



Azienda
Ospedaliera
San Gerardo



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA
Dottorato di ricerca in Ginecologia Oncologica
XXIV Ciclo

TERAPIA ADIUVANTE NELL'ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO AD ALTO RISCHIO

Relatore: Chiar.mo Dr. Andrea Alberto Lissoni

Correlatore: Dr. Mauro Signorelli

Tesi di:
Dr.ssa Maria VERDERIO
Matr. n. 488424

Anno Accademico 2010/2011

INTRODUZIONE

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta il cancro più comune dell'apparato genitale femminile nei paesi industrializzati con una incidenza di 20/100 000 casi l'anno. (1)

La diagnosi viene effettuata prevalentemente in donne in età postmenopausale tra i 60 e gli 85 anni, ma nel 25% dei casi circa la diagnosi riguarda invece donne in età premenopausale ed in particolare il 5% di esse ha meno di 40 anni.

Bokhman ha proposto di dividere i carcinomi dell'endometrio in due gruppi a seconda dell'istotipo e dell'andamento clinico della malattia. Il Tipo I (endometriode), più frequente (80-90% dei casi), a prognosi migliore, estrogeno-dipendente, che insorge generalmente su un quadro di iperplasia endometriale e che presenta come fattori di rischio l'obesità, la nulliparità, la presenza di cicli anovulatori (sindrome dell'ovaio policistico) e l'insorgenza della menopausa in età avanzata. Tipo II: (istotipi a cellule sierose, a cellule chiare ed altre varianti non endometrioidi) rappresenta il 10-20% dei casi, ha prognosi più sfavorevole e sembra avere un meccanismo eziopatogenetico differente; non sembra infatti essere estrogeno-dipendente. Queste donne presentano generalmente un'età più avanzata rispetto a quelle colpite dall'istotipo endometriode e la neoplasia origina nel contesto di un endometrio atrofico. (2)

Il cancro dell'endometrio generalmente ha una buona prognosi legata alla precocità dei sintomi; più del 75% dei casi viene diagnosticato ad uno stadio precoce (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, stadio I) con un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni dell'80-90%. (3) Nonostante questo, circa un quarto delle pazienti con tumore dell'endometrio presentano una prognosi sfavorevole legata sia allo stadio avanzato di malattia al momento della diagnosi, che, negli stadi precoci, alla presenza di fattori di

rischio per recidiva (alto grading, invasione miometriale profonda, interessamento degli spazi linfovaskolari).

La chirurgia rappresenta la terapia cardine del carcinoma endometriale; la procedura chirurgica standard prevede l'isterectomia totale addominale con annessiectomia bilaterale (TAH-BSO). La radioterapia e la chemioterapia vengono utilizzate nelle donne con malattia avanzata e in quelle ad alto rischio di recidiva.

Sebbene il trattamento del cancro dell'endometrio presenti molti punti fermi, ci sono ancora diverse questioni sulle quali invece non esiste un consenso unanime. Queste ultime riguardano la definizione delle pazienti ad alto rischio, la modalità e la radicalità della chirurgia così come il ruolo ed il tipo di terapia adiuvante.

Tumore endometriale ad alto rischio

Tra le pazienti con carcinoma dell'endometrio al I stadio, quelle con stadio IC G3 dovrebbero essere considerate separatamente dato che presentano un aumentato rischio di metastasi pelviche e a distanza con minore tasso di sopravvivenza. (4,5)

Durante la fase di arruolamento delle pazienti nello studio PORTEC, 99 pazienti con stadio IC G3 e invasione profonda del miometrio, hanno ricevuto radioterapia post-operatoria. A 5 anni il tasso di recidiva vaginale e pelvica di queste pazienti è stato del 13%, nettamente superiore a quello delle altre pazienti al primo stadio che invece avevano un'ottima percentuale di controllo di malattia pelvica dopo radioterapia. (97-99%) (6) A 5 anni il tasso di metastasi a distanza è aumentato in entrambi i sottogruppi con tumore di grado 3: 20% nei tumori G3 e invasione superficiale del miometrio, 31% nei tumori G3 e invasione profonda del miometrio, rispetto al 3-8% per i tumori G1 e G2. La sopravvivenza globale a 5 anni era del 58% per gli stadi IC G3, 74% per gli stadi IB G3 e 83-86% per gli stadi IB G3 e IC G1-2 ($p < 0,001$).

