



12 Maggio 2016

Gruppo di studio tumori ginecologici

Dr.ssa Chiara Macchi

Prof. Paolo Zola

OPEN

ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer

Diagnosis, Treatment and Follow-up

Nicoletta Colombo, Carien Creutzberg,† Frederic Amant,‡ Tjalling Bosse,§ Antonio González-Martín,||
Jonathan Ledermann,¶ Christian Marth,# Remi Nout,** Denis Querleu,†† Mansoor Raza Mirza,‡‡
Cristiana Sessa,§§ and the ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group*

International Journal of Gynecological Cancer • Volume 26, Number 1, January 2016

ESMO: European Society of Medical Oncology

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology

Consensus Conference 11-13 Dicembre 2014 - Milano

SORVEGLIANZA IN DONNE ASINTOMATICHE

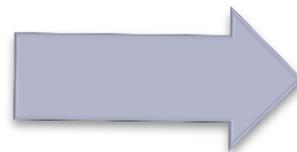
- **Pop. generale:** non raccomandato (II,A)
- **Pop. a rischio aumentato**
 - Obese, PCOS, DM tipo II, infertilità, nulliparità o menopausa tardiva: non raccomandato (III, B)
 - Tumore cellule della granulosa: biopsia endometriale; se neg → non raccomandato (IV;B)
 - Fertility sparing ca ovaio: biopsia endometriale (IV, B)
 - Terapia con Tamoxifene : non raccomandato (III, B)
- **Pop. a rischio (mutazioni o familiarità):**
screening annuale con eco TV, visita e biopsia endometriale ogni anno da 35 aa deve essere proposto (IV,B).
Discutere approccio chirurgico profilattico (IV,B)

GESTIONE INIZIALE

sanguinamento
vaginale
anomalo post-
menopausale o
in età fertile



Ecopelvica TV
positiva o
sospetta



CAS

PRESA IN CARICO



- Scheda di valutazione infermieristica
- Screening valutazione geriatrica
- Servizio di psicologia
- Scheda valutazione patrimonio venoso
- Valutazione rischio anestesiológico

VALUTAZIONE FdR e COMORBIDITA'

- **Sindrome metabolica (RR 1.89)**
 - **Obesità (RR 2.21), ipertensione (RR 1.81), ipertrigliceridemia (RR 1.17)**
- **Diabete mellito tipo II (RR 2.1)**
- **Nulliparità, infertilità (PCOS, con OR 2.79-2.89)**
- **Terapia estrogenica (x10-30 se >5aa), tumori produttori estrogeni**
- **Menarca precoce e menopausa tardiva (x2)**
- **Uso del Tamoxifene (RR 4.0 in post menopausa)**
- **Familiarità e Sindrome di Lynch**

VALUTAZIONE PRE-CHIRURGICA

- Profondità invasione miometriale
- Estensione cervicale
- Stato linfonodale
- Presenza di mts a distanza

GESTIONE INIZIALE



Livello evidenza: V

Grado di raccomandazione: A

- Esame pelvico
- Ecografia TV di II livello:
 - Dimensioni tumore
 - Esclusione patologia ovarica
 - Valutazione infiltrazione miometriale
 - Valutazione coinvolgimento cervicale
- Isteroscopia + biopsia (grado e istotipo)

CA125: NO!

Livello evidenza: IV

Grado di raccomandazione: B

GESTIONE INIZIALE



CAS

- **STADIO CLINICO I, GI-2:** per valutare invasione miometriale
 - ECO TV da operatore esperto e/o
 - RM pelvi e/o
 - Esame intraoperatorio

Livello evidenza: IV

Grado di raccomandazione: A

- **STADI CLINICI AVANZATI:** per valutare l'estensione della lesione e le mts
 - TC torace + addome con mdc o PET/TC
 - RM pelvi (se TC e PET dubbi)

Livello evidenza: IV

Grado di raccomandazione: C

STADIAZIONE

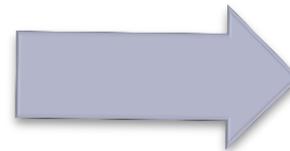
FIGO 2009

Stadio I		Tumore limitato al corpo dell'utero
	IA	Nessuna infiltrazione o < 1/2 del miometrio
	IB	Infiltrazione > 1/2 del miometrio
Stadio II		Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero
Stadio III		Estensione locale o regionale
	IIIA	Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie
	IIIB	Estensione alla vagina o ai parametri
	IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
		IIIC1 Linfonodi pelvici positivi
		IIIC2 Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
Stadio IV		Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza
	IVA	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
	IVB	Metastasi a distanza

