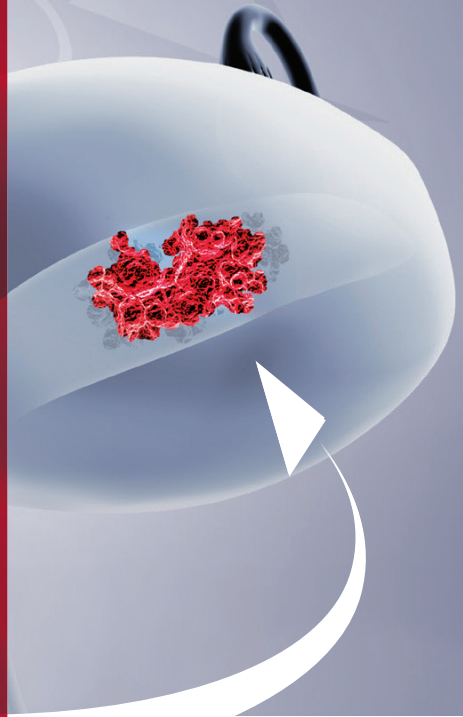


Cancro dell'endometrio

LINEE GUIDA





CANCRO DELL'ENDOMETRIO

LINEE GUIDA



Colombo, N., Creutzberg C., Amant F., ... Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up, *International Journal of Gynecological Cancer* 27(1), 2-30. DOI:10. 1097/IGC.0000000000000609

La prima Consensus Conference della European Society of Medical Oncology (ESMO), della European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) e della European Society of Gynecological Oncology (ESGO) sul carcinoma endometriale si è tenuta l'11-13 dicembre 2014 a Milano, Italia, ed ha coinvolto 40 esperti nella gestione del cancro endometriale. Prima della conferenza, sono state identificate tre domande clinicamente rilevanti per ogni area tematica / gruppo di lavoro, fornendo un totale di 12 domande clinicamente rilevanti come segue:

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?
2. Quale piano di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia atipica (AH) / neoplasia intraepiteliale endometriale (EIN) e carcinoma endometriale endometriode (CEE) di grado 1?
3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?
4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?
5. Quali sono le indicazioni e che ruolo ha la linfadenectomia nella chirurgia del carcinoma endometriale?
6. Quanto deve essere radicale l'intervento nei diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?
7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi a rischio per la terapia adiuvante?
8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate su evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?
9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate su evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?
10. La chirurgia o la radioterapia (RT) hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o nella recidiva?
11. Quali sono le terapie sistemiche migliori per la malattia avanzata/recidiva?
12. Quali sono le più promettenti molecole target e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?

This guideline was translated into Italian by Anna Fagotti (Fondazione Policlinico A. Gemelli, Rome) and Annamaria Ferrero (Academic Division of Obstetrics and Gynaecology Maurizio Hospital, Torino)

Ciascun gruppo di lavoro era responsabile della revisione della letteratura pertinente al fine di redigere raccomandazioni preliminari relative a ciascuna delle domande loro assegnate. Durante la conferenza, in sessioni parallele, i quattro gruppi di lavoro hanno discusso e raggiunto un accordo sulle raccomandazioni relative a ciascuna delle domande loro assegnate. Le raccomandazioni di ciascun gruppo sono state quindi presentate all'intero gruppo di esperti, dove sono state discusse e modificate secondo necessità. È stata utilizzata una versione adattata del "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System" (tabella 1) per definire il livello di evidenza e la forza di ciascuna raccomandazione proposta dal gruppo. Infine, è stata condotta una votazione per determinare il livello di accordo tra il gruppo di esperti per ciascuna delle raccomandazioni. I membri del panel sono stati autorizzati ad astenersi dal voto nei casi in cui non avevano sufficiente esperienza per essere d'accordo / in disaccordo con le raccomandazioni o se avevano un conflitto di interessi che poteva essere considerato come influenzante il loro voto.