All'analisi multivariata il grado 3 è risultato il fattore prognostico sfavorevole più importante per qualsiasi recidiva e per la morte correlata al carcinoma endometriale.

La radioterapia pelvica è stata pertanto generalmente consigliata per i tumori di grado 3 con invasione profonda del miometrio. (5; 7-10)

Tuttavia, in considerazione dell'aumentato rischio di recidiva a distanza e di morte per cancro, la chemioterapia adiuvante è oggetto di indagine.

La presenza di invasione degli spazi linfo-vascolari (LVSI) costituisce il fattore prognostico più importante per il rischio di recidiva soprattutto a distanza in modo significativo e indipendente (11;6;12) In un'analisi di 609 pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio I-III, quelle con LVSI presentavano a 5 anni un tasso di recidiva del 39% versus il 19% delle pazienti senza LVSI ($p < 0,0001$).

Anche per la malattia al I stadio, a basso rischio, l'interessamento degli spazi linfovascolari aumenta significativamente il rischio di recidiva (28% versus 14% senza LVSI). Nelle pazienti al I stadio ad alto rischio, quelle con LVSI hanno un tasso di recidiva intorno al 43%. (12)

Come accennato precedentemente, il carcinoma dell'endometrio sieroso e quello a cellule chiare rappresentano il 10% e il 5% dei carcinomi dell'endometrio rispettivamente e sono stati identificati come i tipi istologici a prognosi sfavorevole a causa della crescita aggressiva e del pattern di invasione con frequente disseminazione e diffusione intra-addominale. Si presentano spesso, inoltre, ad uno stadio avanzato (46% allo stadio II-IV, rispetto al 21% per gli altri istotipi). Recentemente diversi studi hanno dimostrato che questi tipi di tumore presentano un tasso di recidiva ed una percentuale di sopravvivenza simile a quelle del carcinoma endometriode G3. (13;14) A 5 anni i tassi di sopravvivenza sono stati pari al 72% e all'81% per i tumori sierosi e a cellule chiare, rispetto al 76% per la malattia di grado 3. La radioterapia adiuvante post-operatoria migliora la sopravvivenza a 5 anni

dell'8% per questi tipi istologici (76% vs 68% per il grado 3; 74% vs 66% per i tumori sierosi, 83% vs 77% per il carcinoma a cellule chiare), tuttavia queste differenze non sono statisticamente significative. ⁽¹⁴⁾ I risultati preliminari da un'analisi di 68 pazienti con tumore a cellule sierose allo stadio I e II suggeriscono che il trattamento adiuvante con chemioterapia e/o radioterapia può migliorare la sopravvivenza ⁽¹⁵⁾ Tuttavia i recenti studi randomizzati GOG 122 e NSGO/EORTC sulla chemioterapia adiuvante non hanno dimostrato un aumento dell'intervallo libero da malattia e della sopravvivenza nel sottogruppo dei carcinomi sierosi. Di conseguenza l'evidenza di un beneficio della chemioterapia adiuvante negli istotipi a cellule sierose e a cellule chiare non è chiara.

Chirurgia

La procedura chirurgica standard è rappresentata dall'isterectomia totale addominale con annessiectomia bilaterale (TAH-BSO).

Laparotomia versus laparoscopia

Recentemente, per gli stadi precoci di malattia, è stato introdotto l'approccio laparoscopico. Sono state pubblicate due meta-analisi di studi prospettici randomizzati che comparano gli esiti delle pazienti sottoposte a isterectomia laparoscopica con gli esiti delle pazienti sottoposte a isterectomia addominale.

⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Tre studi clinici randomizzati sono comuni ad entrambe le metaanalisi, mentre poi sono stati inclusi altri 2 studi, uno per ciascuna metaanalisi. In totale sono stati comparati gli esiti di 198 donne sottoposte ad isterectomia laparoscopica con quelli di 193 donne sottoposte a isterectomia per via laparotomica. Non sembrano esserci differenze statisticamente significative fra i due gruppi, né nell'intervallo libero da malattia, né nella sopravvivenza globale. Al contrario, per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, nel

gruppo sottoposto a laparoscopia si è registrata una minor perdita di sangue intraoperatoria ed una minore durata del ricovero in ospedale. La radioterapia adiuvante e la chemioterapia sono state utilizzate con una frequenza sovrapponibile in entrambi i gruppi e dove è stata eseguita la linfadenectomia, il campionamento linfonodale è risultato soddisfacente anche nel gruppo sottoposto a laparoscopia.

