasivo, anche negli istotipi ad alto rischio, sono consolidati nella letteratura e dimostrano sopravvivenze simili ad un approccio chirurgico laparotomico a fronte di una ripresa più rapida e ricoveri più brevi. Per quanto riguarda la linfadenectomia pelvica ed eventualmente lombo-aortica, non vi è uniformità di pensiero. Le evidenze scientifiche sono sempre più concordi nell'assegnare alla biopsia del linfonodo sentinella con verde indocianina una buona performance diagnostica con scopo stadiativo. La riduzione della morbilità postoperatoria è assolutamente evidente. La rimozione di linfonodi di volume aumentato è sempre raccomandata. Occorre aggiungere omentectomia infracolica in caso di tumori di istotipo sieroso, indifferenziato e carcinosarcoma. L'approccio consigliato, secondo le linee guida AIOM e ESGO/ESTRO/ESP 2021 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%) 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 stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)
- Alto rischio (G3 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia pelvica e paraortica sistematica.

Focus: preservazione della fertilità nella donna giovane desiderosa di prole.

Il trattamento chirurgico preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne che non abbiano ancora concluso o completato il proprio desiderio di maternità.

In caso di forte desiderio di preservazione della fertilità e in presenza di diagnosi di carcinoma endometriale con caratteristiche prognostiche favorevoli (istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

miometriale), sono riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%) e può quindi essere proposto un trattamento conservativo che preveda la somministrazione di progestinici orali (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterini (spirale levonorgestrel-medicata).

Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica. Necessario che la paziente venga informata che il trattamento conservativo non rappresenta uno standard e che richiede uno stretto follow-up. Inoltre, il trattamento conservativo è 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 FIGO 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, è ragionevole un approccio chirurgico a scopo citoriduttivo in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia post-operatoria. Nelle pazienti in stadio IV l'approccio chirurgico può avere un ruolo palliativo in quanto il trattamento di scelta è quello medico-oncologico. Se le condizioni generali delle pazienti non lo permettano o in presenza di una malattia non resecabile in maniera completa, la scelta primaria sarà una radioterapia definitiva per fasci esterni e brachiterapia, e/o in aggiunta chemioterapia. In caso di malattia localmente avanzata nel distretto addomino-pelvico in assenza di localizzazioni a distanza e in risposta a trattamento medico primario, una chirurgia citoriduttiva può essere presa in considerazione.

Inquadramento post-chirurgico e tailoring dei trattamenti adiuvanti.

Per la definizione delle successive scelte terapeutiche post-chirurgiche è opportuno suddividere le pazienti in classi di rischio prognostico secondo la classificazione aggiornata dalle linee guida ESGO/ESTRO/ESMO 2021 basata su fattori clinico patologici (grading istologico, presenza o assenza di infiltrazione miometriale, stadio secondo FIGO 2018, tipo istologico, presenza o assenza di invasione linfovaskolare) e sul profilo molecolare di malattia (stato di TP53, espressione delle proteine del mismatch repair e presenza di mutazioni del gene POLE).

La caratterizzazione molecolare di malattia è complementare alla classificazione clinico-patologica e viene raccomandata in quanto è in grado di definire con maggiore accuratezza il possibile beneficio di terapie adiuvanti, con una de-escalation dei trattamenti (ad esempio nei casi in stadio FIGO I-II e in presenza di mutazioni del gene POLE) o con una escalation a favore di chemio-radioterapia adiuvante (ad esempio in caso di forme p53abn, POLE wild type).

Le analisi molecolari, che nello studio pivotal del TCGA era stata eseguite con metodiche di NGS, possono almeno in parte essere eseguite attraverso analisi immunoistochimiche. Infatti, esiste una *surrogacy* accettata a livello nazionale e internazionale che permette di eseguire la valutazione dello stato di TP53 attraverso l'analisi immunoistochimica di p53. Anche lo stato di funzionalità del *mismatch repair* può essere valutato attraverso l'analisi immunoistochimica delle proteine MLH1, MSH6, MSH2, PMS2. La valutazione dello stato di POLE è unica analisi che deve essere necessariamente condotta attraverso analisi molecolare del DNA tumorale (NGS o PCR).