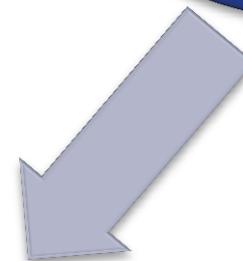
**sanguinamento
vaginale
anomalo post-
menopausale o
in età fertile**

+

**Ecopelvica TV
positiva o
sospetta**

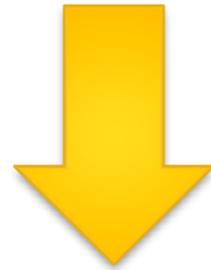


CAS



GIC

**DISCUSSIONE
MULTIDISCIPLINARE
PRE**



TRATTAMENTO

Candidabile a chirurgia di citoriduzione?

- **SI → INTERVENTO**
- **NO (IVA e IVB) → TERAPIA MULTIMODALE**

Candidabile a chirurgia di citoriduzione?

- **SI → INTERVENTO**



L'estensione della chirurgia deve essere modulata sulla base delle condizioni cliniche e delle comorbidità della paziente!

(V;A)

e...

...DEFINIZIONE GRUPPI di RISCHIO



Basso	Stadio I, endometrioides, G1-G2, invasione miometrio < 50%, LVSI negativo
Intermedio	Stadio I, endometrioides, G1-G2, invasione miometrio > 50%, LVSI negativo
Intermedio-alto	<ul style="list-style-type: none">- Stadio I, endometrioides, G3, invasione miometrio < 50% , indipendentemente da LVSI- Stadio I, endometrioides, G1-2, LVSI positiva, indipendentemente dall' invasione miometrio
Alto	<ul style="list-style-type: none">- stadio I, endometrioides, G3, invasione miometrio \geq 50%, indipendentemente da LVSI- stadio II- stadio III endometrioides, senza malattia residua- istotipi speciali
Avanzato	Stadio III con malattia residua e stadio IVA
Metastatico	Stadio IVB

STADIO I

GIC

CHIRURGIA:

IV
A

Isterectomia totale extrafasciale (senza colpectomia) + annessiectomia bilaterale *

- Lps raccomandata in basso e intermedio rischio **I; A**
- Isterectomia vaginale + annessiectomia bilaterale considerata in pz a rischio chirurgico e in caso di basso rischio **IV; C**
- Citologia non è mandatoria per lo staging **IV; A**

IV
B

**Preservazione delle ovaie se < 45 anni, G1, invasione miometrio <50% e assenza di malattia extrauterina. Non raccomandata se storia familiare positiva. Raccomandata la salpingectomia!*

IV; B

**RISCHIO
ALTO**

**RISCHIO
INTERMEDIO o
INTERMEDIO-
ALTO**

SOLO ruolo nella stadiazione

II; C

LINFADENECTOMIA: rimozione di linfonodi pelvici e para-aortici fino al livello delle vene renali.

LINFONODO SENTINELLA (SLND)

- Potrebbe essere un buon compromesso tra non asportare (lasciando linfonodi positivi nella paziente) e linfadenectomia totale (sovratrattamento)
- Possibilità di diagnosi delle micromets in pazienti a basso rischio

Ruolo ancora sperimentale, ma molti studi sostengono
la sua fattibilità
(IV, D)

CHIRURGIA:

Isterectomia semplice + annessiectomia bilaterale
(isterectomia radicale tipo A o B raccomandata solo per
IV; B ottenere margini liberi)

- LPS o Isterectomia vaginale possono essere raccomandate **IV; C**
- Washing raccomandato

LINFADENECTOMIA: rimozione di linfonodi pelvici e
para-aortici fino al livello delle vene renali.

IV; B

CHIRURGIA:

**Isterectomia radicale + annessiectomia bilaterale
(chirurgia citoriduttiva):
solo se prevedo che la chirurgia risulti efficace**

IV; A

- LPS o Isterectomia vaginale possono essere raccomandate
- Washing raccomandato

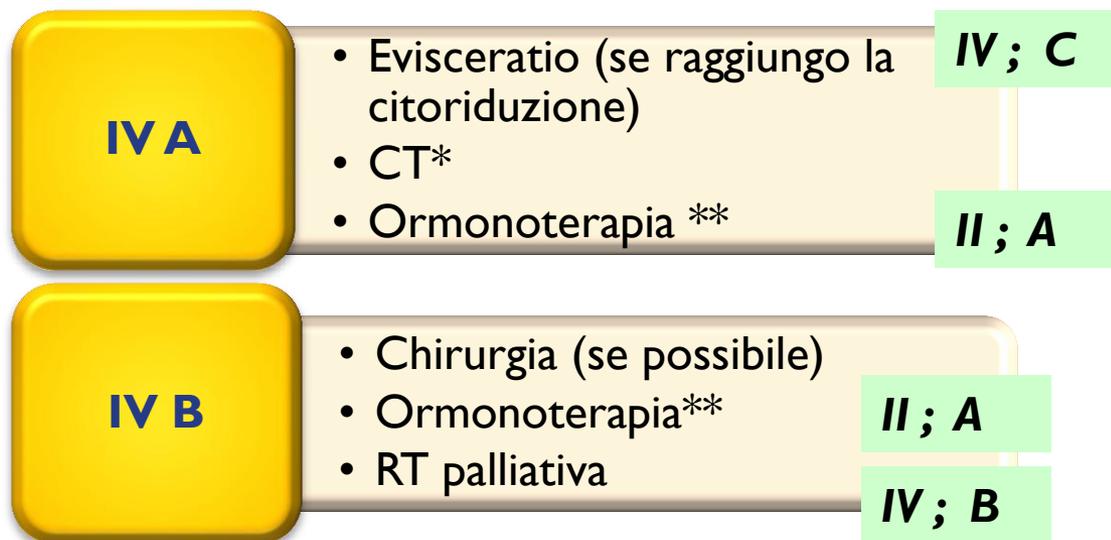
IV; C

LINFADENECTOMIA: rimozione di linfonodi pelvici e
para-aortici fino al livello delle vene renali.

IV; B

Candidabile a chirurgia di citoriduzione?

- **SI → INTERVENTO**
- **NO (IVA e IVB) → TERAPIA MULTIMODALE (se prevedo che la chirurgia non risulti efficace)** IV; B



Ch. Palliativa

IV ; C

* Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/mq per 6 cicli in I linea **(I;A)**

Effetto maggiore se G1-G2 endometrioidi **(IV;B) con recettori ormonali positivi **(III;B)**
Progestinici (MPA 200 mg o MA 160 mg) **(III;A)**

NEI TUMORI NON ENDOMETRIODI

- **STADIO I:** isterectomia + annessiectomia bilaterale + linfadenectomia **IV; B**
- **STADIO II:** isterectomia radicale non raccomandata
- **STADIO III-IV:** citoriduzione
 - *Fertility sparing:* **NON** raccomandata!
 - *Omentectomy:* sempre raccomandata nei tumori di istotipo sieroso **IV; C**

**DISCUSSIONE
MULTIDISCIPLINARE
POST**



FOLLOW-UP



**TERAPIA
ADIUVANTE**

DEFINIZIONE GRUPPI di RISCHIO

Basso	Stadio I, endometriode, G1-G2, invasione miometrio < 50%, LVSI negativo
Intermedio	Stadio I, endometriode, G1-G2, invasione miometrio > 50%, LVSI negativo
Intermedio-alto	<ul style="list-style-type: none">- Stadio I, endometriode, G3, invasione miometrio < 50% , indipendentemente da LVSI- Stadio I, endometriode, G1-2, LVSI positiva, indipendentemente dall' invasione miometrio
Alto	<ul style="list-style-type: none">- stadio I, endometriode, G3, invasione miometrio \geq 50%, indipendentemente da LVSI- stadio II- stadio III endometriode, senza malattia residua- istotipi speciali
Avanzato	Stadio III con malattia residua e stadio IVA
Metastatico	Stadio IVB

STADIO I



STADIO I

TERAPIA ADIUVANTE



RISCHIO INTERMEDIO

- BRT (riduce recidive vaginali) **I ; B**
- NO terapia (opzionale in pz < 60 anni) **II ; C**

RISCHIO INTERMEDIO-ALTO

- **Se linfonodi negativi** **III ; B**
 - BRT (riduce recidive vaginali)
 - NO terapia (opzione) **III ; C**
- **Se staging linfonodale non eseguito** **III ; B**
 - LVSI positivo → EBRT (riduce recidive pelviche)
 - LVSI negativo e G3 → BRT (riduce recidive vaginali) **III ; B**
- CT: beneficio incerto **III ; C**

ALTO RISCHIO

- **Se linfonodi negativi** **I ; B**
 - EBRT (per ridurre recidive locoregionali)
 - BRT (alternativa per ridurre le recidive vaginali) **III ; B**
 - CT: in studio **II ; C**
- **Se staging linfonodale non eseguito** **III ; B**
 - EBRT (riduce recidive pelviche)
 - EBRT + CT (maggiori evidenze) **II ; B**