Nel recente studio GOG (US Gynecologic Oncology Group) LAP2, 2616 donne sono state randomizzate per la chirurgia laparoscopica (n=1696) o per la chirurgia laparotomica (n=920) per la cura del carcinoma dell'endometrio. (18) Tutte le pazienti sono state sottoposte a isterectomia, annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica e paraaortica. L'isterectomia laparoscopica e la stadiazione sono state completate nel 74% delle donne. La conversione in laparotomia è stata effettuata in caso di scarsa visibilità (legata soprattutto all'obesità) nel 14,6% dei casi o in caso di sanguinamento e di malattia metastatica. La quota di complicanze intraoperatorie è stata simile nei due gruppi, sebbene nel gruppo sottoposto a laparoscopia si sono registrate minori complicanze post-operatorie moderate e severe (14% vs 21%; $p < 0,0001$). Per quanto riguarda le donne sottoposte a linfadenectomia pelvica e paraaortica, il 94% delle donne del gruppo laparoscopia sono state dimesse entro due giorni contro il 52% di quelle del braccio laparotomia ($p < 0,0001$). La chirurgia laparoscopica si associa inoltre ad una minore dolorabilità nel post-operatorio e ad un più rapido ritorno alle comuni attività e al lavoro nelle prime sei settimane. (19) I benefici a lungo termine invece sono risultati modesti. Per quanto riguarda la sopravvivenza i dati pubblicati dallo studio GOG LAP2 confermano che l'approccio laparoscopico non determina un peggioramento degli outcomes in termini di recidiva o di sopravvivenza. (20)

La chirurgia miniinvasiva si è evoluta ulteriormente con l'introduzione della chirurgia robotica. Due serie pubblicate che hanno confrontato la chirurgia

laparoscopica con la chirurgia robotica per la cura del cancro endometriale hanno riportato per quest'ultima un tempo operatorio minore, una minor perdita di sangue ed una quota inferiore di conversione in laparotomia nonostante queste donne presentassero un BMI maggiore (21,22).

Non sono ancora stati pubblicati studi randomizzati al riguardo. I dati ad oggi disponibili indicano che la chirurgia robotica potrebbe apportare diversi vantaggi nelle donne obese, anche se in queste stesse pazienti l'adeguatezza della linfadenectomia para-aortica sembra essere inferiore rispetto alla laparoscopia e alla chirurgia tradizionale (23).

In generale i miglioramenti riportati in termini di outcomes clinici, quali la minore perdita di sangue e la minore durata della degenza ospedaliera, nelle donne sottoposte a chirurgia robotica, sono modesti se comparati con la chirurgia laparoscopica tradizionale e non possono pertanto essere significativi senza contare poi gli elevati costi per il training degli operatori e per la strumentazione.

Ruolo della linfadenectomia

Il ruolo della linfadenectomia pelvica e paraaortica o il sampling linfonodale è stato ampiamente dibattuto.

La determinazione del coinvolgimento linfonodale, del resto, ha delle implicazioni prognostiche e indirizza le pazienti ad una ulteriore terapia.

Studi prospettici e retrospettivi sulla linfadenectomia nelle pazienti con carcinoma endometriale clinico stadio I-II senza diffusione extrauterina identificata alla chirurgia, hanno mostrato che il tasso di coinvolgimento linfonodale pelvico e lomboaortico è rispettivamente del 7-9% e 2-3% (24-26). Il rischio di coinvolgimento linfonodale varia a seconda dei maggiori fattori di rischio, come è stato dimostrato nello studio storico GOG sulla stadiazione chirurgico-anatomopatologica. (24,27) Pazienti ad alto rischio (>15%) di metastasi linfonodali microscopiche sono quelle con grado 3 e con invasione

