



Allegato 1 : Approfondimenti

**A cura del Gruppo di Studio Tumori Ginecologici
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

Anno di pubblicazione 2022

1A	Prevenzione secondaria - Situazioni particolari	Pag.3
1B	La gestione del rischio di cancro ginecologico nelle donne affette da S.Lynch	Pag 4
1C	Classificazione molecolare	Pag 6
1D	Test universale per la S. di Lynch	Pag 8
1E	Chirurgia	Pag 9
1F	Situazioni particolari: - Pazienti affette da EC early-stage non idonee al trattamento chirurgico dal punto di vista medico - Trattamento fertility-sparing	Pag 14
1G	Trattamenti adiuvanti	Pag 12
1H	Trattamento malattia avanzata non operabile o con residuo di malattia	Pag 18
1L	Trattamento delle recidive	Pag 19

Allegato 1A : Prevenzione secondaria - Situazioni particolari:

1. Donne **asintomatiche con fattori di rischio per carcinoma dell'endometrio come obesità, PCOS, diabete, infertilità, nulliparità o menopausa tardiva** non devono essere sottoposte a screening (III, B). Queste donne dovrebbero essere fortemente incoraggiate a segnalare qualsiasi sanguinamento vaginale, secrezione o spotting al proprio medico affinché siano opportunamente indirizzate agli approfondimenti da eseguire.

2. Donne con **pregresso tumore a cellule della granulosa dell'adulto (AGCT)**, se non sottoposte ad isterectomia, devono essere sottoposte a biopsia endometriale. Se negativa per patologia endometriale invasiva o pre-invasiva non sono necessari successivi accertamenti (IV, B).

3. Donne con **tumore epiteliale dell'ovaio sottoposte ad intervento chirurgico fertility sparing**, devono essere sottoposte a biopsia endometriale al momento della diagnosi (IV).

4. Lo screening per carcinoma endometriale in **donne asintomatiche in terapia con tamoxifene** non è raccomandato (III, B).

Le donne che assumono **tamoxifene**, indipendentemente dallo stato menopausale, devono essere informate sui sintomi dell'iperplasia o del cancro endometriale.

5. Donne ad **alto rischio di carcinoma dell'endometrio:**

- donne affette da **S. Lynch**, nota anche per il cancro coloretale ereditario non poliposico (hereditary nonpolyposis colon cancer -**HNPCC**)
- donne che hanno una elevata probabilità di essere affette da S. Lynch (es. è stata riscontrata la mutazione germinale di un gene del MMR in un altro membro della famiglia)
- donne non sottoposte a test genetici ma che provengono da famiglie con sospetta predisposizione autosomica dominante al cancro del colon.

Allegato 1B : La gestione del rischio di cancro ginecologico nelle donne affette da S.Lynch

La gestione del rischio di cancro ginecologico nelle donne affette da S.Lynch prevede lo screening e/o la risk-reducing surgery (RRS) cioè l'isterectomia totale + annessiectomia bilaterale (BSO).

Come da **LG ESGO-ESTRO- ESP 2020** si raccomanda lo screening annuale con ecografia transvaginale e biopsia endometriale (annuale/biennale) a partire dai 35 anni, fino alla RRS con isterectomia totale + BSO che deve essere discussa con la donna portatrice di varianti patogene MLH1, MSH2 e MSH6 comprovate, entro i 40 anni o al completamento del percorso riproduttivo.

Devono tuttavia essere presi in considerazione fattori individuali per programmare una sorveglianza su misura. La decisione sull'età di inizio della sorveglianza dovrebbe integrare le conoscenze sulla specifica mutazione e la storia di insorgenza degli eventi in famiglia (IV, B).

La RRS con isterectomia a 40 anni previene il cancro dell'endometrio entro i 50 anni di età nel 13%, 16%, 11%, and 0%, e la morte nel 1%, 2%, 1% e 0%, rispettivamente nelle pazienti eterozigoti per mutazioni patogenetiche di MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

La RRS con BSO a 40 anni previene il cancro dell'ovaio prima dei 50 anni di età nel 4%, 8%, 0%, and 0%, e la morte nel 1%, 1%, 0% e 0%, rispettivamente nelle pazienti eterozigoti per mutazioni patogenetiche di MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

La forza delle evidenze disponibili è dunque insufficiente per raccomandare fortemente un intervento chirurgico di riduzione del rischio nelle portatrici di varianti patogene PMS2.

Inoltre si ottengono pertanto pochi benefici eseguendo la BSO in premenopausa nelle donne eterozigoti per mutazioni patogenetiche di MSH6 e PMS2, senza benefici misurabili in termini di mortalità.

Questi risultati possono aiutare il processo decisionale per le donne con S. di Lynch che stanno considerando la RRS.

Si raccomanda:

- la biopsia endometriale preoperatoria e l'ecografia pelvica per identificare un potenziale cancro ginecologico occulto, in particolare se una donna è sintomatica
- alle donne che non sono in regola con la sorveglianza coloretale venga offerta la colonscopia al momento del loro intervento chirurgico di riduzione del rischio (grado B).
- tutte le valutazioni patologiche vengano effettuate presso una patologia ginecologica specializzata e che l'intero endometrio sia campionato in caso di isterectomia profilattica (grado C).
- alle donne sottoposte a isterectomia per la riduzione del rischio e rimozione delle ovaie sia offerta terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni (preferibilmente per via transdermica) fino all'età naturale della menopausa (51 anni di età) o, in consultazione con il proprio specialista, fino a quando non desiderano interrompere (grado B).
- se indicata chirurgia colo-rettale per queste pazienti eseguire contemporaneamente la chirurgia ginecologica di riduzione del rischio, quando indicato e ove possibile (grado C).**
- la pillola contraccettiva orale combinata sia considerata per le donne a rischio di sindrome di Lynch perché riduce il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio (grado B).
- i portatori di varianti patogene MMR assumano la chemioprevenzione con aspirina per ridurre il rischio di cancro del colon-retto e altri tumori (grado A), nel contesto di una sperimentazione clinica o attraverso la discussione con il proprio medico.
- le donne a rischio di sindrome di Lynch mantengano un indice di massa corporea (BMI) (grado B) sano e un corretto stile di vita con una dieta sana, esercizio fisico regolare, astensione dal fumo e dall'uso di alcolici (grado B).
- discutere applicazione di LNG-IUD (IV, B).