Algoritmo operativo per la richiesta e la gestione del dato molecolare

Come dimostrato in un recente studio italiano, la valutazione dello stato mutazionale di POLE può non essere necessaria in tutte le pazienti con nuova diagnosi di carcinoma dell'endometrio. Perciò lo stato di POLE può essere richiesto a valle di una valutazione clinica e immunoistochimica che preveda la valutazione di p53 e delle proteine del MMR nei casi in cui questo possa portare ad una de-escalation dei trattamenti (vedi Figura 3).

Quando possibile, la valutazione IHC di p53 e delle proteine del MMR deve essere eseguita sul materiale biotico proveniente dall'isteroscopia diagnostica in quanto l'immediata fissazione in formalina consente una miglior qualità del campione per fase pre-analitica. Tuttavia, va garantita l'esecuzione della diagnostica isto-patologica canonica che permetta una diagnosi accurata e completa e qual ora il materiale patologico sia scarso, l'analisi molecolare potrà essere eseguita sul tessuto neoplastico proveniente dal campione operatorio.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

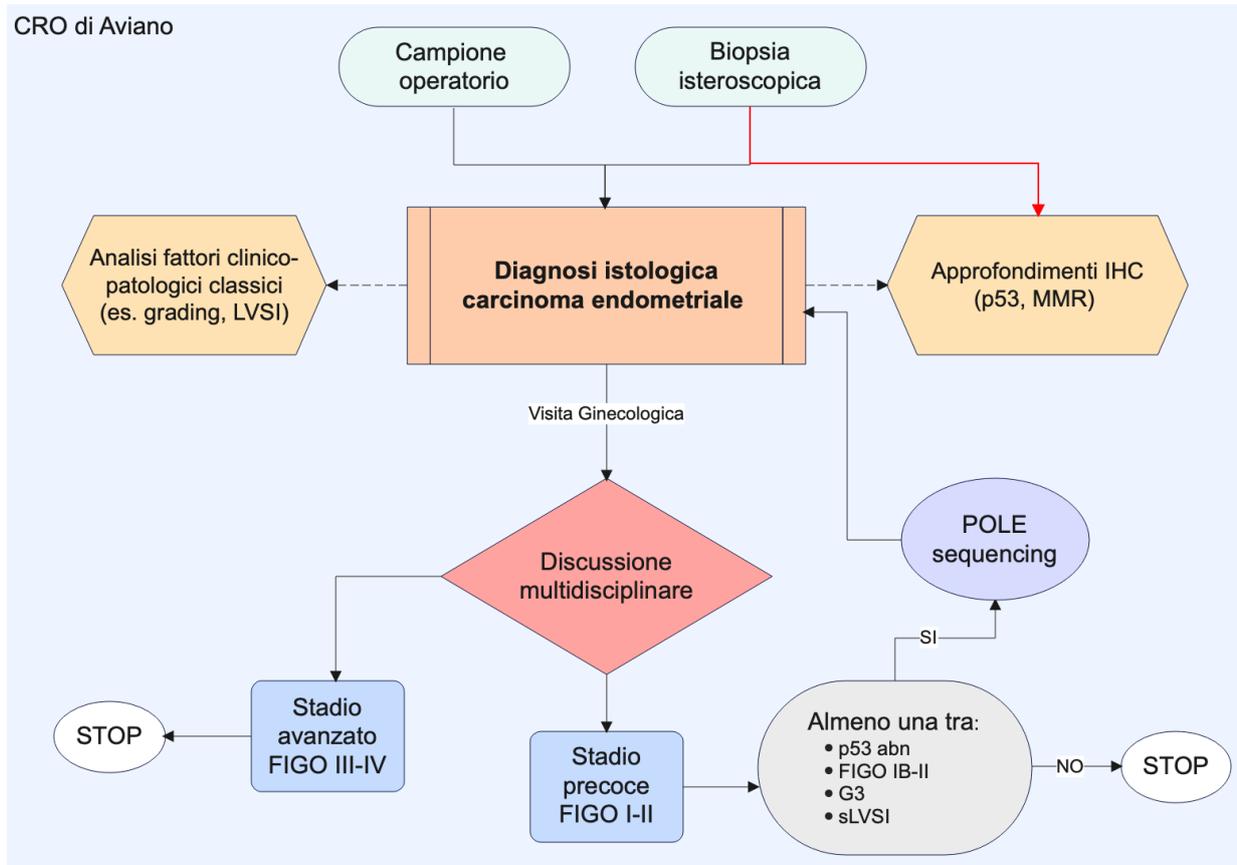


Figura 3, Didascalia 3

La biopsia isteroscopica (preferenziale) o il campione operatorio vengono analizzati dall’anatomo-patologo, oltre che per le classiche analisi cito-istologiche, per stato di p53 e proteine del MMR in IHC. Tali dati, insieme con la valutazione clinica complessiva, confluiranno nella discussione multidisciplinare attraverso lo specialista che ha in carico la paziente. In caso di malattia in stadio III-IV non sono richiesti ulteriori accertamenti molecolari, in quanto per questi pazienti non vi sono dati di sicurezza di una de-escalation dei trattamenti adiuvanti in caso di mutazione di POLE. In caso di malattia in stadio I-II e in presenza di almeno un fattore tra p53abn, FIGO IB-II, G3 o LVSI sostanziale, verrà indicata valutazione molecolare di POLE in quanto le pazienti con le succitate caratteristiche clinico-patologiche e con mutazione di POLE, possono beneficiare di una de-escalation dei trattamenti (nessun trattamento adiuvante), anche quando p53abn (*double classifier*).

Gruppi di rischio con valore prognostico

	ENDOMETRIOIDE						NON ENDOMETRIOIDE		
	POLE mut		MMRd/NSMP					p53abn	
	G1-2	G3	G1-2		G3			G1-2	G3
			LVSI-	LVSI+	LVSI-	LVSI+			
STADIO IA	BASSO	BASSO	I-A	I	I-A	Se IM abs = I	Se IM abs = I		
						Se IM pres = A	Se IM pres = A		
STADIO IB	BASSO	I	I-A	I-A		A	A		
STADIO II	BASSO	I-A				A	A		
STADIO III-IVA	NO DATI	A				A	A		
STADIO III-IVA con residuo	AVANZATO	AVANZATO				AVANZATO	AVANZATO		
STADIO IVB	AVANZATO	AVANZATO				AVANZATO	AVANZATO		

Tabella 1: Gruppi di rischio prognostico. Tratto da pocket memo linee guida ESGO 2021. POLEmut, POLE mutata, p53abn, p53 anormale; LVSI, invasione degli spazi linfovaskolari; dMMR, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; I, rischio intermedio; I-A rischio intermedio-alto; A, rischio alto; IM, invasione miometriale

- **CLASSE DI RISCHIO BASSO:** non è raccomandata nessuna terapia adiuvante, le pazienti verranno avviate a programma di follow-up clinico.