miometriale profonda e quelle con malattia avanzata. Alcune di queste caratteristiche possono essere valutate al momento dell'isterectomia e essere utilizzate per valutare l'indicazione per la dissezione linfonodale. L'aggiunta della linfadenectomia, soprattutto se pelvica e lomboaortica, prolunga il tempo operatorio e ha effetti collaterali come l'edema agli arti inferiori (5%), linfocele (sintomatico nel 5-7%), aumento del rischio di trombosi venosa profonda (2%) e di occlusione del piccolo intestino (fino al 5%), aumentata perdita di sangue e maggior probabilità di ricorrere ad emotrasfusioni (5-10%).^(28,29,30) Gli studi che suggeriscono un vantaggio in termini di sopravvivenza sono pochi e comprendono casistiche poco numerose. Le analisi retrospettive più numerose del NCI e della Duke University riportano un vantaggio della sopravvivenza con la linfadenectomia multipla (in più sedi) per i tumori di grado 3, mentre nessun beneficio è stato trovato per i tumori G1-2.^(26,28) Perciò la linfadenectomia potrebbe essere considerata per le pazienti con tumore di grado 3, con coinvolgimento della cervice uterina ed una istologia ad alto rischio.^(25,26,28)

Tra il 2008 e il 2009 sono stati pubblicati due grandi studi clinici randomizzati; il primo, MRC-ASTEC, indaga il ruolo della linfadenectomia nei tumori endometriali stadio I clinico.⁽³¹⁾ Sono state randomizzate 1408 pazienti: 704 sottoposte a TAH-BSO con linfadenectomia (LN), e 704 pazienti sottoposte a sola chirurgia con TAH-BSO. Le caratteristiche basali erano ben bilanciate tra i due gruppi. Il 9% aveva interessamento linfonodale. I risultati non hanno mostrato alcun beneficio della linfadenectomia: il tasso di sopravvivenza a 3 anni è stato dell'89% (TAH-BSO da sola) e 88% (TAH-BSO+ LN) e l'intervallo libero da malattia a 3 anni è stato addirittura migliore nel gruppo di pazienti sottoposte a sola TAH-BSO (HR 1,35, p=0,017; HR 1,25 dopo aggiustamento, p=0,14). L'analisi di sottogruppo non ha dimostrato alcun beneficio della linfadenectomia per i diversi sottogruppi. L'analisi dell'impatto del numero dei linfonodi asportati è stata fatta mettendo a confronto centri con una media

di linfonodi asportati superiore a 10 rispetto a 10 o meno, e maggiore di 15 contro 15 o meno. In entrambi questi confronti non c'era alcuna differenza tra i due bracci di trattamento, con una tendenza non significativa nell'intervallo libero da malattia che favorisce il braccio della sola TAH-BSO. Il linfedema è maggiore nel gruppo TAH-BSO+LN, con una percentuale dell' 8% vs l'1%. Questo studio è stato oggetto di critica per l'alto numero di pazienti a basso rischio di metastasi linfonodali arruolate, ma i suoi risultati vengono sostanzialmente confermati anche dal secondo studio clinico randomizzato pubblicato.

Si tratta di uno studio italiano ⁽³⁾ che mette a confronto TAH-BSO + linfadenectomia (LN) con sola TAH-BSO per il carcinoma endometriale allo stadio I. Per quanto riguarda il numero di linfonodi asportati nelle donne sottoposte a linfadenectomia, la mediana è stata di 30 linfonodi. Sebbene il tasso di coinvolgimento linfonodale fosse del 13% nel braccio linfadenectomia rispetto al 3% del braccio standard, i tassi di intervallo libero da malattia e della sopravvivenza, le recidive, le caratteristiche e le sedi di recidiva erano le stesse in entrambi i bracci di trattamenti.

In conclusione i risultati di questi studi clinici randomizzati non supporterebbero l'uso routinario della linfadenectomia.

RUOLO DELLA TERAPIA ADIUVANTE

Radioterapia

Numerosi studi, condotti prevalentemente nella scorsa decade, hanno indagato il ruolo e l'efficacia della radioterapia pelvica come terapia adiuvante.