Kwon JS, Sun CC, Peterson SK, et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch syndrome. *Cancer* 2008;113:326–35

Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a prospective Lynch syndrome database report. *Genet Med* 2021;23.

Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2390-2400

Lim N, Hickey M, Young GP, et al. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review Int J Gynecol Cancer 2022;32:646–655.

NB vedi

Seppälä TT, Latchford A, Negroi I, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg 2021;108:484–98.

+ Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2014 Aug;57(8):1025-48

per le raccomandazioni circa lo screening per il cancro del colon-retto, cancro gastrico e tumori vie urinarie

Allegato 1C : Classificazione molecolare

I fattori di rischio patologici tradizionali sono l'istotipo, il grado, l'invasione miometriale e l'invasione linfovaskolare (LVSI: (no/focale/sostanziale)).

Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S114–22.

Utilizzando marcatori immunoistochimici ben consolidati (PMS2, MSH6 e p53) in combinazione con il sequenziamento mirato (analisi hotspot POLE) è possibile identificare 4 sottogruppi molecolari

- 1) POLE mutated (POLE m) (mutazione patogenetica nella subunità catalitica della polimerasi epsilon)
- 2) Mismatch Repair deficiency (MMRd)
- 3) p53-abnormal (p53 abn)
- 4) Non specific molecular profile (NSMP)

E' da notare che, al fine di integrare le caratteristiche molecolari nella stratificazione delle classi di rischio, le linee guida suggeriscono una valutazione simultanea dello stato di p53, MMR e POLE, data la presenza contemporanea di più tipi molecolari nel 3-6% dei tumori (cosiddetti 'multiple-classifier' EC). In questi casi alcuni tipi molecolari guidano maggiormente la prognosi: POLE m su MMRd e p53 abn, MMRd su p53 abn.

León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312–22.

Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52–63.

L'integrazione di questa classificazione molecolare con i dati clinico-patologici consolidati ha portato ad un sistema aggiornato di classificazione del rischio di recidiva.

Tale classificazione molecolare ha un dimostrato valore PROGNOSTICO, ma gli studi relativi alle implicazioni terapeutiche sono ongoing (PORTEC 4-a, TAPER trial (ClinicalTrials.gov: NCT04705649), TransPORTEC RAINBO).

Riguardo alla classificazione molecolare, considerando la Letteratura disponibile al momento della chiusura del presente documento (11/2022), e che l'analisi di POLE deve tenere conto delle risorse economiche disponibili e richiede un'organizzazione logistica specifica nelle diverse realtà, il gruppo di lavoro ha pertanto condiviso la seguente proposta (con l'intento di integrare il presente PSDTA in caso di pubblicazione di nuovi studi significativi):

-Eseguire sempre IHC per MMR (immunoistochimica di almeno due (PMS2 e MSH6) o preferibilmente quattro (PMS2, MSH6, MLH1 e MSH2) delle proteine del mismatch-repair)

-Eseguire sempre IHC per p53

-Eseguire analisi di POLE in casi selezionati.

In dettaglio:

NON eseguire analisi di POLE:

1) nel carcinoma endometriale a rischio basso*

Stadio IA (G1-G2) tipo endometriode (dMMR e NSMP) assente o focale LVSI

2) nel carcinoma endometriale a rischio intermedio * con istotipo non-endometriode o p53 mutato

Stadio IA tipo non endometriode (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o p53 mutato, senza invasione miometrio e LVSI assente o focale

3) nel carcinoma endometriale ad alto rischio*

Tutti gli stadi con carcinoma sieroso o indifferenziato inclusi carcinosarcoma con invasione del miometrio

Tutti gli stadi III e IVA con residuo tumorale assente indipendentemente dal sottotipo istologico e molecolare

4) nel carcinoma endometriale avanzato*

* Rischio calcolato su tutti gli altri fattori prognostici

Eseguire analisi di POLE (NB senza interferire con le tempistiche di avvio degli eventuali trattamenti adiuvanti):

1) nel carcinoma endometriale a rischio intermedio escludendo l'istotipo non-endometriode e le p53 mutate
Stadio IA G3 tipo endometriode (dMMR e NSMP) assente o focale LVSI
Stadio IB (G1-G2) tipo endometriode (dMMR and NSMP) assente o focale LVSI
Stage II G1 tipo endometriode (dMMR and NSMP) assente o focale LVSI

2) nel carcinoma endometriale a rischio alto-intermedio*

Stadio I tipo endometriode (dMMR and NSMP) di ogni grado e profondità di invasione con significativa LVSI
Stadio IB G3 tipo endometriode (dMMR and NSMP) indipendentemente da LVSI
Stadio II G1 tipo endometriode (dMMR and NSMP) con significativa LVSI
Stage II G2-G3 tipo endometriode (dMMR and NSMP)

* Rischio calcolato su tutti gli altri fattori prognostici

Se gli strumenti/le risorse per eseguire la classificazione molecolare non sono a disposizione, l'indicazione è sempre quella di basarsi sulle caratteristiche patologiche tradizionali valutando nel contempo la possibilità di consorzarsi con laboratori disponibili nell'ambito della Rete.