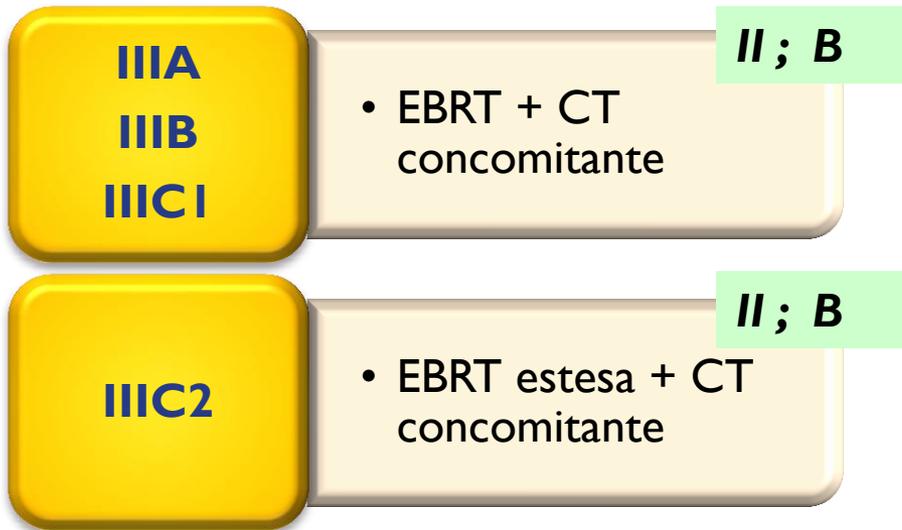
ALTO RISCHIO

- **Se linfonodi negativi**
 - G1-2, LVSI neg → BRT (controllo locale) **III ; B**
 - G3 o LVSI pos → EBRT + boost BRT (opzione) **III ; B**
 - CT (in studio) **III ; C**
- **Se staging linfonodale non eseguito**
 - EBRT + boost BRT **III ; B**
 - G3 o LVSI positivo → CT sequenziale **III ; B**

CT: Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/mq per 6 cicli in I linea (I;A)

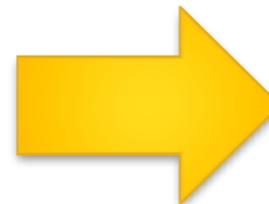
STADIO III-

IV



TERAPIA ADIUVANTE

*CT: Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel
175 mg/mq per 6 cicli in I linea
(I;A)*



FU
o
PALLIAZIONE

NEI TUMORI NON ENDOMETRIODI

SIEROSO E CELL CHIARE

- CT **III ; B**
- STADIO IA, LVSI neg: BRT
- STADIO \geq IB: EBRT + CT

IV ; C

III ; C

CARCINOSARCOMA E INDIFFERENZIATO

- CT **II ; B**
- EBRT (considerata)

III ; C

CT: Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/mq per 6 cicli in I linea (I;A)

FOLLOW-UP

GIC

TRIAL CLINICI



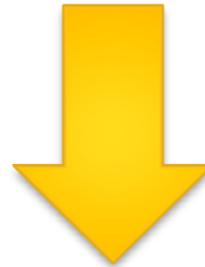
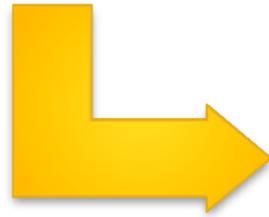
TOTEM

www.epiclin.it

**Controllo clinico ogni 4
mesi per 2 anni, poi
semestrale per 3 anni**

Se esclusione da trial

RECIDIVA



**DISCUSSIONE
MULTIDISCIPLINARE**

CENTROPELVICA

GIC

PRECEDENTEMENTE IRRADIATA

- Evisceratio, se raggiungo margini liberi **IV; C**
- RT in pz selezionati e con tecniche spec. **V; C**

NON PRECEDENTEMENTE IRRADIATA

RT **III; A**

VAGINALE

- RT **III; A**
- RT + CT se fdr per recidive sistemiche **IV; C**
- Evisceratio se isolata **IV; C**

MTSA DISTANZA

IV; A
CT o RT palliativa o ormonoterapia
o chirurgia palliativa **V; C**

PROSPETTIVE FUTURE

- PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway
- PTEN
- RAS-MAPK
- Angiogenesi (FGFR2 e VEGF/VEGFR)
- ER/PgR
- HRD/MSI

**Alterati nel ca endometriale!
La loro rilevanza dovrebbe essere
studiata in trial clinici con agenti target**

III ; B

Farmaci target sul PI3K/mTOR pathway e sull'angiogenesi hanno mostrato una modesta attività (studi fase I e II), ma nessuno è stato ancora approvato per l'uso clinico (III;A)



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**

Dr.ssa Chiara Macchi

Prof. Paolo Zola