^(11,32-34) Una metaanalisi del 2007 ha concluso che la radioterapia pelvica (EBRT) riduce il tasso di recidiva pelvica nel I stadio, ma non migliora la sopravvivenza. ⁽³⁵⁾ Inoltre complicanze secondarie sono state più frequenti nelle pazienti sottoposte a radioterapia. Bisogna inoltre tenere presente che il

numero di pazienti ad alto rischio incluse in questi studi è piuttosto basso e che due di questi studi sono stati condotti in donne che erano state sottoposte a stadiazione chirurgica completa con linfadenectomia pelvica e paraaortica senza che questo determinasse alcuna differenza negli outcomes. (11,33) Dai dati pubblicati emerge quindi ormai chiaramente come la radioterapia pelvica adiuvante non migliori la sopravvivenza nelle donne a basso rischio e a rischio intermedio di cancro dell'endometrio; questo anche alla luce del fatto che la maggior parte delle recidive pelviche interessa la cupola vaginale e che il 65% di queste donne ha una aspettativa di vita superiore a 5 anni dopo il trattamento di salvataggio. (36) Per quanto riguarda invece le donne con cancro dell'endometrio ad alto rischio (con grading elevato e invasione miometriale profonda), sembra esserci sia una riduzione del tasso di recidiva a livello locale che un trend di miglioramento della sopravvivenza dopo radioterapia pelvica adiuvante. (35) In particolare in una metaanalisi del 2007 si è registrato un incremento del 10% in termini di sopravvivenza nelle donne affette da carcinoma dell'endometrio ad alto rischio sottoposte a radioterapia adiuvante. (37)

La radioterapia adiuvante è pertanto offerta selettivamente alle donne che presentano un grado elevato ed una invasione miometriale profonda.

L'EBRT tuttavia non è scevra da effetti collaterali correlati soprattutto alla presenza, nell'area di irradiazione, di intestino e vescica e questo nonostante l'utilizzo di tecniche radioterapiche avanzate. Con la radioterapia pelvica d'altro canto, lo scopo sarebbe quello di irradiare anche i linfonodi pelvici, ma a tal proposito è opportuno fare delle considerazioni. Le recidive isolate ai linfonodi pelvici sono rare nelle pazienti affette da cancro dell'endometrio (2%) e là dove sono presenti, nella stragrande maggioranza dei casi si associano metastasi a distanza. (38)

In uno studio randomizzato di 427 pazienti con tumore dell'endometrio stadio I-II ad alto rischio o a rischio intermedio di recidiva (definito dall'aver almeno

2 delle seguenti caratteristiche: grado 3, invasione miometriale >50% o età >60 anni) l'uso della EBRT è stato comparato all'uso della sola brachiterapia vaginale. (39) Il numero delle recidive vaginali è stato molto basso in entrambi i gruppi, mentre i casi di tossicità gastrointestinale significativa sono stati significativamente più bassi nel gruppo sottoposto a brachiterapia (12,6%) rispetto al gruppo sottoposto a EBRT (53,8%). La brachiterapia vaginale è pertanto oggi offerta alle donne con rischio intermedio-alto per ridurre le recidive locali. Dato però che questa non ha un significativo impatto sulla sopravvivenza, una strategia alternativa accettabile potrebbe essere quella di monitorare le donne a rischio di recidiva della cupola vaginale e di offrire la brachiterapia vaginale al presentarsi della recidiva.

Chemioterapia

Come già detto precedentemente, la radioterapia pelvica rimane una comune terapia adiuvante per le donne con cancro dell'endometrio ad alto rischio (grado 3 e invasione miometriale superiore al 50%), ma bisogna tenere presente che la maggior parte delle donne con interessamento linfonodale pelvico presenta anche metastasi a distanza, per cui l'utilizzo di una terapia sistemica potrebbe essere uno strumento molto utile per migliorarne la sopravvivenza. La chemioterapia pertanto viene sempre più spesso utilizzata in questo gruppo di donne e in quelle che presentano un istotipo non endometrioido.

Sono stati condotti diversi studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia della chemioterapia nel ruolo di trattamento adiuvante.

Lo studio più datato condotto dal GOG, ha comparato una combinazione di cisplatino e doxorubicina con la radioterapia addomino-pelvica come trattamento adiuvante per le donne con stadio III e IV e con tumore residuo fino a 2 cm dopo la chirurgia. Lo studio ha dimostrato che la chemioterapia combinata migliora sia l'intervallo libero da malattia che la sopravvivenza, con