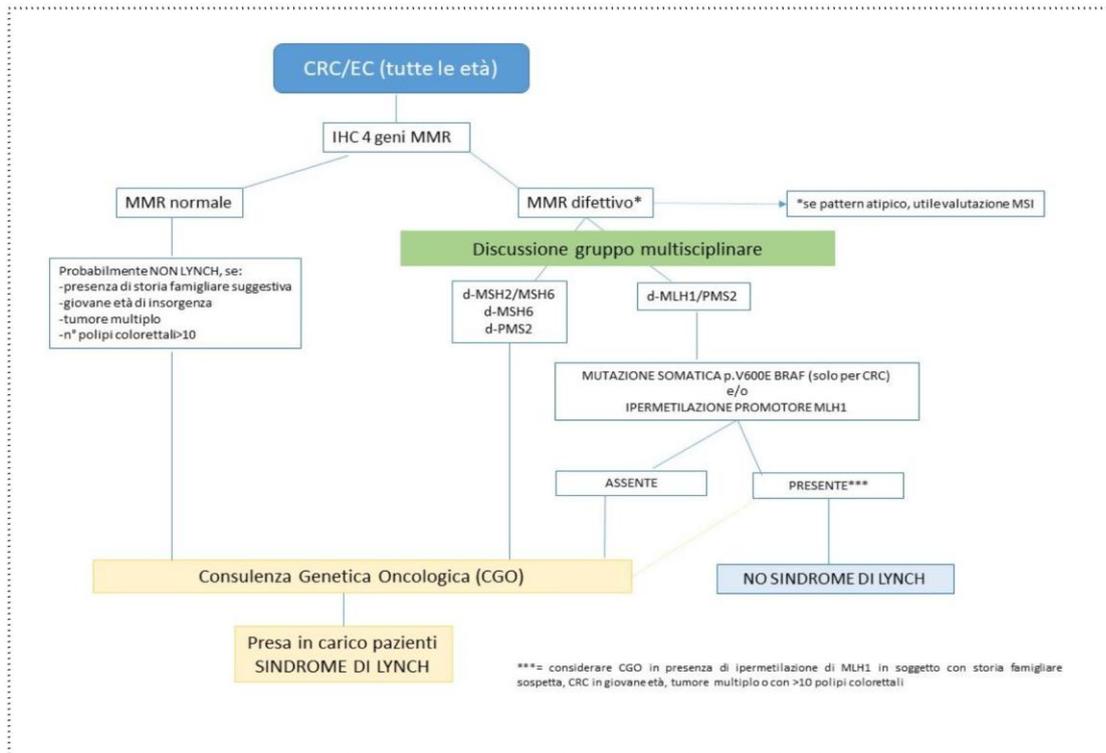
ESGO-ESTRO-ESP 2020

ESMO 2022

Betella I, Fumagalli C, Rafaniello Raviele P, Schivardi G, De Vitis LA, Achilarré MT, Aloisi A, Garbi A, Maruccio M, Zanagnolo V, Aletti G, Guerini- Rocco E, Mariani A, Maggioni A, Barberis M, Colombo N, Multinu F. 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

Allegato 1D : Test universale per la S.di Lynch

Test universale per la S. di Lynch



Raccomandazioni AIOM per l'implementazione del test universale su carcinomi colorettaali ed endometriali per l'identificazione della Sindrome di LYNCH - 01/2022

Per le pazienti con carcinoma dell'endometrio e perdita IHC dell'espressione di MLH1/PMS2, per una corretta identificazione delle pazienti da inviare a Consulenza Genetica Oncologica, andrebbe eseguita anche l'analisi dello stato di metilazione del promotore di MLH1 .

Ove tale analisi non fosse disponibile concordare con il servizio di Genetica di riferimento i criteri per l'invio in Consulenza Genetica Oncologica (ad esempio NON INVIO delle pazienti con perdita IHC dell'espressione di MLH1/PMS2 il cui tumore endometriale sia insorto dopo i 60 anni di età e senza familiarità di I-II grado per tumori Lynch correlati), valutando nel contempo la possibilità di consorzarsi con laboratori disponibili nell'ambito della Rete.

Allegato 1E : Chirurgia

Per una corretta pianificazione chirurgica è auspicabile un'accurata valutazione preoperatoria dei fattori di rischio della neoplasia, quali istotipo, grading (sulla biopsia endometriale, IV A) e la presenza di infiltrazione miometriale (mediante imaging: ecografia di II livello, eventuale RMN) (IV C).

Alcune informazioni necessarie per stratificare il rischio di una neoplasia endometriale possono essere disponibili solo in fase post chirurgica (es: LVSI, classificazione molecolare).

Con questa precisazione, il trattamento chirurgico può essere pianificato in base alle seguenti cinque classi di rischio:

1. **Malattia early stage – rischio basso:** EEC, LG, M < 50%; In considerazione dell'elevata sovrapposizione dei quadri di *iperplasia atipica/complessa* e carcinoma endometriale ben differenziato è *consigliabile*, in caso di riscontro preoperatorio della sola iperplasia atipica/complessa, sottoporre la paziente al medesimo percorso terapeutico della paziente con diagnosi pre-operatoria di carcinoma endometriale)
2. **Malattia early stage – rischio intermedio:** EEC LG, infiltrazione >50%; o EEC HG, infiltrazione <50%; o non EEC, senza infiltrazione del miometrio.
3. **Malattia early stage – rischio intermedio-alto:** EEC HG, infiltrazione >50%; o stadio II)
4. **Malattia early stage – rischio alto:** (Non-endometrioid EC (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed), stadio I con invasione miometriale o stadio II)
5. **Malattia avanzata (III-IV stadio clinico-radiologico) – rischio alto:** (EEC, Stage III–IVA; o nonEEC Stage III–IVA)
6. **Malattia metastatica:** (stadio IVB)

RISCHIO	PROCEDURE CHIRURGICHE	NOTE relative al trattamento chirurgico
Malattia early stage – rischio basso	Isterectomia radicale cl A sec Q.M. + annessiectomia bilaterale (LoE II,A) + washing peritoneale + biopsia del linfonodo sentinella sec. algoritmo (algoritmo SLNB) Eventuale trattamento fertility sparing (vedi paragrafo descrittivo dopo la tabella)	- Eventuale <i>conservazione ovarica</i> in pazienti <45 anni, affette da EEC LG, M< 50%, in assenza di malattia ovarica o altra malattia extrauterina, senza familiarità per neoplasie ovariche, mutazione BRCA o sindrome di Lynch (LoE IV,A-B). In caso di conservazione delle ovaie la <i>salpingectomia</i> è comunque raccomandata (LoE IV,B) - Preferibile <i>tecnica MIS</i> quando tecnicamente fattibile (LoE I, A) Se l'estrazione vaginale rischia la rottura dell'utero, altre misure devono essere assunte (es., mini-laparotomia, uso di endobag) (LoE III, B). - <i>Colpoisterectomia</i> +annessiectomia bilaterale è accettabile se paziente con comorbidità importanti, "unfit" per il trattamento chirurgico standard (LoE IV,C) - La <i>linfadenectomia sistematica</i> non è raccomandata in questo gruppo (LoE II, A). - La <i>SLNB</i> può essere omessa in assenza di infiltrazione del miometrio (LoE II,A) previa accurata valutazione dei linfonodi pelvici e LA mediante imaging radiologico (Es: TC addome completo mdc) - Per <i>l'algoritmo SLNB</i> (LoE II, A): – Il verde indocianina con iniezione cervicale è la tecnica di rilevamento preferita. – La reiniezione del tracciante è un'opzione se il linfonodo