Tabella 1. Livelli di evidenza e gradi di raccomandazioni

Livelli di evidenza

- I Prove da almeno un ampio studio randomizzato controllato di buona qualità metodologica (basso potenziale di bias) o meta-analisi di studi randomizzati ben condotti senza eterogeneità
- II Piccoli studi randomizzati o grandi studi randomizzati con sospetto di bias (qualità metodologica inferiore) o meta-analisi di tali studi o di studi con eterogeneità dimostrata
- III Studi di coorte prospettici
- IV Studi di coorte retrospettivi o studi caso-controllo
- V Studi senza gruppo di controllo, case report, opinioni di esperti

Gradi di raccomandazione

- A Forte evidenza di efficacia con un sostanziale beneficio clinico, fortemente raccomandato
- B Evidenze forti o moderate per l'efficacia ma con un limitato beneficio clinico, generalmente raccomandate
- C L'evidenza insufficiente di efficacia o beneficio non supera il rischio o gli svantaggi (eventi avversi, costi, ...), facoltativo
- D Evidenza moderata per mancata efficacia o per esito avverso, generalmente non raccomandata
- E Una forte evidenza per mancata efficacia o per un esito avverso, mai raccomandata

TABELLA DEI CONTENUTI:

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?	7
2. Quale piano di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia endometriale atipica (AH) / adenocarcinoma endometriale intra-epiteliale (EIN) e adenocarcinoma endometriale e endometrioide (EEC) di grado 1?	8
3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?	9
4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?	10
5. Quali sono le indicazioni e in che misura la linfadenectomia è indicata nella gestione chirurgica del cancro dell'endometrio?	12
6. Quanto deve essere radicale l'intervento nei diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?	13
7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi di rischio per la terapia adiuvante?	14
8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sull'evidenza per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?	15
9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sulle evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?	16
10. La chirurgia o la RT hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o ricorrente?	18
11. Quali sono le terapie sistemiche ottimali per la malattia avanzata /ricidiva?	19
12. Quali sono gli agenti mirati più promettenti e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?	20

PREVENZIONE E SCREENING DEL CANCRO DELL'ENDOMETRIO

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?

A	Non ci sono evidenze per lo screening del cancro dell'endometrio nella popolazione generale (LoE II)
A	Il trattamento esclusivo con estrogeni non deve essere iniziato o deve essere interrotto nelle donne con utero (LoE III)
B	Non è raccomandata la sorveglianza di routine in donne asintomatiche con obesità, PCOS, diabete mellito, infertilità, nulliparità o menopausa tardiva (LoE III)
B	Per le donne con tumore a cellule della granulosa dell'adulto, se l'isterectomia non è stata eseguita, si raccomanda il prelievo endometriale. Se questo non mostra evidenza di (pre) malignità, non è richiesto un ulteriore screening per neoplasie endometriali (LoE IV)
B	Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sottoposte a stadiazione chirurgica con preservazione della fertilità, si raccomanda il prelievo endometriale al momento della diagnosi (LoE IV)
B	Non è raccomandato lo screening di routine per il carcinoma endometriale nelle utilizzatrici asintomatiche di tamoxifene (LoE III)
B	La sorveglianza dell'endometrio mediante esame ginecologico, ecografia transvaginale e biopsia a partire dall'età di 35 anni (annualmente fino all'isterectomia) dovrebbe essere offerta a tutti le pazienti con mutazione LS (LoE IV)
B	La chirurgia profilattica (isterectomia e salpingo-ovariectomia bilaterale), preferibilmente utilizzando un approccio minimamente invasivo, dovrebbe essere discussa all'età di 40 anni come opzione per le pazienti con mutazione LS per prevenire il cancro dell'endometrio e dell'ovaio. Tutti i vantaggi e gli svantaggi della chirurgia profilattica devono essere discussi (LoE IV)

2. Quale programma di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia endometriale atipica (AH) / adenocarcinoma endometriale intra-epiteliale (EIN) e adenocarcinoma endometriale e endometrioidi (EEC) di grado 1?

- A** Le pazienti con AH / EIN o EEC di grado 1 che richiedono un trattamento fertility-sparing devono essere indirizzate a centri specializzati (LoE V)
- A** In queste pazienti, la biopsia endometriale con o senza isteroscopia deve essere eseguita (LoE IV)
- A** AH / EIN o EEC G1 devono essere confermati / diagnosticati da un patologo esperto in ginecologia oncologica (LoE IV)
- B** La risonanza magnetica (MRI) pelvica deve essere eseguita per escludere l'invasione miometriale e il coinvolgimento annessiale. Un esame ultrasonografico condotto da operatori esperti può essere considerato come alternativa (LoE III)
- A** Le pazienti devono essere informate che il trattamento fertility-sparing non è un trattamento standard, e i vantaggi e gli svantaggi devono essere discussi. Le pazienti devono essere disposte ad accettare un attento follow-up, e essere informate della necessità di una futura isterectomia (LoE V)
- B** Per le pazienti sottoposte a terapia con conservazione della fertilità, l'MPA (400-600 mg / die) o MA (160-320 mg / die) è il trattamento raccomandato. Tuttavia, il trattamento con LNG-IUD con o senza analoghi del GnRH può essere considerato (LoE IV)
- B** Per valutare la risposta, è necessario eseguire l'isteroscopia e l'imaging a 6 mesi. Se non si ottiene alcuna risposta dopo 6 mesi, deve essere eseguito un trattamento chirurgico standard (LoE IV)
- B** In caso di risposta completa, il concepimento deve essere incoraggiato e si raccomanda di rivolgersi a un centro per la fertilità (LoE IV)
- B** Il trattamento di mantenimento deve essere considerato nelle pazienti che desiderano ritardare la gravidanza (LoE IV)
- B** Le pazienti non sottoposte a intervento di isterectomia devono essere rivalutate clinicamente ogni 6 mesi (LoE IV)
- B** Dopo il completamento della gravidanza, dovrebbe essere raccomandata un'isterectomia e la salpingo-ovariectomia. La conservazione delle ovaie può essere considerata in base all'età e ai fattori di rischio genetici (LoE IV)

3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?

- A** In caso di incertezza, si raccomanda la segnalazione a un patologo esperto in ginecologia oncologica (LoE V)
- B** Si consiglia l'analisi immunoistochimica PTEN e PAX-2 per distinguere AH / EIN da lesioni sospette per benignità. Altri indicatori che possono essere utilizzati in questo contesto sono MLH1 e ARID1a (LoE IV)
- B** L'immunoistochimica non è raccomandata per distinguere l'adenoma polipoidi atipico (APA) da AH / EIN (LoE V)
- B** Si consiglia p53 per la diagnosi differenziale delle neoplasie sierose intraepiteliali (SEIC) (LoE IV)
- B** Un pannello di marcatori deve essere usato nei casi in cui si sospetti il cancro endocervicale. Questo pannello includere l'analisi immunoistochimica di ER, vimentina, CEA e p16 e deve essere valutato nel contesto istologico e clinico. Inoltre, l'analisi HPV può essere considerata (LoE IV)
- A** WT-1 è il marker raccomandato per determinare l'origine dell'istotipo sieroso (LoE IV)
- A** La morfologia (e non l'immunoistochimica) deve essere usata per distinguere AH / EIN dall'EEC (LoE IV)

CHIRURGIA

4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?