- **CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO:** per il controllo della recidiva locale è indicata la brachiterapia sulla cupola vaginale. Per le pazienti con età <60 anni è comunque proponibile anche la sola osservazione. La radioterapia a fasci esterni o chemioterapia dovrebbe essere discussa per p53abn e non endometrioidi.
- **CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO ALTO:** in caso di stadiazione chirurgica linfonodale eseguita con linfonodi risultati negativi è indicata la sola brachiterapia endovaginale; la radioterapia pelvica a fasci esterni e l'eventuale aggiunta di chemioterapia è da considerare solo nei G3 e/o in presenza di invasione linfovaskolare franca o in presenza di fattori aggiuntivi come l'età o le dimensioni del T. L'avvio ad un programma di Follow-up con stretto monitoraggio può essere considerato, su richiesta della paziente, negli stadi IA endometrioidi dopo condivisione del bilancio rischio/beneficio. In assenza di una stadiazione chirurgica linfonodale, è preferibile procedere a radioterapia a fasci esterni con l'eventuale aggiunta di chemioterapia nei G3 e/o in presenza di invasione linfovaskolare franca. Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica adiuvante, l'aggiunta di un sovradosaggio sulla cupola vaginale con brachiterapia è indicata solo nello stadio II (invasione dello stroma cervicale).
- **CLASSE DI RISCHIO ALTO:** per lo stadio IIIA-B-C (in assenza di residuo tumorale), indipendentemente da una stadiazione chirurgica linfonodale sistematica, è indicata la radiochemioterapia (radioterapia a fasci esterni seguita da brachiterapia in caso di presenza di invasione stromale cervicale). Nello stadio IIIC2 è indicata anche l'irradiazione delle stazioni linfonodali paraortiche. Lo schema PORTEC 3 (cisplatino concomitante a EBRT seguita da 4 cicli di carboplatinaxel trisettimanale) è da preferire. Ulteriori opzioni terapeutiche sono: la radiochemioterapia sequenziale e la sola chemioterapia. Negli istotipi speciali in stadio IA con invasione miometriale potrebbe essere prosposta la radiochemioterapia sequenziale o in casi selezionati la sola radioterapia pelvica.
- **MALATTIA AVANZATA:** Stadio III e IVA con malattia residua: in presenza di residuo tumorale dopo chirurgia, la sola chemioterapia o la combinazione di radio e chemioterapia (concomitante + sequenziale o sequenziale) sono entrambe opzioni accettabili. Nella malattia localmente avanzata non resecabile, il trattamento deve essere individualizzato (radioterapia definitiva +/- chemioterapia, chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia o a radioterapia definitiva).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- **MALATTIA METASTATICA:** Nella malattia metastatica il trattamento chemioterapico sistemico secondo lo schema Carboplatino-Paclitaxel trisettimanale è la terapia di scelta, la radioterapia riveste un ruolo esclusivamente palliativo. Nelle pazienti in IV stadio con istotipo endometriode in condizioni generali scadute o non candidabili a chemioterapia può essere proposta l'ormonoterapia con medrossiprogesterone acetato, meggestrolo acetato o tamoxifene