		<p>sentinella non viene individuato</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si raccomanda l'ultrastadiazione patologica dei linfonodi sentinella. – La linfoadenectomia sistematica lato-specifica NON deve essere eseguita in pazienti a rischio basso se il linfonodo sentinella non viene rilevato su uno o entrambi i lati pelvici.
Malattia early stage – rischio intermedio	<p>Isterectomia radicale cl A sec Q.M. + annessiectomia bilaterale (LoE II,A)</p> <p>+ washing peritoneale</p> <p>+ biopsia del linfonodo sentinella sec. algoritmo (algoritmo SLNB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Preferibile <i>tecnica MIS</i> quando tecnicamente fattibile (LoE I, A) Se l'estrazione vaginale rischia la rottura dell'utero, altre misure devono essere assunte (es., mini-laparotomia, uso di endobag) (LoE III, B). - La <i>linfoadenectomia sistematica</i> non è raccomandata in questo gruppo (LoE II, A). - La <i>SLNB</i> può essere omessa in assenza di infiltrazione del miometrio (LoE II,A) previa accurata valutazione dei linfonodi pelvici e LA mediante imaging radiologico (Es: TC addome completo mdc) - Per l'<i>algoritmo SLNB</i> (LoE II, A): <ul style="list-style-type: none"> – Il verde indocianina con iniezione cervicale è la tecnica di rilevamento preferita. – La reiniezione del tracciante è un'opzione se il linfonodo sentinella non viene individuato – Si raccomanda l'ultrastadiazione patologica dei linfonodi sentinella. – La linfoadenectomia sistematica lato-specifica NON deve essere eseguita in pazienti a rischio intermedio se il linfonodo sentinella non viene rilevato su uno o entrambi i lati pelvici.
Malattia early stage – rischio intermedio-alto	<p>Isterectomia radicale cl A sec Q.M. + annessiectomia bilaterale (LoE II,A)</p> <p>+ washing peritoneale</p> <p>+ biopsia del linfonodo sentinella sec. algoritmo (algoritmo SLNB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Preferibile <i>tecnica MIS</i> quando tecnicamente fattibile (LoE I, A) Se l'estrazione vaginale rischia la rottura dell'utero, altre misure devono essere assunte (es., mini-laparotomia, uso di endobag) (LoE III, B). - La modulazione della <i>radicalità dell'isterectomia</i> su classi superiori alla A ha la sola finalità di ottenere margini liberi (LoE IV,B). - Per l'<i>algoritmo SLNB</i> (LoE II, A): <ul style="list-style-type: none"> – Il verde indocianina con iniezione cervicale è la tecnica di rilevamento preferita. – La reiniezione del tracciante è un'opzione se il linfonodo sentinella non viene visualizzato in anticipo. – La linfoadenectomia sistematica lato-specifica deve essere eseguita in pazienti a rischio intermedio-alto se il linfonodo sentinella non viene rilevato su uno o entrambi i lati pelvici. – Si raccomanda l'ultrastadiazione patologica dei linfonodi sentinella. - Quando viene eseguita una <i>linfoadenectomia sistematica</i>, si suggerisce la dissezione dei linfonodi pelvici (LoE III, B) +/- para-aortici infrarenali (da valutarsi da parte dell'equipe sulla base delle caratteristiche della paziente e della neoplasia). ► La presenza di macrometastasi e micrometastasi (<2 mm,

		<p>pN1(mi)) è considerata un coinvolgimento metastatico (LoE IV, C).</p> <p>► Il significato prognostico delle ITC, pN0(i+), è ancora incerto (LoE IV, C) e va contestualizzato insieme agli altri fattori di rischio.</p> <p>► Se si riscontra un coinvolgimento dei linfonodi pelvici intraoperatoriamente, si dovrebbe omettere un'ulteriore dissezione sistematica dei linfonodi pelvici. Tuttavia, possono essere presi in considerazione il debulking dei linfonodi ingrossati e la stadiazione para-aortica (LoE IV, B).</p> <p>- La <i>ri-stadiazione chirurgica</i> può essere presa in considerazione in pazienti con malattia a intermedio-alto rischio precedentemente stadiati in modo incompleto se l'esito può avere un'implicazione per la strategia di trattamento adiuvante (IV, B)</p>
<p>Malattia early stage – rischio alto</p>	<p>Isterectomia radicale cl A sec Q.M. + annessiectomia bilaterale (LoE II,A)</p> <p>+ washing peritoneale</p> <p>+ omentectomia infracolica</p> <p>+ biopsia del linfonodo sentinella sec. algoritmo (algoritmo SLNB)</p>	<p>- Preferibile <i>tecnica MIS</i> quando tecnicamente fattibile (LoE I, A)</p> <p>Se l'estrazione vaginale rischia la rottura dell'utero, altre misure devono essere assunte (es., mini-laparotomia, uso di endobag) (LoE III, B).</p> <p>- La modulazione della <i>radicalità dell'isterectomia</i> su classi superiori alla A ha la sola finalità di ottenere margini liberi (LoE IV,B).</p> <p>- <i>L'omentectomia infracolica</i> di stadiazione deve essere eseguita in caso di EC stadio clinico I, istotipo sieroso o carcinosarcoma o carcinoma indifferenziato. Può essere omessa in caso di EC stadio clinico I, istotipo a cellule chiare o endometrioide (LoE IV, B).</p> <p>- Per <i>l'algoritmo SLNB</i> (LoE II, A):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Il verde indocianina con iniezione cervicale è la tecnica di rilevamento preferita. – La reiniezione del tracciante è un'opzione se il linfonodo sentinella non viene visualizzato in anticipo. – La linfadenectomia sistematica lato-specifica deve essere eseguita in pazienti a rischio alto se il linfonodo sentinella non viene rilevato su uno o entrambi i lati pelvici. – Si raccomanda l'ultrastadiazione patologica dei linfonodi sentinella. <p>- Quando viene eseguita una <i>linfadenectomia sistematica</i>, si suggerisce la dissezione dei linfonodi pelvici (LoE III, B) +/- para-aortici infrarenali (da valutarsi da parte dell'equipe sulla base delle caratteristiche della paziente e della neoplasia).</p> <p>► La presenza di macrometastasi e micrometastasi (<2 mm, pN1(mi)) è considerata un coinvolgimento metastatico (LoE IV, C).</p> <p>► Il significato prognostico delle ITC, pN0(i+), è ancora incerto (LoE IV, C) e va contestualizzato insieme agli altri fattori di rischio.</p> <p>► Se si riscontra un coinvolgimento dei linfonodi pelvici intraoperatoriamente, si dovrebbe omettere un'ulteriore dissezione sistematica dei linfonodi pelvici. Tuttavia, possono</p>

		<p>essere presi in considerazione il debulking dei linfonodi ingrossati e la stadiazione para-aortica (LoE IV, B).</p> <p>- La <i>ri-stadiazione chirurgica</i> può essere presa in considerazione in pazienti con malattia ad alto rischio precedentemente stadiate in modo incompleto se l'esito potrebbe avere un'implicazione per la strategia di trattamento adiuvante (LoE IV, B)</p>
<p>Malattia avanzata (III-IV stadio clinico-radiologico) rischio alto</p>	<p>Debulking chirurgico solo se ottimamente citoriducibile (LoE IV, B)</p> <p>La biopsia del linfonodo sentinella NON è raccomandata.</p> <p>La terapia sistemica primaria deve essere utilizzata se la chirurgia iniziale non è fattibile o accettabile (LoE IV, A).</p> <p>In caso di buona risposta alla terapia sistemica, può essere preso in considerazione un <i>intervento chirurgico successivo</i> (LoE IV, C).</p> <p>Vedi anche paragrafi successivi "Pazienti affette da EC chirurgicamente non resecabile" e "Terapie adiuvanti e trattamenti alternativi alla chirurgia".</p>	<p>- <i>Tecnica MIS</i>: trova una controindicazione relativa nella presenza di lesioni metastatiche al di fuori di utero e cervice (linfonodi metastatici esclusi) (LoE III, B)</p> <p>- Nel carcinoma endometriale di stadio III e IV (incluso il carcinosarcoma), deve essere presa in considerazione la rimozione chirurgica del tumore, compresi i linfonodi bulky, <i>quando è possibile una resezione macroscopica completa</i> con un profilo di morbilità e qualità di vita accettabili, dopo una completa stadiazione preoperatoria e discussione da parte di un team multidisciplinare (LoE IV, B).</p> <p>- Devono essere resecati solo i linfonodi bulky. La <i>linfoadenectomia sistematica</i> non è raccomandata (LoE IV, B).</p>
<p>Malattia metastatica</p>	<p>Chirurgia solo se ottimamente citoriducibile (LoE IV)</p> <p>La biopsia del linfonodo sentinella NON è raccomandata.</p> <p>Vedi paragrafi successivi "Pazienti affette da EC chirurgicamente non</p>	<p>- <i>Tecnica MIS</i>: trova una controindicazione relativa nella presenza di lesioni metastatiche al di fuori di utero e cervice (linfonodi metastatici esclusi) (LoE III, B)</p> <p>- Nel carcinoma endometriale di stadio III e IV (incluso il carcinosarcoma), deve essere presa in considerazione la rimozione chirurgica del tumore, compresi i linfonodi bulky, <i>quando è possibile una resezione macroscopica completa</i> con un profilo di morbilità e qualità di vita accettabili, dopo una completa stadiazione preoperatoria e discussione da parte di un team multidisciplinare (LoE IV, B).</p> <p>- Devono essere resecati solo i linfonodi bulky. La</p>

	resecabile” - “Radioterapia” - “Chemioterapia”.	<i>linfoadenectomia sistematica</i> non è raccomandata (LoE IV, B). - Le pazienti con <i>malattia oligometastatica</i> (in genere definite come pazienti con 1-5 metastasi) devono essere prese in considerazione per una terapia locale radicale (LoE IV, B). Le opzioni di trattamento includono (LoE IV, B): - Chirurgia - Radioterapia inclusa la radioterapia stereotassica - Tecniche di ablazione locale Il beneficio aggiuntivo della chemioterapia è incerto (LoE IV, B).
--	---	--

LG: low grade; HG: high grade; M: infiltrazione del miometrio; ECC: carcinoma endometriale endometrioides; EC carcinoma endometriale; SLNB: biopsia del linfonodo sentinella; LR: basso rischio, IR: rischio intermedio, HIR: rischio intermedio-alto; HR alto rischio

Allegato 1F : Situazioni particolari

Pazienti affette da EC early-stage non idonee al trattamento chirurgico dal punto di vista medico

È raro che le pazienti non siano idonee all'intervento chirurgico, ma le comorbidità mediche, che includono l'obesità patologica, possono precludere l'intervento chirurgico a causa di elevati rischi intra e perioperatori. Idealmente, la valutazione di queste donne dovrebbe essere eseguita in un centro con esperienza anestesiológica nella gestione di questi pazienti ad alto rischio.

L'isterectomia vaginale, con annessiectomia bilaterale se possibile, può essere considerata in pazienti non idonee alla terapia chirurgica standard raccomandata (IV, C).

Se la paziente è definitivamente giudicata unfit dal punto di vista chirurgico, possono essere prese in considerazione la radioterapia definitiva a fasci esterni (EBRT), la brachiterapia o la combinazione di entrambe le modalità.

In particolare:

- Deve essere utilizzata la combinazione di EBRT e brachiterapia per tumori di alto grado e/o invasione miometriale profonda (II, B).
- Per i tumori di basso grado, la sola brachiterapia può essere considerata (II, B).

In pazienti non idonee dal punto di vista medico sia alla chirurgia curativa sia alla radioterapia, può essere preso in considerazione un trattamento sistemico (compresa la terapia ormonale) (IV, B).

(ESGO-ESTRO-ESP 2020)

Trattamento fertility-sparing

L'approccio fertility-sparing può essere considerato in pazienti desiderose di prole con diagnosi istologica di iperplasia atipica, neoplasia intraepiteliale o carcinoma endometriale ad istotipo endometriode, grading G1, senza infiltrazione del miometrio. Queste pazienti dovrebbero essere indirizzate a centri specializzati (V, A).

E' consigliabile che il campione istologico, preferibilmente ottenuto per via isteroscopica (III, A) o mediante curettage per la maggior quantità di materiale analizzabile, sia sottoposto a revisione istologica da parte di un patologo esperto in patologia ginecologica per confermare l'istologia e il grading della lesione (V, A).

E' indicata una valutazione mediante RMN per confermare l'assenza di invasione miometriale e l'assenza di adenopatie o coinvolgimento annessiale.

Le pazienti devono essere informate che il trattamento fertility-sparing non è un trattamento standard. Solo le pazienti che desiderano fortemente preservare la fertilità devono essere trattate in modo conservativo. Le pazienti devono essere disposte ad accettare un follow-up intensivo ed essere informate della necessità di una futura isterectomia in caso di fallimento del trattamento e/o dopo la gravidanza (V, A).

Tutti le pazienti devono essere valutate prima e dopo il trattamento di risparmio della fertilità in un centro per la fertilità (IV, C).

Ad oggi, non sono disponibili studi randomizzati controllati mirati a confrontare diversi metodi di trattamento conservativo nelle donne con AH/EIN, carcinoma endometriode presunto stadio IA grado 1. I dati esistenti suggeriscono che le pazienti che hanno ricevuto la resezione isteroscopica endometriale seguita dalla terapia progestinica raggiungono il massimo tasso di remissione completa rispetto agli altri trattamenti fertility sparing (III, B).

La terapia progestinica intrauterina come il sistema intrauterino di rilascio al levonorgestrel (LNG-IUD), combinato con progestinico orale (medrossiprogesterone acetato 400-600 mg/die o megestrolo acetato 160-320 mg/die) e con o senza l'aggiunta dell'agonista del recettore GNRH, ha un tasso di gravidanza soddisfacente e un basso tasso di recidiva e può dunque essere considerata (IV, B). Le pazienti che ricevono solo progestinico orale potrebbero avere maggiori probabilità di recidiva e avere più effetti avversi sistemici.

Tutte le pazienti devono essere valutate prima e dopo il trattamento fertility-sparing in un Centro per la fertilità (IV, C).

Per valutare la risposta, è necessario eseguire la biopsia isteroscopica guidata e l'imaging a 3-4 e 6 mesi.

Se non si ottiene risposta dopo 6 mesi, si raccomanda un trattamento chirurgico standard (IV, B).

In caso di risposta completa dovrebbe essere incoraggiato il concepimento e si

raccomanda una sorveglianza rigorosa ogni 6 mesi con TVUS e visita clinica&ginecologica. Durante tale follow-up, la biopsia isteroscopica endometriale deve essere eseguita solo in caso di sanguinamento uterino anomalo o reperti ecografici atipici (IV, B).

Deve essere preso in considerazione un trattamento ormonale continuo nelle pazienti responsive che desiderano ritardare la gravidanza (LoE IV, B).

Il trattamento fertility-sparing può essere preso in considerazione per le recidive intrauterine solo in casi altamente selezionati sotto stretta sorveglianza (IV, C).

L'isterectomia e la salpingo-ovariectomia bilaterale sono raccomandate dopo la gravidanza a causa dell'alto tasso di recidiva. La conservazione delle ovaie può essere considerata a seconda dell'età e dei fattori di rischio genetico (IV, B).

(ESGO-ESTRO-ESP 2020)

Allegato 1G Trattamenti adiuvanti

CLASSI DI RISCHIO e DESCRIZIONE	TRATTAMENTO ADIUVANTE
<p>Malattia early stage – rischio basso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadio IA, LG, EEC (MMRd e NSMP) e LVSI neg o focale - Stadio I/II , POLE m 	<ul style="list-style-type: none"> -Non è indicato un trattamento adiuvante (IA) -L'omissione di un trattamento adiuvante potrebbe essere considerato (III,A)
<p>Malattia early stage – rischio intermedio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadio IB, LG, EEC (MMRd e NSMP), LVSI neg o focale - Stadio IA, HG, EEC (MMRd e NSMP), LVSI neg o focale - Stadio IA, istotipo speciale (sieroso, cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) senza invasione del miometrio e/o tumori p53 abn <u>senza invasione miometrale</u> e nessuna o focale LVSI 	<p>La BT è raccomandata per ridurre il rischio di recidiva vaginale (I, A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'omissione della BT può essere considerata specialmente nelle pz con età<60 aa (II, C) - Per i tumori senza invasione del miometrio o insorti su polipo con p53 abn il trattamento adiuvante non è generalmente raccomandato (III, C) - In presenza di tumori con invasione del miometrio, con POLE m o p53abn guardare le raccomandazioni rispettivamente per basso rischio e alto rischio
<p>Malattia early stage – rischio alto-intermedio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadio I, EEC (MMRd e NSMP), LVSI + indipendentemente dal G e dall'invasione del miometrio - Stadio IB, EEC (MMRd e NSMP), HG, indipendentemente dallo stato LVSI - Stadio II (MMRd e NSMP) 	<p><i>Se pN0 (dopo staging linfonodale):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La BT può essere raccomandata per ridurre il rischio di recidiva vaginale (II, B) - EBRT è raccomandata per LVSI inequivocabilmente positivo e per stadio II per diminuire la recidiva pelvica (I, B) - La CT può essere considerata, specialmente per HG e/o LVSI inequivocabilmente positivo (II, C) - L'omissione di qualsiasi trattamento adiuvante è un'opzione (IV, C). - Quando la classificazione molecolare è nota, POLE m e p53abn hanno raccomandazioni specifiche (vedere risp.te le raccomandazioni per basso e per alto rischio). <p><i>Se cN0/pNx (in mancanza di staging linfonodale):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - EBRT è raccomandata per LVSI inequivocabilmente positivo o stadio II per diminuire la recidiva pelvica (I, A) - La CT può essere considerata, specialmente per G3 e/o LVSI inequivocabilmente positivo (II, B) - La BT da sola è raccomandata per HG + LVSI negativo e per lo stadio II + G1 + endometrioide EC (II, B) - Quando la classificazione molecolare è nota, POLE m e p53abn hanno raccomandazioni specifiche (vedere risp.te le raccomandazioni per basso e per alto rischio).
<p>Malattia early stage – rischio alto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadio III-IVA (MMRd e NSMP) senza residuo di malattia - Stadio I-IVA (MMRd e NSMP), istotipo speciale, con invasione del miometrio e senza residuo di malattia - Stadio I-IVA (p53abn) con invasione del miometrio e senza residuo di malattia 	<ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda la EBRT + CT concomitante e adiuvante (I, A) o in alternativa chemioterapia e radioterapia sequenziali (I, B). - Il carcinosarcoma deve essere trattato come carcinoma ad alto rischio (non come sarcoma) (IV, B) - La CT da sola può essere un'alternativa (I, B). - Quando la classificazione molecolare è nota, i carcinomi p53abn senza invasione miometriale e POLE m hanno raccomandazioni specifiche (vedi rispettiv.te raccomandazioni per rischio basso e intermedio) (III, C)

Per le rare pazienti con carcinoma endometriale stadio III-IVA e mutazione POLE patogena, non ci sono dati di esito in merito l'omissione del trattamento adiuvante. Si raccomanda la registrazione prospettica di questi casi (IV, C). (*ESGO-ESTRO-ESP 2020*)

Il trattamento chemioterapico adiuvante dev'essere considerato nelle seguenti condizioni:

-neoplasie a rischio intermedio-alto, pN0, alto grado, e/o LVSI presente e sostanziale (II,C)

-neoplasie a rischio intermedio-alto, pNx, cN0, alto grado e/o LVSI presente e sostanziale (II,B).

In questi setting la proposta del trattamento chemioterapico, considerato il livello di evidenza e i dati di letteratura disponibili richiede la valutazione di ogni singolo caso nell'ambito di un gruppo multidisciplinare e la condivisione con la paziente.

Allegato 1H : Trattamento malattia avanzata non operabile o con residuo di malattia

CLASSI DI RISCHIO e DESCRIZIONE	TRATTAMENTO
Malattia avanzata - Stadio III-IV A con residuo di malattia - Stadio IV B - Qualsiasi profilo molecolare	<i>Se non eseguibile chirurgia radicale: valutazione multidisciplinare per</i> - EBRT+BT, o CT neoadiuvante seguita da CH o RT a seconda della risposta (IV, C) - La BT è raccomandata come boost a livello di malattia intrauterina, parametri o vaginale (IV, A) - La CT potrebbe essere considerata dopo radioterapia definitiva (IV, B) <i>Se residuo di malattia a livello linfonodale pelvico e/o para-aortico dopo chirurgia:</i> - Residuo LFN potrebbe essere trattato con EBRT+CT (III, B), o CT da sola (IV, B) - L'EBRT deve essere somministrata ai linfonodi pelvici e para-aortici con un aumento della dose ai linfonodi coinvolti utilizzando un boost integrato o sequenziale (IV, B). <i>Se residuo di malattia a livello pelvico (margini positivi, residuo vaginale, pelvic side wall disease):</i> RT o CT o un trattamento combinato in base alla presentazione di malattia, da valutarsi in sede di discussione multidisciplinare (V, B)

Il carcinoma dell'endometrio istotipo sieroso è positivo nel 30% dei casi a HER2; in queste pazienti l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia trisettimanale con carboplatino e paclitaxel determina un incremento in PFS mediana di 4.6 mesi. GU settembre 2020, Legge 648.

Pazienti affette da EC chirurgicamente non resecabile

Per i tumori *localmente avanzati, chirurgicamente non resecabili, senza evidenza di mts multiple a distanza*, la discussione del team multidisciplinare dovrebbe prendere in considerazione la radioterapia definitiva con EBRT e brachiterapia, o la chemioterapia neoadiuvante prima della resezione chirurgica o della radioterapia definitiva, a seconda della risposta (IV, C).

La brachiterapia guidata dalle immagini è raccomandata per potenziare l'effetto della RT sulla malattia intrauterina, parametricale o vaginale (IV, A).

La chemioterapia deve essere presa in considerazione dopo la radioterapia definitiva (IV, B).

Le pazienti con *malattia oligometastatica* (in genere definite come pazienti con 1-5 metastasi) devono essere prese in considerazione per una terapia locale radicale (IV, B). Le opzioni di trattamento includono (IV, B):

- Chirurgia
- Radioterapia inclusa la radioterapia stereotassica
- Tecniche di ablazione locale

Il beneficio aggiuntivo della chemioterapia è incerto (IV, B).

(ESGO-ESTRO-ESP 2020)

Allegato 1L : Trattamento delle recidive

Le recidive devono essere valutate in base all'estensione attuale di malattia e ai pregressi trattamenti eseguiti e la decisione terapeutica deve tener conto della storia clinica della paziente e del suo PS attuale.

