

2014

*Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta*



# IL TUMORE dell'ENDOMETRIO

*A cura del gruppo di studio Tumori Ginecologici:*

Aroasio Emiliano	Ballario Paola
Barbero Maggiorino	Beldi 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
Ponzzone 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 tumore dell'endometrio rappresenta l'8-10% delle neoplasie femminili nei Paesi industrializzati con circa 288.000 nuovi casi e 74.000 morti per anno.

Negli Stati Uniti, nel 2007 sono stati registrati circa 39.000 nuovi casi, con 7.400 decessi.

In Italia si verificano circa 7.750 nuovi casi ogni anno.

Attualmente è al quarto posto tra i tumori del sesso femminile dopo il carcinoma della mammella, del colon e del polmone.

L'analisi dei dati di prevalenza ha mostrato che circa 91.700 persone viventi in Italia hanno avuto un tumore dell'endometrio nel corso della loro vita; di queste, circa il 30% ha avuto una diagnosi di tumore dell'endometrio negli ultimi 5 anni.

L'analisi dei trend dei tassi di molti Paesi industrializzati ha messo in evidenza come l'incidenza del tumore dell'endometrio sia cresciuta dagli anni '60 fino a raggiungere un picco negli anni '70 per poi stabilizzarsi. Inoltre, l'incremento dei tassi di incidenza età specifici (ASR, Age Standardized Rate) si era verificato soprattutto tra le donne in post-menopausa ed era generalmente più elevato nei Paesi occidentali (ASR: 44/100.000 USA; 23/100.000 Norvegia; 21/100.000 UK) rispetto ai Paesi orientali (ASR: 3/100.000 Bombay) ed africani (ASR: 4/100.000 Nigeria)

In particolare negli USA si è assistito, dopo l'incremento dei tassi di incidenza tra il 1960 ed il 1970, ad un lento declino dell'incidenza dovuto principalmente al cambiamento della terapia sostitutiva in menopausa con soli estrogeni ad estrogeni opportunamente bilanciati con progestinici. È tipico della post-menopausa (<10% in premenopausa), l'incidenza aumenta tra i 50 ed i 70 anni per poi diminuire.

I fattori etiologici del tumore sono rappresentati in primo luogo dall'obesità e tutte le situazioni di iperestrogenismo relativo.

Inoltre, la sindrome di Lynch tipo II si associa all'insorgenza di questa patologia con una probabilità del 40-60%, rappresentando circa il 5% di tutti i tumori dell'endometrio (5). Recentemente, l'insorgenza del tumore dell'endometrio in età giovanile è stata considerata come un evento sentinella della sindrome di Lynch.

### 1. ***Tipi istologici***

Due tipi di tumore dell'endometrio vengono attualmente riconosciuti: endometriode (Type I) e istotipi speciali (Type II).

Il primo tipo, a istologia endometriode, è estrogeno-dipendente, è istologicamente ben e moderatamente differenziati, è diagnosticato in stadi più precoci ed è associato a prognosi migliore. Questo tipo rappresenta circa l'80% dei tumori endometriali e può essere preceduto da iperplasia. Esso viene classificato istologicamente in gradi di differenziazione (G1-3) a seconda del rapporto tra componente solida e componente ghiandolare (<5%->50%).

Caratteristiche del tumore di tipo I sono: l'instabilità dei microsatelliti, mutazione del PTEN, PIK3CA, K-RAS, mutazioni dei geni delle beta-catenine.

Il secondo tipo è rappresentato dai tumori indifferenziati, dal carcinoma sieroso-papillifero e dal tumore a cellule chiare. Insorge in età più avanzata, su endometrio atrofico e presenta prognosi peggiore con andamento più aggressivo. I tumori sieroso-papilliferi rappresentano il prototipo del tipo II e si comportano oltre che assomigliare istologicamente ai tumori dell'ovaio e della salpinge.

Una quota non piccola di tumori presentano caratteristiche ambigue o ibride e richiedono la caratterizzazione immunoistochimica (ER, PR, PTEN, p53, p16) ed eventualmente l'analisi delle mutazioni per una corretta interpretazione dell'istotipo.