Percorso terapeutico per paziente con recidiva di neoplasia dell'endometrio

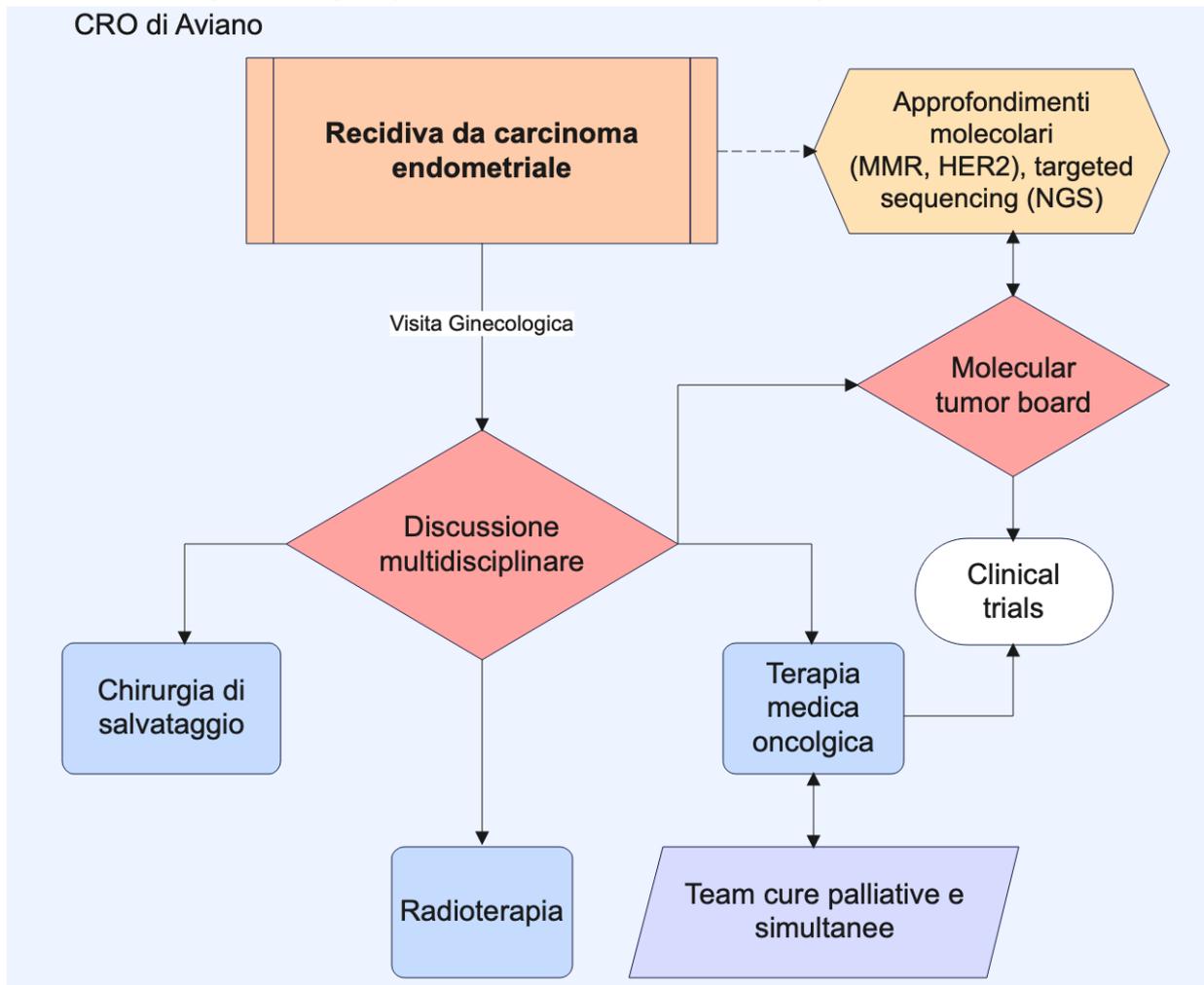


Figura 4, Didascalia 4.

Ogni caso di recidiva locoregionale o sistemica di carcinoma dell'endometrio necessita di una valutazione ginecologica e di una discussione multidisciplinare. Nei casi in cui non siano già noti (tumore primitivo), gli approfondimenti molecolari, in particolare lo stato di HER2 e delle proteine del MMR, questi due devono essere valutati sul tumore primitivo o sulla recidiva. Gli *outcomes* della valutazione multidisciplinare possono includere la chirurgia di salvataggio, la radioterapia curativa o il trattamento sistemico. La partecipazione a sperimentazioni cliniche va sempre incoraggiata. Il trattamento medico oncologico, specie dopo la 2° linea può avvalorarsi di analisi molecolari aggiuntive attraverso metodiche NGS e discussione in ambito di MTB. La paziente che riceve terapie con finalità non curative dovrebbe essere riferita al gruppo CPS.

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.

In caso siano stati esclusi approcci ad alto potenziale curativo come la radioterapia o la chirurgia di salvataggio, la paziente deve essere indirizzata a trattamento medico oncologico. In tali casi l'inclusione in trial clinici è sempre incoraggiata e raccomandata.

Una chemioterapia di prima linea contenente carboplatino e paclitaxel o una terapia ormonale sistemica con intento palliativo, rappresentano le sole opzioni terapeutiche ad oggi perseguibili nel setting di prima linea. Nelle pazienti con neoplasia sierosa di alto grado è possibile riscontrare l'amplificazione della proteina HER2 in circa il 25% dei casi. Queste pazienti possono beneficiare dell'aggiunta al trattamento chemioterapico dell'anticorpo monoclonale trastuzumab.