- A** Un corretto work-up deve includere: storia familiare; anamnesi e valutazione delle comorbidità; valutazione geriatrica, se necessaria; esame clinico, incluso esame pelvico; ecografia transvaginale o transrettale; e completare la valutazione istologica (istotipo e grado) con una biopsia endometriale (LoE V)
- A** L'estensione dell'intervento deve essere adattata alle condizioni mediche delle pazienti (LoE V)
- A** Nello stadio clinico I, grado 1 e 2: almeno uno delle tre metodiche strumentali deve essere usata per valutare l'invasione del miometrio, se viene eseguita la linfadenectomia (LND): valutazione ecografica da parte di personale esperto e / o risonanza magnetica e / o esame istologico estemporaneo (LoE IV)
- C** Altri metodi di imaging (TC toracica, addominale e pelvica, risonanza magnetica, scansione PET o ecografia) devono essere utilizzati per la valutazione degli annessi, dei linfonodi, del peritoneo e degli organi addominali (LoE IV)
- B** Non ci sono evidenze sull'utilizzo del doaggio dei marcatori tumorali sierici, incluso CA 125 (LoE IV)
- A** La chirurgia standard è l'isterectomia totale con salpingo-ovariectomia bilaterale senza asportazione dell'orletto vaginale (LoE IV)
- B** La conservazione delle ovaie può essere presa in considerazione nelle pazienti di età inferiore ai 45 anni con EEC di grado 1, con invasione miometriale <50%, senza evidenza di malattia ovarica o altra malattia extrauterina (LoE IV)

- B** In caso di conservazione delle ovaie, si raccomanda la salpingectomia (LoE IV)
- B** La conservazione delle ovaie è controindicata nelle pazienti con storia familiare di neoplasia che comportano il rischio di cancro ovarico (ad es. Mutazioni di BRCA, LS ecc.). Consulenze / test genetici devono essere consigliati (LoE IV)
- A** La chirurgia mini-invasiva è raccomandata nella gestione chirurgica del carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio (LoE I)
- C** La chirurgia mini-invasiva può essere considerata nella gestione del carcinoma endometriale ad alto rischio (LoE IV)
- C** L'isterectomia vaginale con salpingo-ovariectomia può essere presa in considerazione nelle pazienti non suscettibili di un trattamento laparoscopico e in pazienti selezionate con carcinoma endometriale a basso rischio (LoE IV)
- C** In pazienti non suscettibili di un trattamento chirurgico, può essere considerato il trattamento con radioterapico (RT) o ormonale (LoE IV)

5. Quali sono le indicazioni e in che misura la linfadenectomia è indicata nella gestione chirurgica del cancro dell'endometrio?

- A** La citologia peritoneale non è più considerata obbligatoria per la stadiazione (LoE IV)
- B** Se viene eseguita una linfadenectomia, deve essere considerata la rimozione sistematica dei linfonodi pelvici e para-aortici fino al livello delle vene renali (LoE IV)
- D** L'asportazione del linfonodo sentinella (SLND) è ancora un approccio sperimentale, ma la letteratura suggerisce che sia fattibile. La SLND aumenta le diagnosi di micro-metastasi e di cellule tumorali isolate; tuttavia, l'impatto clinico di questi risultati non è chiaro (LoE IV)
- B** La linfadenectomia è una procedura di stadiazione e consente la personalizzazione della terapia adiuvante (LoE III)
- A** Le pazienti con carcinoma endometrioide a basso rischio (grado 1 o 2 e invasione miometriale < 50%) hanno un basso rischio di coinvolgimento linfonodale e due studi randomizzati controllati non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. Pertanto, la linfadenectomia non è raccomandata per questi pazienti (LoE II)
- C** Per le pazienti con rischio intermedio (invasione miometriale > 50% o grado 3 invasione miometriale < 50%), i dati della letteratura non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. La linfadenectomia può essere considerata a scopo di stadiazione in queste pazienti (LoE II)
- B** Per le pazienti ad alto rischio (grado 3 con invasione miometriale > 50%), la linfadenectomia deve essere raccomandata (LoE IV)
- C** La linfadenectomia per completare la stadiazione può essere considerata in pazienti ad alto rischio non stadiate con l'obiettivo di individualizzare il trattamento adiuvante (LoE V)

6. Quanto deve essere radicale l'intervento in diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?

- B** L'isterectomia radicale non è raccomandata nel carcinoma endometriale stadio II (LoE IV)
- B** L'isterectomia radicale modificata (tipo B) o di tipo A deve essere presa in considerazione solo per ottenere margini di resezione liberi (LoE IV)
- B** La linfadenectomia è raccomandata nel carcinoma endometriale in stadio II clinico o su riscontro intraoperatorio (LoE IV)
- A** La citoriduzione completa e la stadiazione sono raccomandate nel carcinoma endometriale in stadio avanzato (LoE IV)
- B** La terapia multimodale deve essere presa in considerazione per il trattamento del carcinoma endometriale avanzato quando la chirurgia può alterare significativamente la funzionalità vaginale (LoE IV)
- B** Nelle pazienti con neoplasia non endometrioide (stadio I apparente), la linfadenectomia è raccomandata (LoE IV)
- C** L'omentectomia da stadiazione non è mandatoria nel carcinoma endometriale a cellule chiare o indifferenziato e nel carcinosarcoma (LoE IV)
- C** L'omentectomia di stadiazione deve essere eseguita nel carcinoma sieroso (LoE IV)

TERAPIA ADIUVANTE

7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi di rischio per la terapia adiuvante?

Una definizione dei gruppi di rischio per identificare le pazienti a rischio di recidiva che possono trarre beneficio dalla terapia adiuvante è stata elaborata da un consensus panel ed è riportata nella tabella 2.

Tabella 2. Nuovi gruppi di rischio per guidare l'uso di terapia adiuvante

Risk group	Description	LoE
Basso	Stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale <50%, LVSI negativi	I
Intermedio	Stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale ≥50%, LVSI negativi	I
Intermedio-alto	Stadio I endometrioide, grado 3, invasione miometriale <50%, indipendentemente dallo stato di LVSI	I
	Stadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequivocabilmente positivi, indipendentemente dalla profondità di invasione	II
Alto	Stadio I endometrioide, grado 3, invasione miometriale ≥50%, indipendentemente dallo stato di LVSI	
	Stadio II	I
	Stadio III endometrioide, in assenza di malattia residua	I
	Non-endometrioide (carcinoma sieroso o a cellule chiare o indifferenziato, o carcinosarcoma)	I
Avanzato	Stadio III con malattia residua e stadio IVA	I
Metastatico	Stadio IVB	I

E' stata utilizzata la classificazione FIGO 2009; i fattori molecolari sono stati considerati ma non inclusi; la dimensione del tumore era considerata ma non inclusa; lo stato linfonodale può essere preso in considerazione per le raccomandazioni terapeutiche

8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sull'evidenza per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?

A

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a basso rischio (stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale <50%, LVSI negativo), non è indicato il trattamento adiuvante (LoE I)

B

Nei pazienti con carcinoma endometrioide a rischio intermedio (stadio I endometrioide, grado 1-2, ≥50% invasione miometriale, LVSI negativo), la brachiterapia adiuvante è raccomandata per ridurre il rischio della recidiva vaginale (LoE I)

C

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a rischio intermedio (stadio I endometrioide, grado 1-2, ≥50% invasione miometriale, LVSI negativo), non fare il trattamento adiuvante è opzionale, soprattutto per le pazienti di età <60 anni (LoE II)

B

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a rischio intermedio-alto (stadio I endometrioide, grado 3, <50% invasione miometriale, indipendentemente dallo stato LVSI o stadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequivocabilmente positivo, indipendentemente dalla profondità di invasione):

1. In caso di staging linfonodale eseguito, con linfonodi negativi:

C

a. La brachiterapia adiuvante è raccomandata per ridurre la recidiva vaginale (LoE III)

B

b. Non fare terapia adiuvante è opzionale (LoE III)

B

2. In mancanza di staging linfonodale:

C

a. EBRT adiuvante raccomandata per LVSI inequivocabilmente positivo per diminuire la recidiva pelvica (LoE III)

b. La brachiterapia adiuvante da sola è raccomandata per il grado 3 e il LVSI negativo per ridurre le recidive vaginale (LoE III)

3. La terapia sistemica è di beneficio incerto; gli studi clinici sono incoraggiati (LoE III)

9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sulle evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?

Nelle pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio (stadio I endometrioidi, grado 3, $\geq 50\%$ di invasione miometriale, indipendentemente dallo stato LVSI):

1. In caso di staging linfonodale eseguito, con linfonodi negativi:
 - a. L'EBRT adiuvante deve essere considerata per ridurre la recidiva locoregionale (LoE I)
 - b. La brachiterapia adiuvante può essere considerata un'alternativa per ridurre la recidiva vaginale (LoE III)
 - c. E' in corso di valutazione l'utilizzo della terapia sistemica adiuvante (LoE II)
2. In mancanza di staging linfonodale:
 - a. L'EBRT adiuvante è generalmente raccomandato per il controllo pelvico e la sopravvivenza libera da recidiva di malattia (LoE III)
 - b. La chemioterapia sequenziale adiuvante può essere considerata per un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e della sopravvivenza cancro-specifica (CSS) (LoE II)
 - c. Vi sono dati a sostegno del trattamento combinato chemioterapico e EBRT rispetto all'utilizzo delle due metodiche singolarmente (LoE II)

Nelle pazienti con carcinoma endometriale di stadio II ad alto rischio:

1. Isterectomia semplice, staging chirurgico linfonodale eseguito, linfonodi negativi:
 - a. Grado 1-2, LVSI negativi: raccomandare la brachiterapia vaginale per migliorare il controllo locale (LoE III)
 - b. Grado 3 o LVSI inequivocabilmente positivo:
 - i. E' raccomandata EBRT a campi limitati (LoE III)
 - ii. Considerare boost di brachiterapia (LoE IV)
 - iii. Si sta valutando l'eventuale utilizzo della chemioterapia (LoE III)
2. Isterectomia semplice, in assenza di staging chirurgico:
 - a. E' raccomandata EBRT (LoE III)
 - b. Considerare boost di brachiterapia (LoE IV)
 - c. G3 o LVSI inequivocabilmente positivi: deve essere presa in considerazione la chemioterapia adiuvante sequenziale (LoE III)

Nelle pazienti con carcinoma endometriale di stadio III ad alto rischio e senza malattia residua:

1. EBRT è raccomandata per:
 - a. Ridurre il rischio della recidiva pelvica (LoE I)
 - b. Migliorare il PFS (LoE I)
 - c. Migliorare la sopravvivenza (LoE IV)
2. E' raccomandata la chemioterapia per migliorare il PFS e la CSS (LoE II)
3. Ci sono molte evidenze nel somministrare la chemioterapia e l'EBRT in combinazione rispetto ad una sola delle due nella malattia in stadio III:
 - a. IIIA: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - b. IIIB: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - c. IIIC1: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - d. IIIC2: Prendere in considerazione la chemioterapia e l'EBRT a campo esteso (LoE II)

Nelle pazienti con tumori non endometrioidi ad alto rischio:

1. Sieroso e cellule chiare dopo stadiazione completa:
 - a. Considerare la chemioterapia; i trials clinici indicano vantaggi (LoE III)
 - b. Stadio IA, LVSI negativo: considerare la sola brachiterapia vaginale senza chemioterapia (LoE IV)
 - c. Stadio $\geq$ IB: EBRT può essere considerata in aggiunta alla chemioterapia, in particolare in caso di linfonodi positivi (LoE III)
2. Carcinosarcoma e tumori indifferenziati:
 - a. E' raccomandata la chemioterapia (LoE II)
 - b. Considerare EBRT; trials clinici sono incoraggianti (LoE III)

CANCRO ENDOMETRIALE AVANZATO E RECIDIVA

10. La chirurgia o la RT hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o ricorrente?

- C** Per le pazienti con malattia avanzata o recidiva, la chirurgia è raccomandata solo se è possibile ottenere una citoreduzione ottimale (nessuna malattia residua). In casi selezionati, si raccomanda la chirurgia palliativa per alleviare sintomi specifici (LoE IV)
- C** La pelvectomy può essere presa in considerazione in pazienti selezionate con tumore localmente avanzato e per recidiva locale centrale isolata dopo la radioterapia, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione liberi (LoE IV)
- C** La resezione completa di metastasi a distanza e della recidiva a livello dei linfonodi pelvici o retroperitoneali può essere presa in considerazione se tecnicamente possibile a seconda della localizzazione della malattia (LoE V)
- B** L'istotipo non deve influenzare la decisione se procedere o meno ad un intervento chirurgico (LoE IV)
- A** La RT con intento curativo è indicata in pazienti con recidiva vaginale isolata dopo chirurgia (LoE III)
- C** Per la recidiva vaginale o linfonodale pelvica, la chemioterapia con RT può essere presa in considerazione in pazienti con alto rischio di recidiva sistemica (LoE IV)
- C** La terapia sistemica o la chirurgia prima della RT per la recidiva vaginale o linfonodale pelvica potrebbe essere considerata in alcune pazienti (LoE V)
- C** La re-irradiazione potrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionate utilizzando tecniche specifiche (LoE V)
- A** La RT è indicata per la palliazione dei sintomi correlati a recidiva locale o malattia sistemica (LoE IV)
- B** La RT può essere indicata per tumori primari non resecabili o in cui la chirurgia non può essere eseguita o è controindicata per motivi medici (LoE IV)

11. Quali sono le terapie sistemiche ottimali per la malattia avanzata / recidiva?

- C** La terapia ormonale è indicata nell'EEC avanzato o ricorrente (LoE II)
- B** La terapia ormonale è probabilmente più efficace nei tumori endometrioidi di grado 1 o 2 (LoE IV)
- B** Lo stato dei recettori ormonali deve essere determinato prima dell'inizio della terapia ormonale, poiché è più probabile che sia efficace nei pazienti con PgR e ER positivi (LoE III)
- C** E' necessario prendere in considerazione la biopsia della recidiva di malattia in quanto possono esserci differenze nello stato dei recettori ormonali nel tumore primitivo e metastatico (LoE III)
- A** La terapia ormonale è la terapia sistemica di prima linea preferita per i pazienti con tumori recettori ormonali positivi, di grado 1 o 2 ed in assenza di malattia in rapida progressione (LoE V)
- A** Normalmente sono raccomandati i progestinici (ad esempio MPA 200 mg o MA 160 mg) (LoE III)
- C** Altri agenti ormonali da considerare dopo i progestinici includono il Tamoxifene, Fulvestrant e gli inibitori delle aromatasi (LoE III)
- A** Lo standard di cura è di sei cicli di carboplatino e paclitaxel ogni 3 settimane. Questo si basa sui dati di un trial randomizzato che ha mostrato efficacia simile e minor tossicità rispetto a cisplatino / doxorubicina / paclitaxel (LoE I)
- C** Non esiste uno standard di cura per la chemioterapia di seconda linea (LoE V)

12. Quali sono gli agenti mirati più promettenti e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?

B

PI3K / PTEN / AKT / mTOR, PTEN, RAS-MAPK, fattori angiogenetici (in particolare FGFR2 e VEGF / VEGFR), ER / PgR e HRD / MSI sono alterati nel cancro dell'endometrio e la loro rilevanza deve essere studiata in studi clinici con agenti mirati (LoE III)

A

I farmaci target per PI3K / mTOR e per fattori angiogenetici hanno mostrato una modesta attività, ma nessun agente è stato approvato per l'uso clinico e ulteriori studi condotti su biomarker sono giustificati (LoE III)