### ***Frequenza degli istotipi***

- ✓ Endometrioide 80%
- ✓ Sieroso-papillifero 5-10%
- ✓ Cellule chiare 2-4%
- ✓ Indifferenziato 1%
- ✓ Squamoso 1%
- ✓ Misti: per essere classificati come misti le componenti devono presentarsi con un percentuale > del 10% e vanno classificati e trattati a seconda della componente a maggiore rischio.

### 2. ***Anamnesi***

L'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato, nella grande maggioranza dei casi, da un sanguinamento vaginale anomalo, sia esso una perdita ematica vaginale in menopausa sia un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale normale in età fertile. Assai raramente, infatti, la neoplasia decorre in maniera asintomatica e la diagnosi viene posta in modo accidentale. In considerazione dell'aumentata incidenza del carcinoma endometriale e della minore età di insorgenza, è necessario sottoporre a controllo clinico strumentale tutte le pazienti in età feconda che presentino una metrorragia intermestruale. Dolore e leucorrea sono in genere dovuti a fenomeni necrotico colliquativi, tipici delle fasi più avanzate di malattia. Un interessamento linfonodale importante può determinare edema agli arti inferiori, al pube e alla vagina. Dolori

addominali, pelvici, lombosacrali e glutei, sindromi sub occlusive, dolori ossei e dispnea sono i segni tardivi di diffusione metastatica della malattia.

### 3. **Diagnosi e Stadiazione**

La **stadiazione** è **chirurgica** e quella generalmente accettata è quella FIGO del 2009 (tabella 1). Lo studio pre-chirurgico ha l'obiettivo di fornire indicazioni sulla profondità di invasione del miometrio, sull'estensione verso la cervice, sullo stato linfonodale e sulla presenza di metastasi a distanza. Nei **casi considerati inoperabili**, destinati alla radioterapia esclusiva, questi dati possono essere utilizzati per una **stadiazione clinica**.

L'**ecografia addominale (US)** è considerata inutile nella stadiazione del tumore dell'endometrio. L'**ecografia trans vaginale** ha mostrato alcuni promettenti risultati nella valutazione dell'infiltrazione del miometrio. L'accuratezza della metodica nel valutare l'infiltrazione miometriale varia dal 69 al 93%. Tuttavia negli studi che confrontano direttamente l'ecografia trans vaginale con la Risonanza Magnetica (RM) nella valutazione dell' infiltrazione miometriale, la RM ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica. In aggiunta ci sono insufficienti dati sull'uso della ecografia trans vaginale nella valutazione dell'estensione cervicale, dell'infiltrazione dei parametri o delle adenopatie.

La **tomografia computerizzata (TC)** è stata usata nella stadiazione dei tumori dell'endometrio. in particolare nella valutazione dell'infiltrazione miometriale e 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 e gli US nella valutazione dell'infiltrazione miometriale profonda. Nel complesso il valore della TC nella stadiazione del tumore dell'endometrio non è ancora stato valutato in trial clinici prospettici randomizzati.

La **risonanza magnetica (RM)** è significativamente superiore agli US nella valutazione sia dell'estensione cervicale sia dell'infiltrazione miometriale. Una meta analisi ha dimostrato come la RM con mezzo di contrasto sia significativamente migliore degli US, della 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%.

Il ruolo della **tomografia ad emissione di positroni (PET)** nel tumore dell'endometrio è ancora sotto studio. In particolare la PET è risultata utile nel controllo dopo terapia, per evidenziare eventuali recidive. La FDG-PET ha mostrato infatti in questo ambito una migliore performance diagnostica (sensibilità 100%; specificità 88.2%; accuratezza 93.3%) rispetto alla TC o alla RM (sensibilità 84.6%; specificità 85.7%; accuratezza 85%) o ai markers tumorali (sensibilità 100%; specificità 70.6%; accuratezza 83.3%).