Nella paziente con basso carico di malattia, istotipo endometrioidi di basso grado, può essere presa in considerazione ormonoterapia con medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato. Tale approccio può essere considerato anche nella paziente ritenuta un-fit per la chemioterapia.

Nelle pazienti con recidiva dopo pregressa terapia a base di platino, la scelta del trattamento sistemico va ponderata sulla base dello stato di MMR, dell'intervallo libero da platino, eventuali comorbidità e preferenze della paziente. L'avvento di farmaci immunomodulatori ha ampliato le opzioni terapeutiche nel setting di seconda linea, in particolare per le pazienti dMMR. Queste ultime, infatti, beneficiano maggiormente da terapie immunomodulatrici (esempio dostarlimab). Per le pazienti pMMR, uno studio di fase III ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione nonché di *response rate* della combinazione pembrolizumab-lenvatinib rispetto a chemioterapie un tempo considerate standard in seconda linea (doxorubicina liposomiale pegilata, paclitaxel settimanale). Il trattamento con pembrolizumab-lenvatinib andrebbe quindi sempre considerato, in particolare nelle pazienti pMMR, tenendo presente i potenziali effetti collaterali, anche gravi di cui è gravato questo approccio. Occorre quindi un inquadramento complessivo della paziente che tenga conto non solo di performance status, comorbidità, terapie farmacologiche concomitanti ma anche la distanza dal domicilio, la compliance, la possibilità di monitorare strettamente la paziente nei primi mesi di terapia.

