

**A cura del COMU**  
**Collegio degli Oncologi Medici Italiani**  
**Presidente Massimo Aglietta**

**Manuale di**

# **ONCOLOGIA MEDICA**



**EDIZIONI MINERVA MEDICA**



# **Autori**

## **VINCENZO ADAMO**

*Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva, Gaetano Barresi, Università degli Studi di Messina*

## **MASSIMO AGLIETTA**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino; Istituto di Candiolo FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

## **GIUSEPPE ALTAVILLA**

*Dipartimento di Patologia Umana, Oncologia Medica, Università degli Studi di Messina*

## **ALESSIO AMATU**

*Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; Dipartimento di Oncologia e Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano*

## **VITO AMOROSO**

*Oncologia Medica, ASST Spedali Civili di Brescia*

## **KALLIOPI ANDRIKOU**

*Dipartimento ad attività integrata (Oncologia ed Ematologia), Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; AOU di Modena*

## **ANDREA ARDIZZONI**

*Unità di Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna*

## **CARLO A. BARONE**

*UOC di Oncologia Medica; Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del S. Cuore, Roma*

## **VIVIANA BAZAN**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo*

## **ROSSANA BERARDI**

*Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*

## **ALFREDO BERRUTI**

*Oncologia Medica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia*

## **GUIDO BIASCO**

*Oncologia Medica, Università degli Studi di Bologna*

## **PAOLO BIRONZO**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi-Orbassano (TO)*

## **FRANCESCO BOCCARDO**

*UOC Clinica di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico San Martino; Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università degli Studi di Genova, Genova*

## **EMILIO BRIA**

*UOC Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

## **VALENTINA CALÒ**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo*

## **ENRICA CAPELLETTI**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi-Orbassano (TO)*

## **PAOLO G. CASALI**

*SCDU Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori; Dipartimento di Oncologia Medica, Università degli Studi di Milano*



**STEFANO CASCINU**

*Dipartimento ad attività integrata (Oncologia ed Ematologia), Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; AOU di Modena*

**FORTUNATO CIARDIELLO**

*Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

**PIERFRANCO CONTE**

*Università degli Studi di Padova*

**CHIARA CREMOLINI**

*UO Oncologia Medica 2 Universitaria, AOU Pisana; Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa*

**GIUSEPPE CURIGLIANO**

*Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano; Istituto Europeo di Oncologia*

**FILIPPO DE BRAUD**

*Dipartimento di Oncologia Medica, Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Oncologia Medica e Ematologia, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milano*

**DELIA DE LISI**

*Oncologia medica, Università Campus Bio-medico, Roma*

**MARIA GRAZIA DE MARINIS**

*Unità di Ricerca in Scienze Infermieristiche, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**SABINO DE PLACIDO**

*Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

**MICHELE DE TURSI**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Orali, Mediche e Biotecnologiche, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara*

**ANNA MARIA DI GIACOMO**

*UO Immunoterapia Oncologica, Centro di Immuno-Oncologia, AOUniversitaria Senese*

**MASSIMO DI MAIO**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino; Oncologia Medica, AO Ordine Mauriziano, Torino*

**MARIA VITTORIA DIECI**

*Università degli Studi di Padova*

**ALFREDO FALCONE**

*UO Oncologia Medica 2 Universitaria, AOU Pisana; Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa*

**DANIELE FANALE**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo*

**CORRADO FICORELLA**

*Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università degli Studi dell'Aquila*

**TINDARA FRANCHINA**

*Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva, Gaetano Barresi, Università degli Studi di Messina*

**EDOARDO FRANCINI**

*UOC Clinica di Oncologia Medica, Ospedale Misericordia, Grosseto; "Sapienza" Università di Roma*

**GUIDO FRANCINI**

*UOC Clinica di Oncologia Medica, Università degli Studi di Siena, Siena*

**FABIO GELSOMINO**

*Dipartimento ad attività integrata (Oncologia ed Ematologia), Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; AOU di Modena*

**MARIO GIULIANO**

*Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

**ANTONINO GRASSADONIA**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Orali, Mediche e Biotecnologiche, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara*

**GIOVANNI ENRICO GRIGNANI**

*Oncologia Medica, Istituto di Candiolo FPO-IRCCS Candiolo (TO)*

**GAIA GRIGUOLO**

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova*

**VALENTINA GUARNERI**

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova UO Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova*

**VALENTINA GUARNERI**

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova UO Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova*

**LORENA INCORVAIA**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo*

**VALERIA INTERNÒ**

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro*

**MICHELE IULIANI**

*Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**FRANCESCO LEONE**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino; Istituto di Candiolo FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*



**LISA LICITRA**

*Direttore SC Oncologia medica 3 – “Tumori Testa-Collo”, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; Professore Associato di Oncologia Medica, Università degli Studi di Milano*

**MICHELE MAIO**

*UO Immunoterapia Oncologica, Centro di Immuno-Oncologia, AOUniversitaria Senese*

**LUCIA MANGONE**

*Registro Tumori provincia di Reggio Emilia, Unità di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia*

**PAOLO MARCHETTI**

*Dipartimento di Oncologia Medica, Università Sapienza di Roma; AOU Sant'Andrea, Roma*

**ERIKA MARTINELLI**

*Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”*

**GIANLUCA MASI**

*UO Oncologia Medica 2 Universitaria, AOU Pisana; Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa*

**DAVIDE MELISI**

*Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona*

**ENRICO MINI**

*Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze*

**SANTA MONTERISI**

*UO Immunoterapia Oncologica, Centro di Immuno-Oncologia, AOUniversitaria Senese; Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena*

**ALESSIO G. MORGANTI**

*Centro di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna*

**FRANCESCA MORGESE**

*Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*

**MARGHERITA NANNINI**

*Unità di Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale - DIMES, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna*

**CLARA NATOLI**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Orali, Mediche e Biotecnologiche, Università degli Studi “G. D'Annunzio”, Chieti-Pescara*

**STEFANIA NOBILI**

*Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze*

**SILVIA NOVELLO**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi-Orbassano (TO)*

**CARMELA OSTUNI**

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro*

**MARIA ABBONDANZA PANTALEO**

*Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi di Bologna*

**FRANCESCO PANTANO**

*Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**ALESSIA PELLERINO**

*UO Neuro-Oncologia Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

**MICHELA PIREDDA**

*Unità di Ricerca in Scienze Infermieristiche, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**CAMILLO PORTA**

*Università degli Studi di Pavia*

**GIAMPIERO PORZIO**

*Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università degli Studi dell'Aquila*

**MARIA LUCIA REALE**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi-Orbassano (TO)*

**CARLO RESTEGHINI**

*SC Oncologia medica 3 – “Tumori Testa-Collo”, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

**GIULIA RIBELLI**

*Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**ALBERTO RICCARDI**

*Università degli Studi di Pavia*

**GIUSEPPINA RICCIARDI**

*UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina*

**LORENZA RIMASSA**

*UO Oncologia Medica e Ematologia, Humanitas Cancer Center, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano (MI)*

**MARGHERITA RIMINI**

*Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

**SILVIA RINALDI**

*Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*



**ELISA ROCA**

*Oncologia Medica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia*

**ROBERTA RUDA**

*UO Neuro-Oncologia Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

**ANTONIO RUSSO**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo*

**MASSIMILIANO SALATI**

*Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

**MARIACARMELA SANTARPIA**

*Dipartimento di Patologia Umana, Oncologia Medica, Università degli Studi di Messina*

**DANIELE SANTINI**

*Oncologia medica, Università Campus Bio-medico, Roma*

**ARMANDO SANTORO**

*UO Oncologia Medica e Ematologia, Humanitas Cancer Center, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS; Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Rozzano (MI)*

**ANDREA SARTORE BIANCHI**

*Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; Dipartimento di Oncologia e Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano*

**GIORGIO VITTORIO SCAGLIOTTI**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AOU San Luigi-Orbassano (TO)*

**MARIO SCARTOZZI**

*SC Oncologia Medica, AOU Cagliari; Presidio Policlinico Universitario "Duilio Casula", Monserrato (CA)*

**SALVATORE SIENA**

*Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; Dipartimento di Oncologia e Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano*

**FRANCO SILVESTRIS**

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari Aldo Moro*

**SONIA SIMONETTI**

*Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**RICCARDO SOFFIETTI**

*UO Neuro-Oncologia Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

**ANDREA SPALLANZANI**

*Dipartimento ad attività integrata (Oncologia ed Ematologia), Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; AOU di Modena*

**VALERIA STATI**

*Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma*

**MARCO STELLATO**

*Oncologia medica, Università Campus Bio-medico, Roma*

**PIEROSANDRO TAGLIAFERRI**

*Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro*

**PIERFRANCESCO TASSONE**

*Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro*

**NICOLA TINARI**

*Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Orali, Mediche e Biotecnologiche, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara*

**SILVERIO TOMAO**

*Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma*

**GIUSEPPE TONINI**

*Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**MARIANGELA TORNIAI**

*Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*

**GIAMPAOLO TORTORA**

*Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona*

**TERESA TROIANI**

*Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

**GIORGIO VALABREGA**

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino; Istituto di Candiolo FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

**LUCILLA VERNA**

*Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università degli Studi dell'Aquila*

**MONICA VERRICO**

*Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Sapienza Università di Roma*

**FLAVIA VICINANZA**

*Servizio di Psicologia Clinica, Università Campus Bio-Medico, Roma*

**BRUNO VINCENZI**

*Oncologia medica, Università Campus Bio-medico, Roma*

**ELISA ZANARDI**

*UOC Clinica di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico San Martino; Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università degli Studi di Genova, Genova*

**PINA ZIRANU**

*SC Oncologia Medica, AOU Cagliari; Presidio Policlinico Universitario "Duilio Casula", Monserrato (CA)*



# Indice

## SEZIONE I

1	Epidemiologia delle neoplasie .....	3
	<i>L. Mangone</i>	
2	Il concetto di eredo-familiarità dei tumori .....	17
	<i>D. Fanale, V. Calò, L. Incorvaia, V. Bazan, A. Russo</i>	
3	Approccio diagnostico-clinico al paziente oncologico .....	32
	<i>M. Di Maio, E. Bria</i>	
4	Biomarcatori circolanti e biopsia liquida .....	43
	<i>V. Guarneri, G. Griguolo</i>	
5	Approccio terapeutico al paziente oncologico .....	52
	<i>P. Marchetti</i>	
6	Tipologie di studi clinici ed etica della sperimentazione clinica .....	60
	<i>M. Di Maio, F. Leone</i>	
7	Aspetti "collaterali" al trattamento .....	70
	<i>M.G. De Marinis, M. Piredda, F. Vicinanza</i>	
8	Strategia terapeutica: verso una terapia personalizzata .....	77
	<i>F. de Braud, V. Guarneri, G. Curigliano</i>	
9	Principali effetti collaterali delle terapie mediche .....	94
	<i>G. Altavilla, E. Mini, S. Nobili, C. Ostuni, M. Santarpià, F. Silvestris</i>	
10	Terapie di supporto nel paziente oncologico .....	109
	<i>N. Tinari, A. Grassadonia, C. Naroli, L. Verna, M. De Tursi, C. Ficorella, G. Porzio</i>	

## SEZIONE II

11	Neoplasie polmonari .....	121
	<i>M.L. Reale, E. Capelletto, S. Novello, G.V. Scagliotti</i>	
12	Mesotelioma .....	139
	<i>P. Bironzo, S. Novello, G.V. Scagliotti</i>	
13	Neoplasie della testa e del collo .....	147
	<i>C. Resteghini, L. Licitra</i>	
14	Neoplasie dell'esofago .....	162
	<i>M. Scartozzi, P. Ziranu, C.A. Barone</i>	
15	Neoplasie dello stomaco .....	170
	<i>S. Cascinu, M. Rimini, K. Andrikou, M. Salati, A. Spallanzani, F. Gelsomino</i>	



<b>16</b>	Carcinoma del pancreas .....	183
	<i>G. Tortora, D. Melisi</i>	
<b>17</b>	Epatocarcinoma .....	191
	<i>L. Rimassa, A. Santoro</i>	
<b>18</b>	Neoplasie biliari .....	203
	<i>G. Tonini, M. Iuliani, G. Ribelli, S. Simonetti, F. Pantano</i>	
<b>19</b>	Neoplasie intestinali: carcinomi del colon e del retto .....	209
	<i>C. Cremolini, A. Sartore Bianchi, E. Martinelli, T. Troiani, A. Amatu, G. Masi, F. Ciardiello, S. Siena, A. Falcone</i>	
<b>20</b>	Tumore della vescica e neoplasie del rene .....	227
	Tumore della vescica .....	227
	<i>D. Santini, D. De Lisi</i>	
	Neoplasie del rene .....	233
	<i>C. Porta, A. Riccardi</i>	
<b>21</b>	Tumori del testicolo .....	239
	<i>B. Vincenzi, M. Stellato</i>	
<b>22</b>	Neoplasie prostatiche .....	246
	<i>F. Boccardo, E. Francini, G. Francini, E. Zanardi</i>	
<b>23</b>	Neoplasie mammarie .....	265
	<i>S. De Placido, M. Giuliano, M.V. Dieci, P. Conte</i>	
<b>24</b>	Neoplasie ovariche .....	294
	<i>P. Tagliaferri, P. Tassone, G. Valabrega</i>	
<b>25</b>	Neoplasie dell'utero .....	303
	<i>V. Adamo, S. Tomao</i>	
	Carcinoma della cervice uterina .....	303
	<i>T. Franchina, G. Ricciardi</i>	
	Carcinoma dell'endometrio .....	309
	<i>V. Stati, M. Verrico</i>	
<b>26</b>	Melanomi e tumori cutanei .....	322
	<i>M. Maio, S. Monterisi, A.M. Di Giacomo</i>	
<b>27</b>	Sarcomi .....	345
	<i>P. Casali, M. Aglietta, G.E. Grignani, M.A. Pantaleo</i>	
<b>28</b>	Tumori neuroendocrini .....	357
	<i>V. Amoroso, E. Roca, A. Berruti</i>	
<b>29</b>	Neoplasie cerebrali .....	364
	<i>A. Pellerino, R. Rudà, R. Soffietti</i>	
<b>30</b>	Emergenze metaboliche .....	375
	<i>R. Berardi, F. Morgese, S. Rinaldi, M. Torniai</i>	
<b>31</b>	Epidemiologia e caratteristiche delle metastasi ossee .....	383
	<i>D. Santini, F. Pantano, M. Iuliani, G. Ribelli, S. Simonetti, G. Tonini</i>	
<b>32</b>	Metastasi cerebrali e meningosi .....	388
	<i>A. Ardizzoni, M. Nannini, A.G. Morganti</i>	
<b>33</b>	Sindromi paraneoplastiche .....	393
	<i>F. Silvestris, C. Ostuni, V. Internò</i>	
<b>34</b>	La terapia palliativa e i concetti di fine vita .....	403
	<i>G. Biasco, G. Tonini</i>	



# Carcinoma dell'endometrio

V. Stati, M. Verrico

## EREDITARIETÀ E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta il tumore più frequente del corpo dell'utero e si colloca in termini di incidenza al sesto posto nel mondo tra le neoplasie della popolazione femminile. In Italia costituisce circa il 5-6% di tutti i tumori femminili. Mentre nei paesi industrializzati è la prima causa di tumore a carico dell'apparato genitale femminile e la quarta neoplasia in termini di incidenza. Pertanto questa differenza sostanziale fa supporre che condizioni ambientali, socio-economiche e dietetiche possano determinare un aumento significativo del rischio di sviluppare neoplasie dell'endometrio. Diversi fattori specifici possono essere implicati nell'insorgenza delle neoplasie uterine. In particolare, l'attività estrogenica non controbilanciata dall'azione del progesterone sembra essere la principale causa di una stimolazione cronica impropria dell'endometrio. Condizioni cliniche endocrine predisponenti alla disregolazione ormonale possono essere la nulliparità, soprattutto se associata ad infertilità, una storia di iperestrogenismo (policistosi ovarica, terapia estrogenica) un menarca precoce ed una menopausa tardiva. Si riscontrano, inoltre, fattori di rischio ambientali ed eredo-familiari. Infatti, molti studi epidemiologici hanno dimostrato come l'obesità ed una dieta ricca di grassi animali rappresentino fattori di rischio per svariate neoplasie, tra cui il carcinoma dell'endometrio. Pazienti obese con BMI >30 hanno un aumento del rischio di 5 volte superiore rispetto a donne con BMI nella norma. Un'ipotesi sui meccanismi con i quali l'obesità promuova l'oncogenesi presuppone che ci sia un'aumentata attività di conversione periferica degli androgeni ad estrogeni ad opera delle aromatasi, tale da determinare una condizione di iperestrogenismo, non bilanciata in fase post-menopausale dall'attività del progesterone. Inoltre, l'iperinsulinemia cronica sembra in grado di promuovere la genesi tumorale nei tessuti estrogeno-sensibili riducendo la concentrazione di *sex-hormone-binding globulin* (SHBG) nel sangue ed aumentando la biodisponibilità di estrogeni. Inoltre ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari ed epatopatie croniche sono comuni nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio. Altra causa di tumore dell'endometrio è stata imputata all'uso delle terapie estrogeniche. Tuttavia, se inizialmente era stato evidenziato come la terapia estrogenica senza

l'aggiunta di progestinici determinasse un aumentato rischio di tumore dell'endometrio, al contrario è ormai condivisa la teoria che l'uso di preparati estrogenici o di terapie sostitutive per il trattamento dei sintomi legati alla menopausa, controbilanciata dall'azione del progesterone, sembrerebbe esercitare un effetto protettivo che è direttamente proporzionale alla durata della terapia e che persiste nel tempo anche dopo la sospensione. In donne con pregressa neoplasia mammaria, trattate con ormonoterapia adiuvante con tamoxifene, agonista parziale degli estrogeni, si è riscontrato un aumento del rischio di neoplasie uterine di 3-7 volte. Ciò è associato all'effetto estrogenico e proliferativo che tale farmaco ha sull'endometrio. Esiste inoltre una predisposizione genetica e l'associazione più frequente si riscontra con la Sindrome di Lynch di tipo II, che sappiamo associarsi non solo a neoplasie endometriali, ma anche a neoplasie della mammella, colon ed ovaio. In particolare nelle donne con sindrome di Lynch il rischio correlato all'insorgenza di carcinoma dell'endometrio è pari al 40-60%.

## SCREENING

Teoricamente il carcinoma dell'endometrio si presterebbe molto bene ad iniziative di screening di popolazione in quanto i test diagnostici di cui disponiamo (citologia endometriale, ecografia transvaginale, isteroscopia) garantiscono una sufficiente attendibilità diagnostica, anche nelle forme iniziali della neoplasia. Tuttavia, ad oggi lo screening di tale neoplasia non risulta validato e come tale non praticato. Il pap test, da decenni cardine della diagnosi precoce del cervicocarcinoma e dei suoi precursori, è di scarsa attendibilità ed utilità nella diagnostica precoce del carcinoma dell'endometrio ed il suo uso in tale contesto non viene suggerito. Diversa è la situazione nelle donne sintomatiche ed in quelle appartenenti a talune categorie di rischio nelle quali iniziative di screening trovano una ben precisa motivazione clinica. Soggetti di età superiore ai 50 anni con menopausa tardiva, grandi obese, diabetiche ed ipertese, trattate con estrogeni ed antiestrogeni, possono giovare di un regolare screening endometriale, in considerazione del rischio concreto di sviluppo di una neoplasia. Pazienti con sindrome di Lynch tipo II (mutazione in uno dei geni MLH1, MSH2,



MSH6 e PMS2) hanno un rischio del 40-60% di sviluppare una neoplasia dell'endometrio e di circa 10-15% di neoplasia ovarica. In tali donne uno screening selettivo del carcinoma endometriale (ed ovarico) assume un rilievo diagnostico notevole e come tale va assolutamente caldeggiato, iniziando già ad un'età di intorno ai 30 anni.

## CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

Nel 1983 Bokhman ha individuato l'esistenza di due varianti di carcinoma endometriale con diversa patogenesi (Tabella 25.II). Sulla base delle caratteristiche istologiche e cliniche il carcinoma dell'endometrio si distingue in carcinoma endometriode di tipo I, estrogeno-dipendente ed in carcinoma non-endometriode di tipo II, non estrogeno-dipendente, rappresentato dal carcinoma sieroso e dal carcinoma a cellule chiare. Il tipo I è più frequente, rappresenta infatti circa l'80-90% dei casi, mentre il tipo II è più raro, rappresentando solo il 10-20% delle neoplasie endometriali.

Generalmente il carcinoma endometriode di I tipo si manifesta in età pre- o perimenopausale; mentre quello di II tipo in postmenopausa. Al primo gruppo appartengono carcinomi istologicamente bene o moderatamente differenziati, diagnosticati in stadi iniziali e associati ad una prognosi più favorevole. Invece, i carcinomi scarsamente differenziati con evoluzione più rapida e sfavorevole appartengono per lo più al secondo gruppo. Inoltre i carcinomi endometrioidi di II tipo sono spesso caratterizzati da infiltrazione profonda del miometrio. Anche la sopravvivenza tra carcinomi dell'endometrio di I e II tipo è differente. Infatti risulta essere del 40-50% a cinque anni nel II tipo, rispetto ad una sopravvivenza globale a cinque anni dell'85%. Sono molteplici le differenze dal punto di vista molecolare tra i due gruppi. Le principali alterazioni del carcinoma di tipo I sono rappresentate da mutazioni dei geni PTEN, KRAS,  $\beta$ -catenina e PIK3, da difetti dei geni

**Tabella 25.III.** Istotipi del carcinoma endometriale e frequenza.

Istotipo	Frequenza %
Adenocarcinoma endometriode	75-80%
Adenocarcinoma sieroso-papillare	<10%
Adenocarcinoma a cellule chiare	2-4%
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma squamoso	<1%
Adenocarcinoma misto	<1%
Adenocarcinoma indifferenziato	<1%

di riparazione del DNA e da instabilità dei microsatelliti, mentre i carcinomi di tipo II spesso presentano mutazioni del gene p53, inattivazione del gene p16 e E-caderina, amplificazione erbB2.

Morfologicamente, secondo i criteri stabiliti dall'OMS esistono sette diversi istotipi di carcinomi dell'endometrio (Tabella 25.III):

- 1) L'*adenocarcinoma endometriode* è l'istotipo più frequente (75-80%) ed è estrogeno correlato.
- 2) L'*adenocarcinoma sieroso-papillare* rappresenta la forma più frequente tra gli adenocarcinomi non endometrioidi. Presenta una prognosi peggiore rispetto alla forma endometriode e si riscontra in meno del 10% dei casi.
- 3) L'*adenocarcinoma a cellule chiare*, molto raro e tipico dell'età avanzata, ha una prognosi sfavorevole. La sua origine sembra verosimilmente mülleriana. Si definisce a cellule chiare, per la presenza di glicogeno intracitoplasmatico, che contrasta con il muco che è presente nei lumi.
- 4) Il *carcinoma indifferenziato* è un tumore composto da masse solide costituite da cellule indifferenziate e può associarsi ad adenocarcinoma endometriode o rappresentare l'unico istotipo del tumore.
- 5) L'*adenocarcinoma mucinoso* deve essere distinto dall'adenocarcinoma endocervicale primitivo da cui si differenzia per la scarsa presenza di mucina.
- 6) Il *carcinoma squamoso* si presenta generalmente in età avanzata e deve essere distinto dall'adenocar-

**Tabella 25.II.** Differenze anatomopatologiche e cliniche del carcinoma dell'endometrio di tipo I e II.

	Tipo I	Tipo II
Frequenza	80-90%	10-20%
Estrogeno-dipendenza	Sì	No
Grado di differenziazione	G1-2	G3
Istotipo	Endometriode e varianti	Sieroso e a cellule chiare
Comportamento	Indolente	Aggressivo
Profilo immunohistochimico	Mutazioni PTEN, k-RAS, PI3KCA, $\beta$ -caderina	P53, inattivazione p16 e E-caderina, amplificazione erbB2
Prognosi	Favorevole	Infausta



cinoma a differenziazione squamosa per l'assenza di differenziazione ghiandolare e dai carcinomi a cellule squamose della cervice uterina diffusi a livello endometriale.

- 7) Infine ci sono *tumori misti*, in cui le diverse componenti superano ciascuna il 10% del totale. Recentemente, è stata proposta dopo un'attenta analisi genomica, condotta da "The Cancer Genome Atlas Network", una nuova classificazione dei tumori dell'endometrio basata su una serie di caratteristiche molecolari ed anatomo-patologiche, come la presenza di mutazioni, le varianti del numero di copie e l'instabilità dei microsattelliti. Questa nuova suddivisione prevede 4 categorie di neoplasie endometriali: il tumore ultramutato, il tumore ipermutato, il tumore endometrioidale ed il tumore *serous-like*, forme che vanno da quelle a miglior prognosi a quelle con la prognosi più infausta. Tuttavia l'impatto clinico di questa nuova definizione è ancora da definire.

## PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

La prima manifestazione clinica del carcinoma endometriale è rappresentata da un sanguinamento uterino anomalo. Pertanto le pazienti che presentano perdite ematiche vaginali atipiche devono essere attentamente valutate, soprattutto in epoca menopausale, quando ogni emorragia va considerata sospetta. La precocità della sintomatologia consente di diagnosticare il tumore in fasi iniziali nel più del 70% dei casi. Invece il dolore pelvico si riscontra nelle fasi più avanzate di malattia. In caso di interessamento linfonodale importante si può riscontrare edema agli arti inferiori, al pube e alla vagina. Inoltre dolori extrapelvici, sindromi sub-occlusive e dispnea sono segni tardivi che si possono manifestare in seguito a diffusione metastatica della malattia.

L'esame di prima istanza da eseguire in presenza di perdite ematiche vaginali anomale è l'ecografia trans-vaginale (*trans-vaginal sonography*, TVS), che consente, mediante sonda vaginale, di valutare lo spessore della rima endometriale che in una donna in postmenopausa dovrebbe essere compreso tra 1 mm e 3 mm. Essa consente inoltre di evidenziare l'eventuale presenza di ispessimenti focali, l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale e la diffusione di malattia a livello degli annessi. Pertanto questo esame strumentale consente di porre una diagnosi di sospetto da confermare poi istologicamente. La diagnosi di carcinoma endometriale è infatti istologica. In passato si faceva largo ricorso al raschiamento uterino frazionato, oggi invece la valutazione del tessuto

endometriale si ottiene attraverso prelievi biotipici mirati effettuati mediante isteroscopia, che consente anche di valutare sede ed estensione della neoplasia. Altra metodica diagnostica è rappresentata dalla citologia endometriale, ottenuta mediante aspirazione, lavaggio o abrasione della cavità uterina. Essa consente talvolta di ottenere materiale più abbondante rispetto alla biopsia tradizionale mediante ansa di Novak. La RM con mezzo di contrasto offre una stadiazione completa del carcinoma dell'endometrio a livello locale consentendo di valutare il grado di infiltrazione del miometrio, dello stroma della cervice e delle pareti della vagina. Questa metodica consente inoltre di valutare l'infiltrazione del tessuto adiposo, dei parametri e la presenza di linfadenomegalie a livello pelvico o lombo-aortico. La tomografia assiale computerizzata (TC) risulta molto utile nella stadiazione a distanza ovvero nella valutazione dell'eventuale presenza di sedi di malattia extra-uterina. La tomografia ad emissione di positroni (PET) con F-18 fluorodeossiglucosio (FDG), sebbene non rappresenti una metodica da usare nella routine clinica, può essere impiegata sia per la rilevazione di metastasi linfonodali durante la valutazione pre-chirurgica che nel follow-up, in caso di dubbio clinico. Invece, la scintigrafia ossea è limitata ai casi in cui ci sia sospetto clinico di presenza di metastasi ossee, anche se oggi si tende sempre più ad usare la TC-PET.

## STADIO E PROGNOSI

Nella maggior parte dei casi i carcinomi dell'endometrio originano dalla mucosa del fondo dell'utero da cui si diffondono per crescita esofitica all'interno della cavità oppure endofitica nella muscolatura uterina. La neoplasia uterina può diffondersi inoltre per via diretta, intracanicolare, linfatica o ematica. Per via diretta può infiltrare i parametri, la cervice, gli annessi, le anse intestinali, la vescica e il retto. Per via intracanicolare si intende invece la diffusione della neoplasia attraverso il lume tubarico o il canale cervicale. Attraverso la via linfatica il carcinoma dell'endometrio può estendersi ai linfonodi delle stazioni pelviche fino ad arrivare ad interessare i linfonodi periaortici.

Infine per via ematica, il carcinoma uterino può localizzarsi a livello di fegato, polmoni ed ossa. La diffusione della neoplasia è strettamente correlata al grado di differenziazione cellulare. Tumori ben differenziati interessano per lo più l'endometrio. L'infiltrazione miometriale è frequente invece nelle forme indifferenziate, favorendo sia il coinvolgimento linfonodale sia l'insorgenza di metastasi a distanza. La classificazione in stadi è essenziale per stabilire la



terapia, valutare i risultati e stimare la prognosi delle pazienti. La stadiazione del carcinoma dell'endometrio si basa sulla valutazione anatomico-patologica e non clinica della malattia. La classificazione più usata è quella della Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO). La versione FIGO 2009 (Tabella 25.IV) differisce dalla precedente del 1988 per una migliore stratificazione dei sottostadi tuttavia, non considera altri fattori prognostici quali il grado di differenziazione cellulare, l'istotipo e l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari nonché le dimensioni tumorali. Ancora si dibatte sul ruolo prognostico della citologia peritoneale e per tale motivo nella versione FIGO 2009 l'eventuale positività deve essere segnalata ma senza modificare lo stadio.

Un'ulteriore classificazione in stadi è quella dell'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) definita come stadiazione TNM. A tal proposito esistono apposite tabelle di conversione tra le due classificazioni. I principali fattori prognostici sono l'età, il tipo di istologia, il grado istologico, l'infiltrazione miometriale, l'interessamento degli spazi vascolari, il coinvolgimento linfonodale e lo stadio

della malattia. Sulla base dei suddetti fattori prognostici le pazienti sono suddivise in tre classi di rischio (basso, intermedio, alto).

## TERAPIA

Esistono diversi approcci terapeutici disponibili per il carcinoma dell'endometrio in un'ottica multidisciplinare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale e trattamenti a bersaglio molecolare). La scelta terapeutica si basa sull'attenta valutazione di una serie di parametri prognostici che hanno consentito di definire una dettagliata classificazione dei tumori endometriali in classi di rischio, come riportato nella consensus conference del 2015 (Tabella 25.V).

## CHIRURGIA

Il trattamento del carcinoma dell'endometrio è essenzialmente chirurgico, dato che frequentemente la diagnosi viene fatta in stadi precoci di malattia. L'ap-

**Tabella 25.IV.** Stadiazione del carcinoma dell'endometrio secondo la classificazione FIGO 2009.

<b>Stadio I</b>	<b>TUMORE LIMITATO AL CORPO DELL'UTERO</b>
<b>IA</b>	Nessuna infiltrazione o < ½ del miometrio
<b>IB</b>	Infiltrazione > ½ del miometrio
<b>Stadio II</b>	<b>TUMORE ESTESO ALLO STROMA CERVICALE, MA NON FUORI DALL'UTERO</b>
<b>Stadio III</b>	<b>ESTENSIONE LOCALE O REGIONALE</b>
<b>IIIA</b>	Estensione alla sierosa uterina o alle ovaie
<b>IIIB</b>	Estensione alla vagina o ai parametri
<b>IIIC</b>	Estensione ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
	<b>IIIC1</b> Linfonodi pelvici positivi
	<b>IIIC2</b> Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
<b>Stadio IV</b>	<b>ESTENSIONE ALLA MUCOSA VESCICALE O INTESTINALE O METASTASI A DISTANZA</b>
<b>IVA</b>	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
<b>IVB</b>	Metastasi a distanza

**Tabella 25.V.** Suddivisione per classi di rischio.

Classe di rischio	Descrizione
Rischio basso	• Stadio I endometriode + G1-2 + infiltrazione miometriale <50% + LVSI-
Rischio intermedio-basso	• Stadio I endometriode + G1-2 + infiltrazione miometriale ≥50% + LVSI-
Rischio intermedio-alto	• Stadio I endometriode + G3 + infiltrazione miometriale <50% a prescindere dalla presenza di LVSI • Stadio I endometriode + G1-2 + LVSI+ a prescindere dall'infiltrazione miometriale
Rischio alto	• Stadio I endometriode + G3 + infiltrazione miometriale ≥50% a prescindere dalla presenza di LVSI • Stadio II & stadio III senza residuo di malattia alla chirurgia • Tumori non endometrioidi (sieroso o a cellule chiare o carcinoma indifferenziato o carcinosarcoma)
Malattia avanzata	• Stadio III con malattia residua alla chirurgia & stadio IVa
Malattia metastatica	• Stadio IVB



proccio chirurgico (tipo di isterectomia ed eventuale linfadenectomia e tipologia della stessa) viene scelto in base ai fattori prognostici. L'intervento cardine resta nella maggior parte dei casi l'isteroannessiectomia totale extra fasciale addominale con ovarosalpingectomia bilaterale, mentre l'isterectomia per via vaginale viene riservata alle pazienti obese o che presentano controindicazioni all'approccio addominale classico. L'approccio chirurgico nel carcinoma dell'endometrio era in passato laparotomico, tuttavia, con l'introduzione della chirurgia robotica e laparoscopica, le procedure mininvasive stanno entrando sempre più a far parte della pratica clinica. Durante l'intervento chirurgico per ottenere un'adeguata stadiazione è fondamentale anche eseguire il prelievo di liquido libero in cavità uterina o il lavaggio peritoneale con esame citologico ed un'accurata ispezione dell'addome e della pelvi ed eventuali biopsie. Il ruolo della linfadenectomia è stato a lungo dibattuto. La procedura ha un significato stadiativo e consente di stabilire la strategia terapeutica da adottare. Tuttavia, due grossi studi randomizzati hanno evidenziato che nei tumori endometrioidi I stadio FIGO con differenziazione G1-G2, la linfadenectomia sistematica (pelvica e/o lombo-aortica) non sembra modificare la sopravvivenza per il basso rischio di malattia linfonodale. Inoltre, anche nei tumori a rischio intermedio (Tabella 25.VI), l'uso della linfadenectomia sistematica non sembra determinare un beneficio prognostico ma può essere presa in considerazione a scopo stadiativo al fine di stabilire l'approccio terapeutico più adeguato. Pertanto, secondo molti, l'indicazione più appropriata alla linfadenectomia si ha nelle pazienti ad alto rischio. Sono inoltre in corso studi sul ruolo

del linfonodo sentinella. La chirurgia nei casi di malattia avanzata è da tenere in considerazione se esiste la possibilità di rimuovere completamente la malattia, mentre nella malattia avanzata non completamente reseccabile e nella malattia metastatica ha solo un ruolo palliativo e sintomatico (per esempio allo scopo di eliminare le emorragie e poter proseguire con le terapie mediche più opportune). L'esito dell'esame istologico definitivo rappresenta la base per la scelta o meno di una successiva terapia complementare adiuvante, radiante o chemioterapica.

**Radioterapia.** La sola radioterapia, non associata ad intervento chirurgico, è riservata alle pazienti non operabili o per comorbidità o per la presenza di una malattia localmente avanzata (interessamento dei parametri, del terzo inferiore della vagina, della vescica o del retto). Vedremo meglio la sua applicazione nei vari stadi di malattia nei paragrafi successivi.

**Chemioterapia.** Diversi agenti chemioterapici sono stati studiati con l'intento di migliorare la sopravvivenza delle pazienti affette da neoplasia uterina. I principali chemioterapici impiegati nella pratica clinica sono il cisplatino, l'adriamicina, i taxani, la ciclofosfamide.

**Terapia ormonale.** La terapia ormonale ha trovato da sempre e trova tuttora impiego diffuso nei tumori del corpo uterino. Infatti, diversi studi presenti in letteratura hanno evidenziato una buona risposta clinica al trattamento con progestinici nelle pazienti affette da carcinoma avanzato e metastatico dell'endometrio. Tra l'altro, è utile ricordare, che

Tabella 25.VI. Trattamento per stadi.

Stadio		Trattamento chirurgico	Trattamento complementare
Stadio I	IA G1-2	Isterectomia con annessiectomia bilaterale	Osservazione
	IA G3	Isterectomia con annessiectomia bilaterale +/- linfadenectomia bilaterale	Osservazione o brachiterapia vaginale - In caso di fattori prognostici negativi RT pelvica e/o chemioterapia adiuvante
	IB G1-2	Isterectomia con annessiectomia bilaterale + linfadenectomia bilaterale	Osservazione o brachiterapia vaginale - In caso di fattori prognostici negativi RT pelvica e/o chemioterapia adiuvante
	IB G3	Isterectomia con annessiectomia bilaterale + linfadenectomia bilaterale	RT pelvica - In caso di fattori prognostici negativi combinazione chemio/RT
Stadio II		Isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia bilaterale	RT pelvica e brachiterapia vaginale - Se G1-2, invasione miometrio <50%, LSVI neg e completa stadiazione chirurgica: solo brachiterapia - Se fattori prognostici negativi: chemioterapia +/- RT
Stadio III-IV	III	Citoriduzione chirurgica in pz con buon performance status	Chemioterapia - Se linfonodi positivi: RT sequenziale
	IV	Chirurgia palliativa	Chemioterapia - RT palliativa



questa strategia terapeutica è stata presa in considerazione, oltre che nella malattia avanzata o metastatica dopo multiple linee di chemioterapia, anche nelle pazienti con età inferiore a 40 anni, affette da tumore endometriale di tipo endometrioidale ben differenziato e senza infiltrazione miometriale, al fine di evitare la chirurgia demolitiva e di preservare la loro fertilità.

### TERAPIA IN ACCORDO CON LO STADIO DI MALATTIA E CON LE CLASSI DI RISCHIO

**Stadio I.** L'approccio chirurgico standard per il trattamento del carcinoma dell'endometrio in stadio I è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale e dall'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia. Ci possono essere diverse vie di accesso chirurgico come quella laparotomica, laparoscopica associata o meno ad assistenza vaginale, la vaginale con e senza assistenza laparoscopica. Anche se tra le vie di accesso chirurgico la più recente è rappresentato dalla via "robotica". La via vaginale pura, invece, negli ultimi anni, a seguito dell'aumentato ricorso alla laparoscopia, trova indicazione in un particolare setting di pazienti "fragili" con malattia a basso rischio di diffusione intraperitoneale. Il ruolo della linfadenectomia invece è ancora dibattuto. Un buon compromesso tra l'esecuzione di una stadiazione chirurgica completa e l'omissione di una linfadenectomia sistematica potrebbe essere rappresentata dalla biopsia del linfonodo sentinella, che consentirebbe di ridurre la morbilità e di individuare micrometastasi linfonodali spesso non diagnosticate con l'esame istologico convenzionale. Per stabilire il trattamento postoperatorio in questo setting di pazienti è opportuno includere il caso in esame in una delle 4 categorie di rischio che definiscono il I stadio di malattia riportate nella tabella V: 1) rischio basso, 2) rischio intermedio-basso, 3) rischio intermedio-alto, 4) rischio alto.

**Rischio basso:** le donne con neoplasie endometrioidi G1-G2, confinate all'utero, in assenza di LVSI (*lymphovascular space invasion*) hanno una buona prognosi e sono considerate a basso rischio di recidiva. In questo gruppo di pazienti non c'è indicazione ad alcun trattamento adiuvante (chemio o radioterapico). **Rischio intermedio:** in letteratura diversi studi randomizzati hanno valutato il ruolo della radioterapia nei carcinomi dell'endometrio con rischio intermedio dimostrando che in pazienti che presentano le caratteristiche di questa classe di rischio la radioterapia migliora il controllo locale della malattia, senza però fornire un reale vantaggio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, se si tratta di

un rischio *intermedio-basso*, le evidenze scientifiche hanno evidenziato che la sede più frequente di recidiva di malattia sia locale. Pertanto, come riportato nello studio PORTEC II, in questi casi si può optare per la brachiterapia per il controllo a livello vaginale o per la sola attesa, soprattutto se si tratta di pazienti che hanno meno di 60 anni (in quanto si è dimostrato che le donne al di sotto di questa età abbiano una miglior prognosi). Invece, se si tratta di un rischio *intermedio-alto* va fatta un'ulteriore distinzione. Infatti, se la paziente è stata sottoposta ad un adeguato staging chirurgico linfonodale ed i linfonodi si sono dimostrati negativi da un punto di vista anatomo-patologico, ci si può comportare come per le pazienti a rischio intermedio-basso. Al contrario, se non è stata eseguita la linfadenectomia, è fondamentale calcolare la presenza o meno di LVSI. Se il LVSI è negativo è raccomandato l'uso della radioterapia pelvica a fasci esterni; in caso di assenza di LVSI, la sola brachiterapia può essere una valida opzione terapeutica. Alcuni autori hanno anche ipotizzato un ruolo per la terapia sistemica nelle pazienti con rischio intermedio-alto, ma i dati in letteratura sono scarsi e sono necessari ulteriori analisi.

**Alto rischio:** i carcinomi dell'endometrio in stadio IB G3 presentano non solo un maggior rischio di recidiva locale ma anche a distanza, e hanno peggiore sopravvivenza. In questo setting di pazienti la RT determina un migliore controllo locale della malattia. Anche in questo caso è fondamentale capire se la paziente è stata o meno sottoposta a linfadenectomia. Infatti, quando lo staging linfonodale è stato eseguito ed i linfonodi sono negativi, si può considerare il trattamento radioterapico pelvico a piccolo campo o anche solo la brachiterapia. In caso di presenza di fattori prognostici negativi si possono considerare combinazioni chemio/radioterapiche. Se invece la stadiazione dei linfonodi manca, è raccomandato l'uso della radioterapia a fasci esterni ed eventualmente un trattamento chemioterapico sequenziale.

**Stadio II.** In questo setting di pazienti l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale, nell'annessiectomia bilaterale e nella linfadenectomia pelvica sistematica associata o meno a linfadenectomia lomboaortica. Nello stadio II la linfadenectomia riveste un ruolo essenziale nel guidare la stadiazione chirurgica e quindi la successiva terapia adiuvante. Se la stadiazione linfonodale è stata eseguita ed i linfonodi sono negativi e la malattia è G1-G2 con LVSI negativo, si può considerare la sola brachiterapia; se invece la neoplasia è G3 o è presente LVSI è suggerito il trattamento radioterapico a fasci esterni seguito da un boost di brachiterapia.



pia. L'aggiunta della chemioterapia ha un ruolo non ancora ben definito. Se invece la linfadenectomia non è stata effettuata è suggerito il trattamento radiante con boost di brachiterapia. Tuttavia, in caso di tumori G3 e con LVSI dovrebbe essere preso in considerazione anche il trattamento chemioterapico sistemico sequenziale.

**Stadio III-IV.** In questi stadi avanzati di malattia l'approccio chirurgico ha solo un ruolo di tipo palliativo, poiché il trattamento di scelta è quello chemioterapico sistemico. I farmaci attivi nella terapia sistemica sono rappresentati da doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, ciclofosfamide, ifosfamide e carboplatino. Sempre più utilizzati sono le molecole a bersaglio molecolare, di solito associate ai farmaci chemioterapici. I regimi chemioterapici di combinazione con due farmaci non hanno mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia, a fronte però di una maggiore tossicità. Deve essere sempre considerato un eventuale intervento chirurgico nelle donne con malattia diffusa e buone condizioni cliniche generali. Nel caso in cui si riscontrino controindicazioni chirurgiche si può prendere in considerazione un trattamento radioterapico per il controllo locale della malattia. Non c'è accordo sul trattamento standard delle donne con carcinoma endometriale avanzato. In genere, sono impiegate combinazioni di chirurgia, radioterapia e/o chemioterapia.

Le recidive delle pazienti affette da neoplasie dell'endometrio possono essere sia isolate vaginali, suscettibili di trattamento curativo, che a distanza, trattate invece con intento palliativo si presentano nell'11-19% dei casi, principalmente entro i primi 3 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza è strettamente correlata alla sede e all'estensione della recidiva. In caso di recidiva sulla cupola vaginale, qualora la paziente non avesse ancora ricevuto un trattamento radiante, la radioterapia pelvica seguita da brachiterapia può essere considerata una valida opzione terapeutica. Qualora la paziente abbia, invece, già ricevuto un trattamento radioterapico pelvico, l'intervento chirurgico eviscerativo può essere considerato una possibile alternativa. In caso di recidiva locoregionale pelvica laterale, il trattamento proposto è essenzialmente radioterapico, eventualmente preceduto dalla chirurgia. In caso di recidiva isolata peritoneale extrapelvica, le opzioni terapeutiche comprendono la chirurgia citoriduttrice, la chemioterapia o la terapia ormonale. Tra i trattamenti chemioterapici, le associazioni più utilizzate sono le combinazioni a base di platino con la doxorubicina o il paclitaxel o la tripla cisplatino-doxorubicina-paclitaxel. Tra i

trattamenti in monochemioterapia sono indicati i composti a base di platino, la doxorubicina liposomiale peghilata e il paclitaxel. Il trattamento ormonale può essere considerato in caso di recidiva negli istotipi endometrioidi e in quelle situazioni in cui i trattamenti chirurgici e chemioterapici sono controindicati. Per quanto concerne l'ormonoterapia, la terapia progestinica è più attiva nelle donne con tumore ben differenziato e positività per recettori per progesterone. Il medrossiprogesterone (MAP) e il megestrolo sono tra i progestinici più utilizzati, con una percentuale di risposta variabile dal 26% all'89%. Il tamoxifene ha dimostrato un'attività modesta, ma sembra che associato al progestinico favorisca l'espressione dei recettori per il progesterone che a loro volta sembrano essere inibiti dall'uso prolungato del solo progestinico. Un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dagli inibitori dell'aromatasi.