### **Raccomandazioni**

*Poiché la RM con contrasto è la metodica con maggiore accuratezza nella stadiazione del tumore endometriale, dovrebbe essere la modalità di scelta nella pianificazione del trattamento. L'ecografia trans vaginale può essere impiegata per la valutazione dell'infiltrazione del miometrio, anche se con un'accuratezza minore rispetto alla RM. La TC e la RM hanno sostanzialmente la stessa accuratezza diagnostica nella valutazione dell'interessamento linfonodale.*

### **Tabella 1. Stadiazione FIGO 2009**

**Stadio I** Tumore confinato al corpo dell'utero

- A) invasione inferiore a metà dello spessore del miometrio
- B) invasione superiore a metà dello spessore del miometrio

**Stadio II** Tumore confinato all'utero (infiltrazione dello stroma cervicale)

**Stadio III** Estensione locale o regionale del tumore

- A) sierosa del perimetrio o annessi
- B) vagina o parametri
- C) estensione ai linfonodi
  - I estensione ai linfonodi pelvici
  - II estensione ai linfonodi lomboaortici con o senza positività ai linfonodi pelvici

**Stadio IV** Estensione a organi vicini o metastasi a distanza

- A) estensione alla mucosa di vescica o intestino
- B) metastasi a distanza



È dal 1990 che il ruolo della linfadenectomia in questo gruppo di pazienti è oggetto di discussione. Da uno studio randomizzato italiano condotto su 514 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I (venivano esclusi gli stadi IA –IB G1 secondo la stadiazione FIGO 1998 e gli istotipi speciali) è emerso che la linfadenectomia non determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (81.0% vs 81.7% a 5 anni, rispettivamente nel braccio con e senza) e sopravvivenza globale (85.9% vs 90.0% a 5 anni).

Un'ulteriore conferma di questi dati emerge dall'analisi dei risultati dello studio ASTEC, dove la linfadenectomia pelvica, non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e intervallo di tempo libero da malattia.

Il limite di questi studi è che hanno incluso una popolazione in cui il rischio di presentare metastasi linfonodali era troppo basso per poter evidenziare un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza (*percentuale di positività linfonodale pari al 13 e al 9% rispettivamente*). Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo della linfadenectomia nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni autori suggeriscono di considerare una stadiazione chirurgica completa nelle pazienti con rischio intermedio-alto (*stadio IA G3 e IB, FIGO 2009*) per identificare quelle pazienti che richiedono un trattamento adiuvante postoperatorio. (*Livello di evidenza 2++*).

Allo stato attuale, dopo discussione tra esperti si è concluso che:

- a) L'evidenza non raccomanda la linfadenectomia per le pazienti a basso rischio
- b) Le evidenze sono contraddittorie nelle pazienti a rischio intermedio
- c) La stadiazione chirurgica del tumore prevederebbe una linfadenectomia pelvica e lomboaortica nei casi a rischio alto (fino all'ascella renale). L'esecuzione della linfadenectomia lomboaortica deve essere valutata accuratamente nella sua fattibilità nelle pazienti tipiche del tumore dell'endometrio.

Sulla base delle considerazioni espresse sopra si può riassumere la strategia chirurgica nello stadio I come segue:

Il trattamento chirurgico è costituito dall'isterectomia extrafasciale associata ad annessiectomia bilaterale e washing peritoneale per esame citologico. In caso di infiltrazione della metà esterna del miometrio, determinata all'esame istologico intraoperatorio, è indicata l'esecuzione della linfadenectomia pelvica e lomboaortica. La linfadenectomia lomboaortica va eseguita in relazione alle condizioni cliniche della paziente. In caso di linfonodi iliaci comuni positivi con linfonodi lomboaortici sconosciuti, la radioterapia dovrebbe essere estesa alle stazioni lombo-aortiche.

b. **Stadio II**

In questo gruppo di pazienti, l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale (Tipo A o B), nell'annessiectomia bilaterale e nella linfadenectomia pelvica sistematica con o senza linfadenectomia lomboaortica.

Negli stadi II la linfadenectomia è essenziale nel guidare la stadiazione chirurgica e la successiva terapia adiuvante (*Livello di evidenza 2+*)

c. **Stadio III-IV**

Nelle pazienti con malattia diffusa/metastatica, l'approccio chirurgico ha un ruolo palliativo, poiché il trattamento di scelta è quello chemioterapico sistemico con carboplatino e paclitaxel. Alcuni autori suggeriscono di considerare il massimo sforzo chirurgico nelle pazienti con un buon performance status (*Livello di evidenza 3*)

Qualora la chirurgia non sia fattibile a causa di controindicazioni mediche (*5-10% delle pazienti*), accanto al trattamento medico con carboplatino e paclitaxel può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico esterno, con o senza brachiterapia, per il controllo locale di malattia (*Livello di evidenza 4*).

d. **Istotipi speciali**

Il carcinoma sieroso e a cellule chiare richiede una chirurgia di debulking comprendente Isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e paraortica, omentectomia, appendicectomia, biopsie peritoneali multiple (*ESMO 2013*).

**In Sintesi**

- 1) L'isterectomia tipo A è la procedura di elezione e sufficiente in termini di radicalità sul T uterino nella grande maggioranza dei casi di tumore limitata al corpo. Deve essere associata ad annessiectomia bilaterale e a citologico peritoneale. (raccomandazione forte)
- 2) La linfadenectomia ha un valore stadiativo e prognostico, ma non terapeutico. Devono essere valutati i fattori di rischio sul T ed eventualmente le linfadenopatie evidenti radiologicamente. (raccomandazione debole)
- 3) L'isterectomia laparoscopica è utilizzabile in alternativa a quella laparotomica. (raccomandazione forte). In casi selezionati può essere utilizzata la via vaginale (raccomandazione debole).
- 4) Nel secondo stadio l'intervento di elezione è l'isterectomia tipo B con linfadenectomia pelvica associata o meno a linfadenectomia lomboaortica
- 5) Negli stadi avanzati si raccomanda il debulking nelle pazienti operabili.

➤ **Radioterapia esclusiva**

Nelle pazienti non operabili per controindicazioni mediche può essere eseguita la radioterapia esclusiva con sopravvivenze malattia-specifiche a 5 anni nel I stadio dell'ordine del 70-80%.

In tutte le pazienti in stadio clinico I-II N0, indipendentemente dalla profondità di invasione del miometrio e dal grading è indicata la brachiterapia uterina esclusiva con applicatore dedicato (es. Rotte, Norman-Simon etc.); in caso di impiego della metodica HDR è comunque auspicabile l'esecuzione di una sola inserzione dell'applicatore per l'imitare le procedure anestesiolgiche. La riduzione del tempo di trattamento e di immobilizzazione della paziente potrà essere ottenuta con l'esecuzione di 2 trattamenti giornalieri, con un numero complessivo di 3-5 frazioni e dosi per frazione di 6.5-8.5 Gy

La RT pelvica a fasci esterni può trovare indicazione solo in casi selezionati con evidenti adenopatie secondarie; in questo caso la dose totale sarà 45-50 Gy con conseguente riduzione della dose somministrata con brachiterapia.

➤ **Terapia adiuvante**

a. **Basso rischio (stadio IA-IB G1-2; IIA invasione miometriale <50%, G1-2)**

Non richiede alcun trattamento aggiuntivo dopo l'intervento chirurgico, in particolare data l'elevata probabilità di recupero di una ricaduta che nel 70% dei casi si verifica nella vagina, con una probabilità di controllo della malattia a 5 anni di circa il 50-70%(1,2). Uno studio clinico controllato pubblicato nel 2009 da Sorbe, confrontando osservazioni contro BT vaginale in questa categoria di pazienti, conferma che non ci sono differenze significative tra i due gruppi in termini di controllo locale (96,9% osservazione, 98,8% brachiterapia), sopravvivenza globale e tossicità, peraltro moderata in entrambi i gruppi<sup>11</sup>. (Livello di evidenza I++)

b. **Rischio intermedio (IA-B G3; IC G1-2; IIA invasione miometriale > 50%, G1-2)**

In questa popolazione i problemi sono maggiori a causa della eterogeneità della popolazione. Nella letteratura sono stati pubblicati cinque studi clinici controllati sul ruolo della terapia adiuvante per questo gruppo di tumori: uno studio pubblicato nel 1980 da Aalders et al, il PORTEC-1, il trial GOG 99, lo studio di non-inferiorità PORTEC-2, 427 pazienti in classe di rischio intermedio-alto, lo studio di ASTEC-NCIC.

La radioterapia transcutanea (RT) ha dimostrato un impatto significativo sul controllo locale di malattia, ma non una migliore sopravvivenza globale. (Livello di evidenza I++).

La BT vaginale deve essere effettuata rispetto alla radioterapia a fasci esterni nel cancro endometriale in classe di rischio intermedio-alto, grazie a una ridotta tossicità e a una migliore qualità della vita

c. *Rischio elevato (IC G3, II B, III, IV A)*

Una metanalisi recentemente pubblicata sul ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei tumori dell'endometrio ha analizzato 5 studi randomizzati su 2197 pazienti randomizzate dopo intervento chirurgico a ricevere una chemioterapia a base di platino vs nessun trattamento o una radioterapia. La metanalisi ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza globale (HR 0.74, riduzione assoluta del rischio di morte 4%), un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (HR 0.75) e una riduzione assoluta del rischio di sviluppare la prima recidiva a distanza del 5% a favore della chemioterapia. Nella metanalisi la valutazione delle recidive locali è sottopotenziata ma i dati dimostrano un trend di minore efficacia della chemioterapia rispetto alla radioterapia nel controllo locale di malattia (RR 1.28), ma un effetto sinergico quando i due trattamenti vengono somministrati insieme (RR 0.48). (*Livello di evidenza I++*).

In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia dovrebbe essere considerata in associazione con la radioterapia. (*Raccomandazione positiva debole, AIOM 2013*)

Complessivamente l'impiego della radioterapia adiuvante dovrà essere modulato in funzione del precedente trattamento chirurgico; in caso di pregressa linfadenectomia pelvica con referto patologico negativo per metastasi linfonodali, la radioterapia con fasci esterni non verrà impiegata, indipendentemente dal livello di infiltrazione miometriale; i casi a rischio intermedio/alto saranno in questa evenienza sottoposti esclusivamente a brachiterapia vaginale.

In caso di mancanza della stadiazione patologica della malattia linfonodale, l'indicatore surrogato della profondità di invasione miometriale potrà essere impiegato per individuare i casi candidati ad un trattamento con fasci esterni.

Quando si ritenga necessario l'impiego dei fasci esterni, lo standard è al momento il trattamento conformazionale (3D-CRT). L'impiego di tecniche ad intensità modulata (IMRT) è auspicabile per minimizzare la dose all'intestino ed agli organi critici. La guida per immagini, specialmente in questo tipo di tumori, ha permesso una alta conformabilità nell'erogazione di dosi differenti a diversi volumi, vicini tra loro, nonché agli organi a rischio.

La necessità di trattare ampi volumi con presenza di molti organi sani spesso embricati alle sedi tumorali e la necessità di erogare dosi alte per un trattamento efficace hanno trovato nell'intensità modulata sotto guida di immagine un aiuto fondamentale.

Il trattamento **all'intera pelvi** viene erogato con frazioni giornaliere di **1.6-1.8 Gy** e dosi complessive dell'ordine di 45-50 Gy. Dosi e frazionamenti analoghi sono impiegati per i linfonodi lombo aortici quando ne sia richiesta l'irradiazione che potrà essere contemporanea al trattamento pelvico o successiva, in relazione alla tolleranza della paziente.

Lo standard per la brachiterapia vaginale prevede la prescrizione della dose ad una profondità di 5 mm sui 2/3 superiori della vagina. Potranno essere impiegati diversi schemi di frazionamento con

dosi equivalenti (LQED 2 Gy) dell'ordine dei 50 Gy se il trattamento è esclusivo. Le dosi saranno ridotte qualora il trattamento sia eseguito come sovradosaggio dopo Rt con fasci esterni.

d. *Istotipi speciali*

Il carcinoma sieroso e a cellule chiare rispondono meglio agli agenti a base di platino aumentando la PFS e l'OS negli stadi III e IV. Possono essere considerati gli stessi regimi chemioterapici dell'ovaio. (*ESMO 2013*)

5. *Terapia della recidiva e della malattia metastatica*

Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio rappresentano una categoria molto eterogenea di pazienti che spazia dalla recidiva isolata vaginale suscettibile di un trattamento curativo, alla malattia metastatica a distanza che viene solitamente trattata con intento palliativo.

Quando la malattia si presenta sotto forma di recidiva vaginale isolata, nelle pazienti che non hanno ricevuto una precedente trattamento radiante, la radioterapia, sotto forma di brachiterapia vaginale, rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti. Le dosi dovranno essere individualizzate in relazione all'estensione della recidiva.

Nelle pazienti con recidive centro pelviche di maggiore volume o laterali, per le quali sia esclusa l'opzione chirurgica, la radioterapia, pur con minori percentuali di successo, rappresenta comunque la prima scelta; in questi casi è necessario l'impiego della radioterapia con fasci esterni, associata o meno alla brachiterapia vaginale e/o interstiziale con piani terapeutici individualizzati.

Nelle pazienti che hanno già ricevuto una precedente radioterapia, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. Altri approcci chirurgici che variano dalla citoreduzione secondaria alla pelvectomia (in caso di lesioni isolate centrali precedentemente irradiate) possono essere considerati in pazienti ben selezionate e con buon performance status nelle quali può essere perseguito un intento curativo. In queste pazienti l'impiego della radioterapia, per quanto difficile, non può essere escluso a priori e dovrà essere valutato in relazione al trattamento eseguito in precedenza (sola brachiterapia vaginale o trattamento dell'intera pelvi), alla sede ed alle dimensioni della recidiva, ed alle altre opzioni terapeutiche disponibili; l'impiego di tecniche di trattamento complesse come la brachiterapia interstiziale, associata o meno ad irradiazioni dall'esterno con tecniche evolute (IMRT, VMAT, IGRT), può essere risolutivo in alcuni casi.

Quando anche l'impiego della radioterapia sia precluso per il rischio eccessivo di grave tossicità, la chemioterapia o l'ormonoterapia sistemica, rappresentano le sole opzioni palliative perseguibili. (*Livello di evidenza 3*) Il regime di trattamento Carboplatino-Paclitaxel, costituisce l'attuale standard di trattamento di prima linea del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico.

Nel trattamento di seconda linea i farmaci più attivi sono rappresentati da doxorubicina liposomiale pegylata, ifosfamide, oxaliplatino, topotecan, docetaxel (*Raccomandazione positiva forte, AIOM 2013*)

## **BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:**

1. Ferlay J, Shin HR et Al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and MORTALITY Worldwide: IARC CancerBase. Lyon, France: Interanational Agency for Research on Cancer;2010; <http://globocan.iarc.fr>.
2. AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. Epidemiologia e Prevenzione. Anno 34 (5-6) Settembre-Dicembre 2010; <http://www.registri-tumori.it>
3. Cook SL, Weiss NS et Al. Endometrial Cancer. Cancer Epidemiology and Prevention , ed. Schottenfeld D and Fraumeni JF, Jr. 3 rd ed.2006:1027-4.
4. Renehan AG, Tyson M et al. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2008; 371 (9612): 569-78.
5. Crosby EJ, Zwahlen M et al. Body mass index, hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 3119-30.
6. Garg G, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathological subset. Am. J Clin Pathol 2009; 33: 1869-77.
7. Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15: 10-17.
8. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105: 103–104.
9. Rosella Silvestrini. Linee guida Istituto Superiore di Sanità. Endometrio – Terapia Primaria
10. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncology 2009; 373: 125-36
11. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol 2012; 30: 695-700
12. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C et al. Conservative treatment of early endometrial cancer : preliminary results of a pilot study. Gynecol Oncol 2011; 120: 43-6

13. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707-16.
14. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL Study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*; 375 1165-72.