Pazienti naïve alla radioterapia	<ul style="list-style-type: none">- Le pazienti con malattia ricorrente (compresa la recidiva peritoneale e linfonodale) dovrebbero essere prese in considerazione per l'intervento chirurgico solo se si prevede che la completa rimozione della malattia macroscopica può essere ottenuta con morbilità accettabile.- La terapia sistemica e/o radioterapica dovrebbe essere presa in considerazione nel post-operatorio a seconda dell'entità e del tipo di ricaduta e dell'entità della malattia residua (IV, C).- In casi selezionati, la chirurgia palliativa può essere eseguita per alleviare i sintomi (ad es. sanguinamento, fistola, ostruzione intestinale) (IV, B).- Per le recidive locoregionali, la terapia primaria preferita dovrebbe essere EBRT±chemioterapia con brachiterapia (IV, A).- È possibile asportare una recidiva vaginale superficiale facilmente accessibile prima della radioterapia (IV, C).- Per la recidiva della cupola vaginale:<ul style="list-style-type: none">- Si raccomanda la EBRT pelvica+brachiterapia intracavitaria (±interstiziale) guidata da immagini (IV, A).- In caso di tumori superficiali si può considerare la sola brachiterapia intracavitaria (IV, A).- Il trattamento sistemico può essere preso in considerazione prima o dopo la radioterapia (IV, C). Vedi paragrafo "Trattamento sistemico della recidiva".
Pazienti pretrattate con radioterapia con recidiva locoregionale	<ul style="list-style-type: none">- Nei pazienti con una storia di precedente irradiazione, deve essere presa in considerazione la chirurgia radicale, inclusa l'eviscerazione, quando l'intenzione è la resezione completa con margini liberi (IV, B).- Ulteriori opzioni da considerare includono la radioterapia intraoperatoria o altre forme di radioterapia (IV, C).- Se l'intervento chirurgico non è fattibile, le opzioni di re-irradiazione radicale includono la radioterapia corporea stereotassica mirata alla recidiva, impianti semi permanenti o terapia protonica. In casi selezionati, può essere un'opzione una re-irradiazione a volume limitato con EBRT e brachiterapia boost (soprattutto dopo un intervallo lungo dalla prima irradiazione) (IV, C).- Nelle pazienti che hanno avuto solo una precedente brachiterapia, si raccomanda EBRT+brachiterapia boost (IV, C).- Nelle pazienti in cui la re-irradiazione con ERBT non è un'opzione, si raccomanda solo la brachiterapia interstiziale guidata da immagini (IV, C).
Quadro oligometastatico (Lesioni sincrone da 1 a 5)	<p>Trattamento locale radicale:</p> <ul style="list-style-type: none">- chirurgia- radioterapia, includendo anche un trattamento stereotassico (SBRT)- tecniche di ablazione locale <p>L'aggiunta della terapia sistemica è di beneficio incerto (IV, B)</p>
Trattamento sistemico della recidiva	<ul style="list-style-type: none">- La terapia ormonale è la terapia sistemica di prima linea preferita per i pazienti con carcinoma di basso grado senza malattia a rapida progressione (II, A).- Si raccomandano i progestinici (medrossiprogesterone acetato 200 (-300) mg/die e megestrolo acetato 160 mg/die) (III, A).- Opzioni alternative per le terapie ormonali includono inibitori dell'aromatasi, tamoxifene, fulvestrant (III, C).- Il trattamento chemioterapico standard è carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m² ogni 21 giorni per sei cicli (I, A).- Non esiste uno standard di cura per la chemioterapia di seconda linea. La

	<p>doxorubicina e il paclitaxel sono considerati le terapie più attive (IV, C).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nelle pazienti con un lungo intervallo libero da platino, può essere presa in considerazione la reintroduzione del platino (IV, C). - Il dostarlimab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1 è stato approvato AIFA nel cancro endometriale avanzato/ricorrente con dMMR/MSI-H in progressione durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino. - La combinazione lenvatinib-pembrolizuma è approvata AIFA per il trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, che sia andato in progressione durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino nelle pazienti pMMR/MMS - La partecipazione a sperimentazioni cliniche dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti con malattia recidiva (V, B).
--	--

La terapia medica standard di *seconda linea* prevede:

-dostarlimab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1 (6) che ha ottenuto l'approvazione AIFA come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei micro-satelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino (GU n. 216 15/09/2022)

-la combinazione lenvatinib-pembrolizumab (7) per il carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, che sia andato in progressione durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino nelle pazienti pMMR/MMS (GU n. 78 2-4-2022 Legge 648).

Nelle pazienti non eleggibili al trattamento con dostarlimab o con la combinazione lenvatinib-pembrolizumab può essere presa in considerazione una chemioterapia; alcuni chemioterapici come l'ifosfamide, il topotecan, l'oxaliplatino la doxorubicina liposomiale pegilata, il docetaxel ed il paclitaxel settimanale sono stati testati in Studi di fase II con risposte obiettive limitate (10-15%) e di breve durata.

L'ormonoterapia nella malattia avanzata/recidivante presenta un tasso di risposte obiettive del 55%; può essere presa in considerazione in prima istanza (1) (II,A) nelle seguenti condizioni:

-istotipo endometrioide

-basso grading

-neoplasie a lenta evoluzione

-positività ai recettori ormonali per gli estrogeni e per il progesterone (è utile eseguire il dosaggio dei recettori ormonali sulla malattia recidivata)

-la negatività dei recettori ormonali non è una controindicazione alla terapia ormonale, in quanto un beneficio clinico è stato osservato anche in queste pazienti (2,8).

Le molecole raccomandate sono i progestinici (1): medrossiprogesterone acetato 200-300 mg o il megestrolo acetato 160 mg (III, A).

Terapie ormonali alternative prevedono l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi (nel trial PARAGON l'anastrozolo ha riportato un beneficio clinico nel 44% delle pazienti) (2), tamoxifene, fulvestrant (III, C).

Nelle pazienti sottoposte a terapia ormonale, anche se con incidenza diversa a seconda della molecola utilizzata, c'è un aumentato rischio di eventi trombo-embolici. Pertanto nei casi ad alto rischio di trombosi va considerata la profilassi con eparina a basso peso molecolare nel rispetto delle linee guida.