La *pathway* PI3K/Akt/mTOR è frequentemente up-regolata nelle donne con cancro dell'endometrio a causa della perdita del gene oncosoppressore PTEN. Pertanto gli inibitori di m-TOR hanno mostrato buoni risultati. In particolare temsirolimus ha permesso di ottenere una risposta del 27% nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia e del 4% nelle pazienti precedentemente trattate, con una stabilizzazione di malattia nel 44%. L'utilizzo di un inibitore di EGFR, erlotinib, è stato associato a una proporzione di risposte del 13%. Sebbene anche Her2/neu sia frequentemente sovraespresso o amplificato nel carcinoma dell'endometrio non sono stati ancora riportati dati incoraggianti sull'utilizzo di trastuzumab, un anticorpo monoclonale antiHer2/neu, nel trattamento del carcinoma dell'endometrio. Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF, ha fatto registrare nel trattamento del carcinoma dell'endometrio un tasso di risposte del 15% e 36% con una PFS mediana di 4,2 mesi e un OS mediana di 10,5 mesi in una popolazione di 53 pazienti pretrattate. L'immunoterapia rappresenta una prospettiva futura nel trattamento terapeutico del carcinoma dell'endometrio. Infatti esistono in letteratura dati incoraggianti sulla relazione tra l'iperespressione della *pathway* PD-1 / PD-L1 nel carcinoma dell'endometrio, l'elevata instabilità genomica e l'attività degli *immunecheckpoint inhibitors*, evidenze tali da suggerire l'uso dell'immunoterapia anche nelle neoplasie dell'endometrio (Figura 25.2).

In corso uno studio di fase II, MITO END3, multicentrico, per valutare la PFS nelle pazienti in stadio avanzato o metastatico, trattate con la combinazione carboplatino + paclitaxel + avelumab vs. carboplatino + paclitaxel.



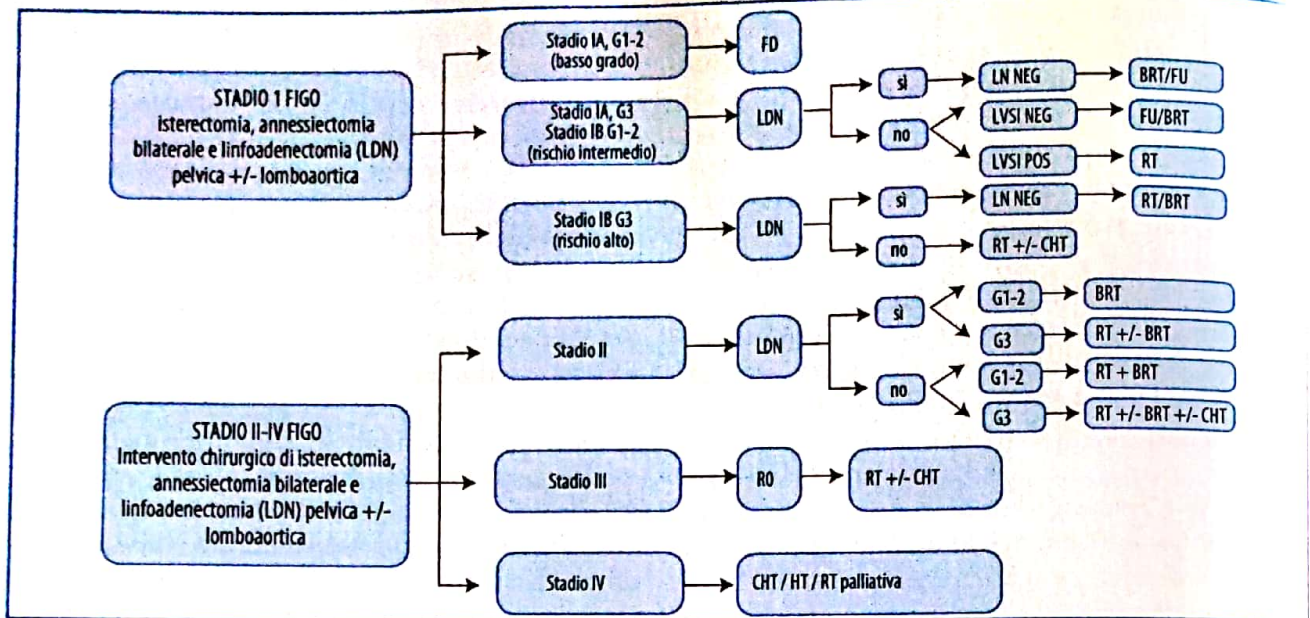


Figura 25.2. Trattamento delle neoplasie dell'endometrio nei diversi stadi. LDN: linfadenectomia; FU: follow-up; LN: linfonodi; LVSI: spazi linfovaskolari; BRT: brachiterapia; RT: radioterapia esterna; CHT: chemioterapia; HT: ormonoterapia.

## SARCOMI DELL'UTERO

### EREDITARIETÀ E FATTORI DI RISCHIO

I sarcomi dell'utero sono tumori rari (3-7% dei tumori uterini). A differenza del carcinoma dell'endometrio, ben poco conosciamo sui fattori di rischio e la storia naturale di tali neoplasie. L'età media di insorgenza è 56 anni. I dati di incidenza, prevalenza e mortalità di cui disponiamo sono inadeguati in quanto tali neoplasie sono quasi sempre incluse nel gruppo eterogeneo dei tumori del corpo uterino. Gli studi epidemiologici non sono stati in grado di identificare sicuri fattori di rischio né vi sono evidenze scientifiche di rischio ereditario in tali rare neoplasie. Le donne Afro-Americane hanno un rischio doppio rispetto alle bianche ed Asiatiche. L'esposizione della pelvi a trattamenti radioterapici costituisce un riconosciuto fattore di rischio. Le pazienti affette da retinoblastoma e dalla sindrome di Li Fraumeni hanno un rischio aumentato di sviluppare un sarcoma uterino.

### SCREENING

Le possibilità di screening e diagnosi precoce dei sarcomi uterini sono pressochè nulle, in quanto non sono attendibili i test usati nella diagnosi precoce del carcinoma endometriale (citologia, isteroscopia). Solo l'ecografia transvaginale è uno strumento in grado di determinare un anticipo diagnostico ed un riscontro occasionale di sarcoma dell'utero. L'associazione dell'ecografia TV con

altre metodiche diagnostiche per immagini (RM, TC, PET-TC) consente di porre diagnosi differenziale con altre forme neoplastiche maligne e benigne.

### CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

I sarcomi uterini istologicamente sono classificati in leiomiomi (70%), sarcomi dello stroma endometriale (10-15%), sarcomi indifferenziati (5-10%) e adenosarcomi (10%). Il leiomioma si riscontra nell'1-2% dei tumori dell'utero, è la forma più comune, (circa il 70% di tutti i sarcomi uterini). Istologicamente si caratterizza per l'ipercellularità, severa atipia nucleare e alto indice mitotico, volume spesso >10 cm, margini infiltrati, necrosi e figure mitotiche atipiche. La forma più comune di leiomioma (LMS) è quella a cellule fusate, più rare sono le forme mixoidi o epitelioidi.

Lo *smooth muscle tumour of unknown malignant potential* (STUMP) comprende tumori della muscolatura liscia dell'utero che manifestano alcune caratteristiche istologiche negative (necrosi, atipia nucleare, mitosi) ma che non rispondono a tutti i criteri per essere classificati come leiomiomi. Metastatizzano nel 40% dei casi. In questa neoplasia è importante la valutazione dello stato dei recettori del progesterone, dell'espressione di p53 (rari negli STUMP e assenti nei leiomiomi) e dell'espressione di Ki-67 per la diagnosi differenziale.

Il sarcoma dello stroma endometriale rappresenta circa il 10% di tutti i sarcomi uterini. L'età media di diagnosi è 42-58 anni. Caratteristica è l'espressione



dei recettori ormonali per gli estrogeni e i progestinici, l'assenza di atipie e pleomorfismo ed un basso indice mitotico.

Il sarcoma endometriale indifferenziato rappresenta il 5% dei sarcomi uterini, con un alto grado e la presenza di cellule epiteliali o fusate. Non esprime i recettori ormonali. L'adenosarcoma è estremamente raro. Colpisce prevalentemente le donne in postmenopausa, origina dall'endometrio ma vi sono anche forme extrauterine. Macroscopicamente si manifesta come una massa di grosse dimensioni che può fuoriuscire dal collo uterino con aree emorragiche e di necrosi.

### PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

I sintomi tipici del leiomiomasarcoma e delle altre forme sarcomatose dell'utero sono caratterizzati da sanguinamento vaginale (56%), massa pelvica (54%) e dolore addominale (22%). Sintomi sovrapponibili a quelli del normale mioma uterino, con evidente rischio di ritardo diagnostico, evenienza estremamente grave, vista l'elevata malignità e rapidità di crescita di tale neoplasia. Ne deriva una diagnosi differenziale complessa, soprattutto quando si eseguono interventi chirurgici di miomectomia con la tecnica chirurgica della morcellizzazione e senza approfondire la diagnostica istopatologica per escludere l'esistenza di forme occulte di sarcomi del corpo dell'utero. Ancor oggi la diagnostica per immagini non è sempre in grado di porre la diagnosi di certezza di sarcoma uterino, pur utilizzando tutte le tecniche disponibili (ecografia transvaginale, tomografia computerizzata, tomografia positronica e risonanza magnetica). Pertanto soltanto la biopsia può confermare il sospetto clinico, specialmente in caso di dubbia diagnostica differenziale.

### STADIO E PROGNOSI

Il leiomiomasarcoma e gli altri sarcomi uterini sono ritenuti tumori di alto grado con una prognosi generalmente sfavorevole (il rischio di recidiva anche nel tumore allo stadio I confinato all'utero supera spesso il 50%); inoltre in circa 1/3 dei tumori apparentemente in stadio I è presente malattia extrauterina, per cui la diagnostica per immagini e la stadiazione devono essere estremamente accurate e complete. Nella Tabella 25.VII e 25.VIII sono riportate le stadiazioni rispettivamente dei leiomiomasarcomi e dei sarcomi dello stroma endometriale e adenosarcomi. Le linee guida internazionali e le consensus conference impongono, in caso di sarcomi uterini

Tabella 25.VII. Stadiazione FIGO 2009 per sarcomi.

Leiomiomasarcomi	
I	Tumore limitato all'utero
IA	<5 cm
IB	>5 cm
II	Tumore esteso alla pelvi
IIA	Coinvolge gli annessi
IIB	Esteso ai tessuti pelvici extrauterini
III	Tumore invade tessuti addominali
IIIA	Una sola sede
IIIB	>1 sede
IIIC	Metastasi linfonodi pelvici e/o para-aortici
IV	Tumore invade vescica e/o retto e/o metastasi a distanza
IVA	Invade la vescica e/o retto
IVB	Metastasi a distanza

Tabella 25.VIII. Stadiazione FIGO 2009 per i sarcomi.

Sarcomi dello stroma endometriale e adenosarcomi	
I	Tumore limitato all'utero
IA	Limitato all'endometrio/endocervice (senza invasione miometriale)
IB	Invade meno della metà del miometrio
IC	Invade più della metà del miometrio
II	Tumore esteso alla pelvi
IIA	Coinvolge gli annessi
IIB	Esteso ai tessuti pelvici extrauterini
III	Tumore invade tessuti addominali
IIIA	Una sola sede
IIIB	> 1 sede
IIIC	Metastasi linfonodi pelvici e/o para-aortici
IV	Tumore invade vescica e/o retto e/o metastasi a distanza
IVA	Invade la vescica e/o retto
IVB	Metastasi a distanza

istologicamente accertati, l'esecuzione di almeno una TC *total body* con e senza contrasto al fine di definire l'esatta diffusione e lo stadio della malattia. La prognosi è legata all'estensione della neoplasia nonché al numero delle mitosi per campo. I sarcomi stromali dell'endometrio e i leiomiomasarcomi a basso grado manifestano i migliori indici di sopravvivenza. A fronte di una sopravvivenza a 5 anni del 55% quando la neoplasia è confinata all'utero, si riscontra una sopravvivenza del 10% quando vi è diffusione extrauterina della malattia. Purtroppo anche in caso di mancato coinvolgimento linfonodale sono stati riportati tassi di recidiva a distanza intorno al 40%.



## TERAPIA

### LEIOMIOSARCOMA

**Stadio I (tumore limitato all'utero).** Il trattamento standard è l'isterectomia totale + annessiectomia. Non è indicato il trattamento adiuvante con radioterapia o chemioterapia.

**Stadio II (tumore che si estende alla pelvi).** Il trattamento standard è l'isteroannessiectomia + annessiectomia bilaterale. Può essere proposto un trattamento chemioterapico adiuvante con regimi contenenti antraciclina ± dacarbazina o gemcitabina o gemcitabina + docetaxel seguita o meno da adriamicina. La radioterapia adiuvante è riservata solo a situazioni cliniche particolari.

**Stadio III (il tumore invade gli organi addominali) e Stadio IV A (il tumore invade la vescica e il retto).** Non vi è una terapia standard, si può effettuare chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante seguita da un intervento chirurgico di *debulking*, oppure considerare la malattia metastatica ed effettuare una chemioterapia palliativa. La chirurgia consiste nell'isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, chirurgia citoriduttiva con resezione di tutte le lesioni visibili e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenomegalie. I farmaci utilizzati nel trattamento chemioterapico sono antraciclina ± ifosfamide ± dacarbazina e/o gemcitabina + docetaxel. La recidiva pelvica isolata si verifica circa nel 15-20% dei casi; non esiste un trattamento standard. La chemioterapia è la terapia di scelta; i farmaci dipendono da quelli precedentemente utilizzati. Se fattibile è proponibile una chirurgia citoriduttiva. La radioterapia va valutata in relazione alla sede di recidiva e ad una precedente terapia radiante a scopo adiuvante.

**Stadio IV B (malattia metastatica a distanza).** Il 50-80% delle pazienti con sarcoma uterino in stadio I-II sviluppa malattia metastatica entro 2 anni dalla diagnosi. La prognosi è infausta con una sopravvivenza mediana inferiore ad un anno. Il trattamento consigliato è una chemioterapia palliativa. I farmaci utilizzati sono antraciclina o antraciclina + dacarbazina.

La radioterapia può essere effettuata con scopo antalgico o decompressivo.

I farmaci da utilizzare in seconda/ulteriore linea sono scelti sulla base dei trattamenti precedenti e delle condizioni della paziente. Generalmente, si utilizza la gemcitabina che ha dimostrato risposte nel 20% dei casi; l'aggiunta del docetaxel permette di incrementare la probabilità di risposta. Anche la trabectedina è

indicata per il trattamento di seconda o ulteriore linea di trattamento, nonostante la probabilità di risposta obiettiva sia inferiore al 10%; tuttavia il farmaco è in grado di ottenere un discreto controllo tumorale in una proporzione significativa di pazienti (>25% a 6 mesi). L'ifosfamide in monochemioterapia in linee successive di trattamento viene utilizzata ad alte dosi (maggiori a 10 g/m<sup>2</sup>), nel tentativo di superare una possibile resistenza acquisita. Altro farmaco da poter utilizzare è la dacarbazina, con una probabilità di risposta sovrapponibile a quella di altri chemioterapici in seconda linea. Circa la metà dei leiomioidi uterini esprime recettori per gli estrogeni ed infatti sono state riportate risposte obiettive con gli inibitori delle aromatasi. Possibile alternativa alla chemioterapia è l'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare, il cui uso si sta affermando sempre più anche in tali rare forme neoplastiche. Ad oggi il più utilizzato è il pazopanib, un inibitore di tirosin chinasi attivo verso differenti targets quali VEGFR, PDGFR, FGFR, e c-KIT; ad oggi è l'unico farmaco target approvato per il leiomioido uterino. Altre molecole interessanti sembrano essere l'olaratumab, gli inibitori dell'istone deacetilasi e il checkpoint mitotico aurora chinasi. Infine, anche se il leiomioido dell'utero presenta una scarsa espressione di PD-1 e PD-L1 in studi di immunostochimica, sono in corso studi di fase II ongoing con Pembrolizumab. Al di fuori di questi protocolli sperimentali, nella fase metastatica la chemioterapia ha una finalità essenzialmente palliativa e non vi è uno standard terapeutico.

### SMOOTH MUSCLE TUMOUR OF UNKNOWN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP)

Il trattamento è lo stesso dei leiomioidi. È importante la valutazione dello stato dei recettori del progesterone, dell'espressione di p53 (rari negli STUMP e assenti nei leiomioidi) e dell'espressione di Ki-67 per la diagnosi differenziale.

### SARCOMA DELLO STROMA ENDOMETRIALE

Il trattamento chirurgico della malattia localizzata è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale che rappresenta il trattamento standard nello stadio I. La dissezione linfonodale pelvica e lombo-aortica è raccomandata a partire dallo stadio II. Negli stadi I e II dovrebbe essere proposta un'ormonoterapia adiuvante sulla base dello stato recettoriale. I progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato) sono i farmaci più utilizzati, ma a seconda dell'età della paziente e dell'assetto recettoriale possono essere utilizzati anche



Gn-RH analoghi e inibitori dell'aromatasi. La durata del trattamento ormonale non deve essere <2 anni. La radioterapia adiuvante è associata ad un miglioramento del controllo locale in assenza di un impatto sulla sopravvivenza. Nello stadio III, con malattia reseccabile, deve essere eseguita una chirurgia che comprenda un'isterectomia totale, un'annessiectomia bilaterale, una linfadenectomia pelvica e lombo-aortica e resezione di tutte le sedi di malattia visibili seguita da un trattamento ormonale complementare per il quale valgono le stesse considerazioni effettuate per la malattia localizzata.

La radioterapia può essere proposta sulla base di fattori di rischio quali invasione dei paracolpi o del canale cervicale. La chemioterapia con antraciclina ± ifosfamide, andrebbe riservata a casi selezionati, ad esempio in presenza di malattie ad elevato indice mitotico o con scarsa espressione dei recettori ormonali in cui l'indicazione all'ormonoterapia risulta più debole. Nei casi di malattia estesa all'addome ma non completamente reseccabile (stadio III A, B, C) o con malattia pelvica localmente avanzata (stadio IVA) o con metastasi a distanza (stadio IVB), vi è indicazione ad un trattamento sistemico. L'ormonoterapia con progestinici o, a seconda di età della paziente e dell'assetto recettoriale, con GH-RH analoghi e inibitori dell'aromatasi è considerato il trattamento di prima scelta. Solo nei casi in cui la neoplasia presenti scarsa o nulla ormonoresponsività si può proporre una chemioterapia con schemi contenenti antraciclina ± ifosfamide. La radioterapia va considerata sulla base della sintomatologia clinica (dolore, emorragia).

In caso di recidiva locale o malattia metastatica, i progestinici (megestrol acetato e medrossiprogesterone) sono i farmaci più comunemente impiegati in prima linea e sono in grado non solo di ottenere stabilizzazioni di malattia e risposte parziali, ma anche risposte complete. Altri farmaci sono gli inibitori dell'aromatasi che riducono i livelli estrogenici inibendo la sintesi estrogenica extragonadica, e i farmaci Gn-RH analoghi. La chemioterapia con regimi contenenti antraciclina ± ifosfamide dovrebbe essere proposta nei casi di malattia ormonorefrattaria.

In seconda linea si ricorre all'ormonoterapia con farmaci diversi da quelli utilizzati in prima linea o ad una combinazione di più agenti ormonali. I farmaci utilizzati in seconda/ulteriore linea chemioterapica sono rappresentati dall'ifosfamide, dall'associazione di gemcitabina e taxotere, e dalla trabectedina.

### SARCOMA ENDOMETRIALE INDIFFERENZIATO

Nella malattia localizzata limitata all'utero o alla pelvi il trattamento standard è l'isterectomia totale con

annessiectomia bilaterale. La probabilità di recidiva è elevata e viene quindi proposta una chemioterapia adiuvante con antraciclina ± ifosfamide. La radioterapia adiuvante può rappresentare una opzione. In caso di malattia avanzata (estesa alla cavità addominale, stadio III, A, B, C) ma reseccabile, il trattamento chirurgico è l'isterectomia totale con annesiectomia bilaterale e linfadenectomia. In questi casi va considerata una chemioterapia con schemi contenenti antraciclina ± ifosfamide. La radioterapia può essere proposta su base individualizzata a seguito di decisione multidisciplinare. Il trattamento per la malattia localmente avanzata non suscettibile di approccio chirurgico è l'associazione antraciclina + ifosfamide. Qualora con il trattamento sistemico si riesca ad ottenere una risposta ottimale che renda fattibile un approccio chirurgico, questo andrebbe proposto, così come la radioterapia. Nello stadio IV A la strategia terapeutica è la medesima. Le pazienti con recidiva pelvica dovrebbero essere trattate come malattia localmente avanzata non reseccabile; in alternativa terapia di supporto. La radioterapia con finalità palliativa va considerata sul singolo caso. La prognosi delle pazienti con malattia metastatica è infesta. Il trattamento standard è la chemioterapia con antraciclina ± ifosfamide. Va comunque presa in considerazione la terapia di supporto. Si può considerare la chirurgia del tumore primitivo (isterectomia totale, annesiectomia bilaterale ed eventualmente chirurgia citoriduttiva), che in casi selezionati può essere seguita da radioterapia, solo se sia fattibile anche l'exeresi chirurgica delle metastasi, soprattutto nel caso di localizzazioni polmonari isolate. In casi selezionati possono essere proposti a scopo palliativo approcci local-regionali (chirurgici/ablativi/radioterapici) anche sulla malattia metastatica extrapolmonare. La radioterapia viene impiegata nel trattamento palliativo di metastasi ossee o cerebrali. In caso di trattamenti di seconda/ulteriore linea, le opzioni disponibili sono limitate ed il loro impatto sulla prognosi è molto modesto. I farmaci utilizzati sono l'ifosfamide con risposte obiettive del 33%, la dacarbazina e il cisplatino, la combinazione gemcitabina + taxotere e la trabectedina. La terapia di supporto rappresenta un'opzione in questa fase di malattia; le pazienti dovrebbero essere incoraggiate ad accedere a studi clinici.

### ADENOSARCOMI E SARCOMI CON LINEA DIFFERENZIATIVA SPECIFICA

Il trattamento è l'isteroannessiectomia bilaterale. Nelle pazienti con stadio  $\geq$  Ib può essere proposta una radioterapia adiuvante. Per il resto il trattamento è assimilabile a quello dei sarcomi endometriali indifferenziati.



## BIBLIOGRAFIA

- Abstract 928O\_PR. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (NACT-surgery) versus concurrent cisplatin and radiation therapy (CTRT) in patients with stage IB2 to IIB squamous carcinoma of cervix: A randomized controlled trial (RCT). ESMO 2017 Congress.
- AIRTUM-AIOM. I numeri del Cancro in Italia. Roma: Il Pensiero Scientifico; 2017.
- Barra F, Lorusso D, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Bogani G, Raspagliesi F *et al.* Investigational drugs for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:389-402.
- Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J *et al.* ESMO-ESGO ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2016;27:16-41.
- Felix AS, Cook LS, Gaudet MM, Rohan TE, Schouten LJ, Setiawan VW *et al.* The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Br J Cancer* 2013;108:727-34.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Denny L, Hacker NF, Gori J, *et al.*: 2009, Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecologic Cancers. [www.igo.org/publications/staging/classifications](http://www.igo.org/publications/staging/classifications).
- Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;8(Suppl. 4):iv72-83.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 487-528.

### CASO CLINICO N. 1

Paziente di 44 anni, nessuna comorbidità. Riferisce metrorraggia da alcuni mesi. Eseguita visita ginecologica ed ecografia transvaginale che documentavano la presenza di voluminosa formazione di 44 mm a carico della cervice uterina che infiltrava la vescica.

*Iter diagnostico:* colposcopia con biopsia: esame istologico: carcinoma squamoso della cervice uterina. RM addome inferiore-pelvi con md.c e TC torace, visita urologica e cistoscopia.

Stadio IVa

*Iter terapeutico:* trattamento chemioterapico neoadjuvante secondo schema TIP 1 q21 per tre cicli e successivo intervento chirurgico con ottenimento di pCR. Successivamente la paziente è stata sottoposta a trattamento concomitante radio e chemioterapico con cisplatino settimanale. Follow-up.

### CASO CLINICO N. 2

Paziente di 57 anni, comorbidità: ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 ben compensato. Comparsa di metrorraggia associata ad intense algie pelviche e stranguria. Eseguita visita ginecologica ed ecografia transvaginale che documentavano la presenza di voluminosa formazione di 52 mm a carico della cervice uterina con compressione della massa sulla vescica.

*Iter diagnostico:* colposcopia con biopsia: carci-

noma squamoso della cervice uterina. RM addome inferiore-pelvi con md.c, TC torace con md.c, visita urologica, Stadio IIIB.

*Iter terapeutico:* trattamento concomitante con radioterapia e chemioterapia con cisplatino settimanale → intervento chirurgico → pCR → brachiterapia. Follow-up.

### CASO CLINICO N. 3

Paziente di anni 65, obesa-diabetica-ipertesa. Menopausa spontanea all'età di 56 anni. Lamenta da alcune settimane perdite ematiche dai genitali, irregolari e

costanti.

*Valutazione clinica:* paziente a rischio per neoplasia o patologia benigna ginecologica



(età, menopausa tardiva, perdite ematiche dai genitali, dismetabolismo).

Diagnosi differenziale: neoplasia o patologia benigna della cervice uterina, neoplasia o patologia benigna del corpo uterino, lesioni distrofiche vulvovaginali.

*Iter diagnostico:* visita ginecologica, pap-test ed eventuale colposcopia

In caso di reperti normali: ecografia transvaginale, isteroscopia, citologia/biopsia endometriale.

In caso di reperti normali: RM addome-pelvi, TC *total body*, PET-TC

In base alla sintomatologia ed alle caratteristiche della paziente la diagnosi più probabile è: neoplasia dell'endometrio; iperplasia dell'endometrio.

#### CASO CLINICO N. 4

Paziente di anni 79, sottoposta 2 anni prima ad annessiectomia bilaterale e linfadenectomia laparoscopiche per una neoplasia dell'endometrio II stadio. Ad una rivalutazione, comparsa di recidiva pelvica centrale, metastasi epatiche plurime ed ascite in paziente con diabete e lieve insufficienza renale.

*Iter diagnostico:* ascite positiva per ripresa da neoplasia endometrio.

*Iter terapeutico:* sconsigliata chemioterapia sistemica radioterapia pelvica.

Iniziale trattamento palliativo con progestinico in caso di progressione di malattia: terapia di supporto.

#### CASO CLINICO N. 5

Paziente di anni 49, sottoposta a miomectomia laparoscopica per mioma uterino, diagnosi istopatologica incidentale di leiomiomasarcoma di alto grado (Stadio II).

*Iter diagnostico:* RM addome-pelvi, TC *total body*, PET-TC.

*Iter terapeutico:* isterectomia radicale con linfadenectomia, consigliata chemioterapia adiuvante eventuale radioterapia pelvica complementare follow-up.