A

Trials clinici sperimentali per una nuova terapia mirata:

1. Gli studi che valutano l'efficacia di un agente target sulle pazienti che esprimono mutazioni specifiche con coorti multiple correlate a sottotipi istologici e / o alterazioni molecolari sono considerati una priorità
2. Si raccomandano studi clinici biomarker-guidati con biopsia all'ingresso e biopsie sequenziali in studi con end-point molecolari
3. PFS o PFS ad un tempo definito sono gli endpoint primari preferiti per trials di fase I-II
4. OS è l'endpoint primario preferito nel trials di fase III, a meno che il crossover sia pianificato o previsto (LoE V)



Queste Linee Guida sono stae elaborate dalla ESMO, ESGO e dalla ESTRO, e pubblicate in collaborazione su Annals of Oncology, l'International Journal of Gynecological Cancer and Radiotherapy & Oncology. Le tre società hanno nominato i loro rappresentanti che hanno partecipato alla consensus conference.

Membri partecipati alla ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference sul carcinoma dell'endometrio. Gruppo di lavoro:

M. Abal, Translational Medical Oncology (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain; O. Altundag, Department of Medical Oncology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey; F. Amant, Department of Gynecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium and Center for Gynecological Oncology Amsterdam (CGOA), Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; S. Banerjee, Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; T. Bosse, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; A. Casado, EORTC Gynecological tumor group, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; L. C. de Agustín, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain and University of Texas, USA; D. Cibula, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, Prague, Czech Republic; N. Colombo, Division of Medical Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology and University of Milan- Bicocca, Milan, Italy; C. Creutzberg, Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; J.-M. del Campo, Division of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; G. Emons, Department of Obstetrics & Gynecology, Georg-August-Universität Göttingen, Frauenklinik, Göttingen, Germany; F. Goffin, Department of Gynecologic Oncology, CHU Liège, Site Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgium; A. González- Martín, Department of Medical Oncology, GEICO and MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; S. Greggi, Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Institute of Naples, Naples, Italy; C. Haie-Meder, Department of Radiation Oncology, Brachytherapy Service, Gustave Roussy Hospital, Villejuif, France; D. Katsaros, Department of Gynecologic Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute, Sant'Anna Hospital and University of Turin, Turin, Italy; V. Kesic, Medical Faculty, University of Belgrade and Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; C. Kurzeder, Department of Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; S. Lax, Department of Pathology, Hospital Graz West, Graz, Austria; F. Lécuru, Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; J. Ledermann, Department of Oncology and Cancer Trials, UCL Cancer Institute, London, UK; T. Levy, Division of Gynecologic Oncology, Wolfson Medical Center, Tel-Aviv University, Holon, Israel; D. Lorusso, Department of Gynecologic Oncology, Fondazione 'IRCCS' National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; J. Mäenpää, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; C. Marth, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; X. Matias-Guiu, Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Spain; P. Morice, Department of Gynaecological Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; H. W. Nijman, Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; R. Nout, Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; M. Powell, Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK; D. Querleu, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France and Department of Gynecology and Obstetrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; M. R. Mirza, Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; N. Reed, Department

of Clinical Oncology, Beatson Oncology Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; A. Rodolakis, First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Alexandra Hospital, Athens, Greece; H. Salvesen, Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; J. Sehouli, Department of Gynecology, Charité– Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; C. Sessa, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; A. Taylor, Gynaecology Unit and Department of Radiotherapy, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; A. Westermann, Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; A. G. Zeimet, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

Access the full ESGO Guidelines



© 2018 European Society of Gynaecological Oncology

All rights reserved. No part of this book can be reprinted, reproduced, transmitted or utilised in any form by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying, microfilming, and recording, or any information storage or retrieval system, without written permissions of ESGO.

Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the authors and publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use, and the ultimate responsibility rests with the prescribing physician.



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org

© 2018 European Society of Gynaecological Oncology. All rights reserved.