9 Follow-up e survivorship

La sopravvivenza a 5 anni delle pazienti con diagnosi di recidiva è del 79%. Dopo il trattamento chirurgico e l'eventuale trattamento adiuvante chemio-radioterapico la paziente viene avviata a controlli periodici.

Obiettivi del follow-up:

- Intercettare gestire possibili effetti collaterali residui o ad insorgenza tardiva del trattamento chemio-radioterapico;
- Incentivare la paziente ad uno stile di vita attivo secondo le raccomandazioni, intraprendere una rieducazione alimentare (nei casi di pazienti in sovrappeso o obese), astenersi da fumo di sigarette ed eccessivo consumo di bevande alcoliche, aderire alle campagne di screening;
- Intercettare i casi ad alto rischio eredo-familiare per i quali l'analisi IHC delle proteine del MMR non sia stata eseguita o che non abbiano completato gli accertamenti di secondo livello (test MSI e mMLH1) e la relativa consulenza genetica
- Intercettare precocemente la sintomatologia clinica sospetta per possibile recidiva di carcinoma endometriale ed indirizzare la paziente ai correnti approfondimenti di clinico-radiologici

In merito all'ultimo punto, viene ribadito anche da una recente sperimentazione di fase III randomizzata come il follow-up delle pazienti dopo trattamenti a scopo curativo sia esclusivamente clinico con anamnesi ed esame obiettivo + visita ginecologica ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, poi ogni 6 mesi nei

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

successivi due anni. Inoltre, in assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di NON eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie.

Nelle pazienti in stadio IVA con o senza residuo di malattia sottoposte a chirurgia e trattamento chemio-radioterapico, non esistono metodiche standardizzate di follow-up radiologico che questo motivo adrebbe ponderato in base del carico di malattia all'esordio, l'eventuale residuo post-chirurgico, l'istotipo di malattia, lo stato di MMR, l'età e le comorbidità della paziente. In questi casi è considerato ragionevole l'esecuzione di TC torace-addome ogni 6-12 mesi.

10 Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- La prima valutazione da parte del gruppo multidisciplinare che prende in carico la paziente sarà erogata entro 7 giorni lavorativi.
- Il gruppo multidisciplinare si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana
- Entro 15 giorni dalla prima visita di presa in carico 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 gruppo multidisciplinare, 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 15-20 giorni dall'intervento.
- Quando possibile, Il Case Manager incaricato dal gruppo multidisciplinare 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 gruppo multidisciplinare, la paziente presso altre istituti
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o radioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire entro 4-8 settimane dall'intervento chirurgico.

11 Implementazione, monitoraggio e revisione del PDTA

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

12 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del presente PDTA sono tutti i professionisti del CRO a vario titolo coinvolti nella diagnosi, cura e follow up della paziente con ca dell'endometrio.

13 Documenti di riferimento

PDTA Campania: <https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2021/07/PDTA-ENDOMETRIO-2021.pdf>

Concin, N. et al. (2021) 'ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma', International Journal of Gynecological Cancer, 31(1), pp. 12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

Linee guida AIOM 2022, tumore dell'endometrio e della cervice uterina. <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/09/LG-486-AIOM-Ca-Cervice-Endometrio.pdf>

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Zola, P. et al. (2022) 'Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients with Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multicenter Trial', Journal of Clinical Oncology, 40(33), pp. 3817–3827. doi: 10.1200/JCO.22.00471.

Betella I, et al. (2022) "A novel algorithm to implement the molecular classification according to the new ESGO/ESTRO/ESP 2020 guidelines for endometrial cancer." Int J Gynecol Cancer. 2022 Jun 22:ijgc-2022-003480. doi: 10.1136/ijgc-2022-003480. Epub ahead of print. PMID: 35732351.

14 Specifiche attuale revisione

N° revisione	0
Data revisione	11/03/2023
Redazione	GAMO Tumori genitali femminili
Verifica	BARTOLETTI MICHELE
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione