2014

Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta

IMAGING DELLE NEOPLASIE DELL'UTERO

A cura del gruppo di studio Tumori Ginecologici:

Aroasio Emiliano
Ballario Paola
Barbero Maggiorino
Beldì Debora
Bellotti Giovanna Paola
Bombaci Sebastiano
Buosi Roberta
Camanni Marco
Carnino Flavio
Chiappa Andrea
Destefanis Marinella
Di Costanzo Gianna
Enria Raffaella
Ferrero Annamaria
Franchini Loredana
Ghione Nicola
Ghiringhello Bruno
Iskra Liliana
Jura Roberto
Marenco Davide
Martra Francesca
Melano Antonella
Menato Guido
Pontiglio Enrica
Ponzone Riccardo
Prestipino Josephine
Puppo Andrea
Ravarino Nicoletta
Rigault Irene
Tessa Maria
Trifoglio Oria
Scapoli Paola
Sirotovà Zuzana
Urgesi Alessandro
Vendola Nicoletta
Vigone Alessandro
Viora Elsa
Volpi Eugenio Oreste
Zavallone Laura

Coordinatore Prof. Paolo ZOLA

Il documento sull'imaging del carcinoma dell'endometrio è stato suddiviso, come per le altre patologie neoplastiche della pelvi femminile, in quattro parti:

1. screening
2. diagnosi
3. stadiazione
4. follow-up

Di ogni metodica di imaging (ecografia, TC, RM e PET) viene considerato il suo utilizzo in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico delle donne con tumore dell'endometrio.

1. SCREENING

Non vi sono indicazioni all'utilizzo delle tecniche di imaging nello screening del tumore dell'endometrio.

- IEO (sito internet): ***lo screening per il tumore dell'endometrio nelle donne asintomatiche non è raccomandato*** poiché non sono stati osservati reali benefici in termini di riduzione di mortalità. Tuttavia vi sono categorie di donne ad alto rischio di tumore endometriale per le quali esistono raccomandazioni di screening (utilizzatrici di tamoxifene, sindrome di Lynch) basate sui presunti benefici della diagnosi precoce, anche se non esistono studi che dimostrano una riduzione della mortalità associata alla patologia. In caso di donne a rischio elevato sono state proposte per lo screening l'ecografia ginecologica trans-vaginale con la misurazione della rima endometriale ed eventuale campionamento endometriale.
- LG ITT (Istituto Toscano Tumori luglio 2005): ***non esiste al momento alcuna ragione di raccomandare lo screening di popolazione per il carcinoma endometriale con qualsivoglia test di screening.***
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Asymptomatic Endometrial Thickening. 2010.** ***ECO TV non è raccomandata per lo screening del tumore dell'endometrio.*** Donne asintomatiche in terapia con tamoxifene non devono essere sottoposte a ECO TV di routine ***(livello di evidenza IV).***

2. DIAGNOSI

- **L'ecografia transvaginale (TV) è un ottimo strumento per identificare, all'interno del gruppo delle donne sintomatiche, quelle a maggior rischio di essere affette da tumore dell'endometrio.**
- LG AIOM (settembre 2013): ***Donna con perdita vaginale anomala (pre e post menopausa): eseguire ecografia TV per valutare spessore endometriale*** *(Savelli et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008)* (sospetto se > 5 mm in post menopausa, in periodo fertile può variare tra 1 e 14 mm

in funzione della fase del ciclo mestruale) e la eventuale presenza di ispessimenti focali. Aggiunta di color e power Doppler possono essere utilizzati per studiare con accuratezza la perfusione ematica dell'endometrio *(Epstein et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2011).*

- SIGN *(Scottish Intercollegiate Guidelines Network):* Molte prove di efficacia di buona qualità indicano ***che l'ecografia TV è la prima indagine da effettuare, pur non esistendo rigorosi studi di confronto fra le diverse tecniche di indagine per sanguinamento postmestruale (SPM).*** L'ecografia transvaginale valuta affidabilmente spessore e aspetto dell'endometrio, identificando le donne che presentano uno spessore sottile, che hanno bassa probabilità di avere una patologia significativa. Questo gruppo non richiede ulteriori indagini, a meno che i sanguinamenti non si ripetano. In caso invece di ispessimento o di aspetto anomalo (anche in presenza di endometrio sottile) sono necessari ulteriori accertamenti. La metanalisi presa in esame dalla linea guida [2] considera che sia più sensibile la soglia di 3 mm di spessore endometriale: in caso di rischio pre-test di 10%, il rischio post-test sarebbe 0.4%. Uno spessore endometriale pari o inferiore a 3 mm riduce il rischio di cancro endometriale a 0.6-0.8% [1] in caso di SPM in donne in post menopausa che non hanno mai assunto terapia sostitutiva , donne che hanno sospeso la terapia sostitutiva da almeno un anno, donne in terapia sostitutiva continua combinata.
- LG ITT *(Istituto Toscano Tumori luglio 2005):* ***L'ecografia TV permette una valutazione accurata della rima endometriale, e può evidenziare segni sospetti per la presenza di un carcinoma***, quali l'aumento di spessore, la perdita di ecogenicità e la vacuolizzazione dell'endometrio, ovvero la scomparsa o l'interruzione dell'alone periendometriale. Se lo spessore dell'endometrio è inferiore a 4 millimetri, il rischio di lesioni iperplastiche o neoplastiche è molto basso; tuttavia nelle pazienti sintomatiche in postmenopausa l'esame ecografico non può sostituire l'isteroscopia poiché vi è la possibilità che un carcinoma endometriale di Tipo II insorga su un endometrio atrofico.
- Progetto oncologia CNR (prof. Zola et al. maggio 2004): ***la valutazione dello spessore della rima endometriale mediante ecotomografia con sonda endovaginale permette la diagnosi differenziale tra endometrio atrofico ed endometrio iperplastico.*** Lo spessore medio della rima endometriale in età postmenopausale è 1-3 millimetri. Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva in menopausa lo spessore della rima endometriale è circa 5-6 mm. Nelle donne in trattamento con tamoxifene, invece, la valutazione ecografica dello spessore della rima endometriale, pur diffusamente impiegata, è gravata da un alto numero di falsi positivi che ne limitano il valore predittivo.

L'ecografia TV è l'unica metodica di imaging da impiegare nella fase di diagnosi, mentre non c'è, in questa fase, alcun ruolo per le tecniche di imaging "radiologico".

3. STADIAZIONE

ECOGRAFIA (US)

L'ecografia addominale è considerata inutile nella stadiazione del tumore dell'endometrio.

L'ecografia transvaginale (TV) è la prima metodica di prima scelta da impiegare nella stadiazione locale del tumore dell'endometrio per valutare l'infiltrazione miometriale e l'estensione alla cervice.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

La TC è stata usata nella la stadiazione dei tumori dell'endometrio, in particolare nella valutazione dell'infiltrazione miometriale e nella valutazione delle adenopatie. In studi che hanno confrontato la TC con gli US e con la RM nella valutazione dell'infiltrazione miometriale l'accuratezza della TC è risultata essere del 58-61% rispetto al 68-69% degli US e all'88-89% della RM.

Uno studio non ha evidenziato significativa differenza tra la TC multistrato e gli US nella valutazione dell'infiltrazione miometriale profonda.

Nel complesso il valore della TC nella stadiazione del tumore dell'endometrio non è stato valutato in trial clinici prospettici randomizzati.

RISONANZA MAGNETICA (RM)

Una meta-analisi ha dimostrato come la RM con mezzo di contrasto sia significativamente migliore degli US, dalla TC e della RM basale nella valutazione della profondità dell'infiltrazione miometriale da parte del tumore dell'endometrio. E' stata inoltre documentata la superiorità della stadiazione con RM rispetto alla stadiazione clinica: l'accuratezza complessiva è infatti compresa tra l'85% e il 93%.

L'efficacia della RM è migliorata dall'uso del mezzo di contrasto (accuratezza del 55-77% per la valutazione basale rispetto all'85%-91% della valutazione con contrasto). Rispetto alla valutazione delle scansioni T2 pesate l'uso del contrasto riduce infatti sia la sovrastima che la sottostima della profondità dell'infiltrazione miometriale.

L'estensione alla cervice uterina è valutata dalla RM con un'accuratezza che varia dall'86% al 95%.

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI

Il ruolo della FDG PET/TC per quanto riguarda la valutazione delle pazienti con tumore dell'endometrio non è ancora del tutto definito: attualmente non vi sono linee guida che ne indichino l'utilizzo nel percorso diagnostico-terapeutico in questo tipo di pazienti. In fase di STADIAZIONE iniziale, la PET non sembra avere un impatto decisivo sull'approccio terapeutico; inoltre, come emerge da alcuni studi, la PET sembra avere una relativa bassa sensibilità nell'identificazione delle metastasi linfonodali. Sulla base dei recenti criteri dell'American College of Radiology (ACR), per quanto riguarda la stadiazione pre-chirurgica di malattia la PET/TC con FDG potrebbe essere indicata solo in caso di tumori di alto grado, verosimilmente avidi di FDG.

RACCOMANDAZIONI

L'ecografia TV costituisce il primo approccio diagnostico.

Non ci sono attualmente studi prospettici o analisi costo-beneficio sull'impiego delle tecniche di imaging radiologiche nel tumore dell'endometrio. Secondo quanto è desumibile dai dati della letteratura:

Le pazienti con tumore dell'endometrio dovrebbero ricorrere ad RM pelvica con mdc per la stadiazione locale se clinicamente indicato e solo:

1) in caso di difficoltà o di dubbi nella stadiazione clinica e/o con ecografia transvaginale (segnatamente in pazienti con dubbia infiltrazione della cervice o della metà esterna del miometrio).
2) in caso in cui la scelta terapeutica non sia la chirurgia (ad esempio in caso di comorbilità che controindichino l'intervento chirurgico).
3) in caso di tumori molto grandi o in caso di tumori di alto grado.

Nelle pazienti con patologia ad alto rischio di metastasi si consiglia esecuzione anche di esame TC torace e addome con mdc

4. FOLLOW UP

Le tecniche di imaging possono essere utilizzate nel follow-up delle donne con tumore dell'endometrio, sebbene non sia nota l'efficacia clinica.

Non è attuamente indicato l'uso di indagini di imaging routinarie in corso di follow-up di pazienti asintomatiche.

- TOTEM (unico studio in corso randomizzato multicentrico sul follow up)
- Testa et al. (Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2014): a tutt'oggi ***non esiste nessun protocollo validato di follow up in donne trattate per carcinoma dell'endometrio***. Solamente l'esame clinico con vista ginecologica vaginale e rettale ha mostrato una utilità nell'identificazione della recidiva *(Sartori E. et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2010).*
- LG ITT *(Istituto Toscano Tumori luglio 2005):* non c'è nessun accordo in Letteratura sugli esami da eseguire nella sorveglianza delle pazienti con carcinoma endometriale.
- LG AIOM (settembre 2013): il tipo di procedure adottate nel follow up e la frequenza delle loro applicazioni emerse da studio retrospettivo multicentrico italiano (Sartori et el. 2006) sono risultate molto variabili, mettendo in luce due tipologie di monitoraggio: minimalista (solo esame clinico) e intensiva (esame clinico, procedure di imaging e marcatori). Al momento non esisto dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di follow up intensivo abbia un

impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma minimalista. La risposta a questo quesito emergerà dai dati dello studio randomizzato TOTEM.

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI

La PET/TC con FDG appare promettente nella RISTADIAZIONE delle pazienti in cui si sospetti una ripresa di malattia, locale o a distanza: dai pochi studi pubblicati i valori di sensibilità, specificità, accuratezza, VPP e VPN risultano essere elevati, maggiori di quelli che caratterizzano il follow up clinico-strumentale standard. Questo può essere utile per la scelta del corretto approccio terapeutico (curativo vs palliativo). Attualmente il quesito aperto è se una precoce individuazione di recidiva, così come possibile mediante la PET, possa incidere in modo significativo sulla sopravvivenza delle pazienti, per cui risultano necessari nuovi studi prospettici.

RACCOMANDAZIONI

L'ecografia TV è il primo approccio diagnostico in caso di sospetto clinico di recidiva locale (eventuale RM a completamento).

La TC può essere utile nella valutazione di metastasi a distanza (eventualmente TC-PET a completamento).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

1. Jiang Y, Cheng Y, Zhang J. [Comparative study of ultrasonography and pathology of endometrial carcinoma]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 1994; 16(6):448-452.
2. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19(5):766-772.
3. Kochli OR, Bajka M, Schar G, Schmidt D, Haller U. [Measuring the death of invasion of endometrial carcinoma. Preoperative transvaginal ultrasound and correlation with intraoperative and histopathologic findings--a prospective study]. *Ultraschall Med* 1995; 16(1):8-11.
4. Prompeler HJ, Madjar H, du Bois A, et al. Transvaginal sonography of myometrial invasion depth in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(4):343-346.
5. Teefey SA, Stahl JA, Middleton WD, et al. Local staging of endometrial carcinoma: comparison of transvaginal and intraoperative sonography and gross visual inspection. *AJR* 1996; 166(3):547-552.
6. Varpula MJ, Klemi PJ. Staging of uterine endometrial carcinoma with ultra-low field (0.02 T) MRI: a comparative study with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4):641-647.
7. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 1993; 160(3):533-538.

8. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 1993; 161(3):595-599.
9. Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2000; 19(9):639-643.
10. Szantho A, Szabo I, Csapo ZS, Balega J, Demeter A, Papp Z. Assessment of myometrial and cervical invasion of endometrial cancer by transvaginal sonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22(3):209-212.
11. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212(3):711-718.
12. Cunha TM, Felix A, Cabral I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(2):130-136.
13. Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 1987; 162(2):297-305.
14. Ito K, Matsumoto T, Nakada T, Nakanishi T, Fujita N, Yamashita H. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(1):77-86.
15. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004; 231(2):372-378.
16. Saez F, Urresola A, Larena JA, et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(3):460-466.
17. Sironi S, Colombo E, Villa G, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1992; 185(1):207-212.
18. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 186(2):495-501.
19. Takahashi K, Yoshioka M, Kosuge H, et al. [The accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in evaluating the extent of endometrial carcinoma]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1995; 47(7):647-654.
20. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(2):431-434.

21. Belhocine T, De Barsy C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9):1132-1139.

22. Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. Ann Nucl Med 2003; 17(3):197-203.

23. Meanwell CA, Rolfe EB, Blackledge G, et al. Recurrent female pelvic cancer: assessment with transrectal ultrasonography. Radiology 1987;162(1 Pt 1):278–81.

24. Volpi E, Zola P, De Grandis T, et al. Transvaginal sonography in the diagnosis of pelvic malignant recurrence: integration of sonography and needle-guided biopsy. Ultrasound Obstet Gynecol 1994;4:135–8.

25. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, et al. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. Gynecol Oncol 2005;99:696–703.