una differenza per l'intervallo libero da malattia del 12% a 5 anni (50% vs 38%) e per la sopravvivenza a 5 anni dell'11% (53% vs 42%).⁽⁴⁰⁾ Tuttavia le recidive rimangono frequenti con una ricorrenza del 13% nella pelvi, del 16% nell'addome e del 22% nelle sedi extra-addominali (fegato) per le pazienti che ricevono la radioterapia sull'intero addome e del 18% nella pelvi, del 14% nell'addome e del 18% nelle sedi extraaddominali per le pazienti che ricevono la chemioterapia con cisplatino e doxorubicina. Il sottogruppo delle pazienti con carcinoma sieroso (20% in entrambi i gruppi; n=83), non ha tratto beneficio dalla chemioterapia adiuvante. Nel gruppo sottoposto a chemioterapia gli effetti avversi sono stati notevoli (grado 3-4; soprattutto di tipo ematologico, gastrointestinale, cardiaco e neurologico). Il trattamento potrebbe aver contribuito al decesso di 5 pazienti nel braccio radioterapia e di 8 pazienti nel braccio chemioterapia. Gli autori raccomandano pertanto l'uso di fattori di crescita ematopoietici per ridurre al minimo le complicanze associate alla neutropenia in pazienti selezionate ad alto rischio e di monitorare strettamente la funzionalità ventricolare sinistra in quelle pazienti che ricevono più di 300 mg/m² di doxorubicina. Da menzionare anche il fatto che meno dei due terzi delle pazienti ha completato tutti gli 8 cicli di chemioterapia previsti.

Le modalità di utilizzo della chemioterapia come terapia adiuvante negli stadi meno avanzati di malattia rimangono invece meno chiare.

Lo studio condotto dal JGOG, multicentrico randomizzato, mette a confronto la radioterapia dell'intera pelvi (WPI, almeno 40 Gy) con 3 o più cicli di ciclofosfamide, cisplatino e doxorubicina (CAP), in 385 pazienti con adenocarcinoma endometrioidale allo stadio IC-IIIC ("rischio intermedio", 60% stadio IC, età media 59 anni; 15% grado 3). Ad un follow-up mediano di 5 anni, non fu osservata alcuna differenza nel tasso di intervallo libero da malattia (WPI 83,5% vs CAP 81,8%) e di sopravvivenza globale (85,3% vs 86,7%). I tassi di recidiva furono simili: 15,5% vs 17,2% delle pazienti hanno

avuto una recidiva, con il 6,7% e il 7,3% di recidiva pelvica e il 13,5% e 16,1% di recidiva extrapelvica rispettivamente. Nel sottogruppo dei casi con “rischio intermedio-alto” (stadio IC con età >70 anni, IC G3, stadio II o stadio IIIA per citologia) (120 pazienti) fu suggerito un beneficio in termini di sopravvivenza per le pazienti del gruppo CAP, mentre non fu osservata nessuna differenza per quanto riguarda l'intervallo libero da recidiva e la sopravvivenza globale fra i 75 casi ad alto rischio (stadio IIIA-IIIIC). Il tasso di tossicità di grado 3-4 fu dell'1,6% per il gruppo WPI e del 4,7% per il gruppo CAP (p=0,08). (41)

Uno studio randomizzato italiano con un disegno simile a quello dello studio JGOG, confronta gli outcomes delle pazienti sottoposte a radioterapia sull'intera pelvi (WPI, 45-50 Gy) con quelli delle pazienti trattate con 5 cicli di CAP. Le pazienti incluse sono 345 e presentano carcinoma endometriode stadio IC-IIIIC. (42) La maggior parte delle pazienti era allo stadio III (64%) (36% stadio IC o II G3). Dopo un follow up mediano di 95,5 mesi non si sono osservate differenze significative nel tasso di intervallo libero da malattia e della sopravvivenza: il primo infatti fu del 69% nel gruppo sottoposto a radioterapia versus il 66% del gruppo sottoposto a chemioterapia; il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni fu del 63% in entrambi i gruppi. Si è osservato inoltre che la radioterapia pelvica ritarda le recidive pelviche mentre la chemioterapia ritarda la comparsa di metastasi a distanza anche se entrambe queste tendenze non si sono dimostrate statisticamente significative.

E' stato riportato in letteratura un aumentato tasso di recidive pelviche quando si utilizza la chemioterapia come sola terapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio o in stadio avanzato. (43) Del 67% delle pazienti che hanno recidivato, il 40% ha avuto una recidiva pelvica, il 56% una recidiva a distanza. A 3 anni di distanza il tasso di malattia pelvica è stato del 47% e nel 31% dei casi la pelvi costituiva la prima o l'unica sede di recidiva. Questi dati confermano quindi l'utilità della radioterapia adiuvante

nelle pazienti ad alto rischio sottoposte a chemioterapia adiuvante auspicando ulteriori studi sull'uso combinato e la sequenza ottimale di radioterapia e chemioterapia.

Radiochemioterapia

I primi studi hanno dimostrato come la radioterapia e la chemioterapia concomitanti siano tollerate. ^(44,45) Il RTOG ha riportato uno studio di fase II sulla radioterapia pelvica (45 Gy in frazioni da 1.8 Gy e un boost di brachiterapia) concomitante al cisplatino (2 cicli di 50 mg/m² nei giorni 1 e 28), seguita da 4 cicli di cisplatino e paclitaxel dopo RT per le pazienti con alto rischio o in fase avanzata. ⁽⁴⁶⁾ Sono state incluse nello studio 46 pazienti, 44 valutate, di cui 15 erano in stadio I-II con caratteristiche ad alto rischio o in fase avanzata; 29 (66%) erano in stadio III. La chirurgia consisteva nella TAH-BSO con o senza ulteriori procedure chirurgiche aggiuntive di stadiazione.

Il protocollo è stato completato nel 98% dei casi. Durante la radioterapia e la somministrazione di cisplatino, 2 pazienti hanno procrastinato il secondo ciclo di una settimana, 1 paziente di 2 settimane a causa della bassa conta ematica e dell'insorgenza di diarrea. Durante la fase adiuvante, 35 pazienti hanno ricevuto tutti i 4 cicli di cisplatino e paclitaxel, 5 pazienti ne hanno ricevuto 3 cicli, 2 pazienti 2 cicli e 2 non hanno ricevuto nessuna chemioterapia. La tossicità acuta durante la chemio-radioterapia è stata nel 27% dei casi di grado 1, nel 43% dei casi di grado 2, nel 27% dei casi di grado 3 e nel 2% dei casi di grado 4 (nei casi di tossicità di grado 3-4 si sono avute 8 complicanze ematologiche, 4 relative a nausea/vomito, 3 a complicanze gastro-intestinali). Durante la chemioterapia adiuvante è stata osservata una tossicità di grado 3 nel 21% dei casi e di grado 4 nel 62% dei casi; la tossicità maggiore è stata prevalentemente di tipo ematologico (25/26 grado 4). L'elevata percentuale di tossicità ematologica di grado 4 è stata

quasi certamente determinata dallo schema di somministrazione del paclitaxel (infusione di 24 ore). La tossicità cronica è stata di grado 1 nel 16% dei casi, di grado 2 nel 41% dei casi, di grado 3 nel 16% dei casi e di grado 4 nel 5% dei casi. L'intervallo libero da malattia e il tasso di sopravvivenza generale a 4 anni sono state dell'81 e dell'85% per l'intero gruppo, del 72 e del 77% per le pazienti in stadio III. Il tasso di recidiva pelvica, regionale e a distanza è stato rispettivamente del 2%, 2% e 19%. Non ci sono state recidive tra le pazienti con stadio IC e II.

Hogberg et al hanno presentato nel 2007 i risultati preliminari di uno studio condotto dalla Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO) sul confronto tra radioterapia adiuvante versus radioterapia più chemioterapia adiuvante in donne con stadio I, II, III A (per citologia) o IIIC che avevano fattori di alto rischio di recidiva. (uno o più fra: tumore di grado 3, invasione miometriale profonda, DNA non diploide o istologia positiva per cellule sierose, chiare o anaplastiche). (47) I risultati hanno mostrato un miglioramento nell'intervallo libero da progressione nel braccio radioterapia + chemioterapia (79% vs 72% $p=0,03$) e un aumento non significativo della sopravvivenza globale dell'8% (82% vs 74% $p=0,08$). Il gruppo dei carcinomi a cellule sierose e a cellule chiare non ha mostrato un evidente beneficio dalla chemioterapia in aggiunta alla radioterapia in termini di intervallo libero da progressione. Tuttavia in questo studio possono essere individuati diversi punti deboli: innanzitutto la chemioterapia non è stata standardizzata. Lo schema chemioterapico utilizzato nelle fasi iniziali dello studio differisce significativamente da quello utilizzato nelle fasi finali. Anche il timing della radioterapia nel braccio sperimentale era variabile e sottodosato.

Dopo la presentazione dei risultati preliminari, è stato deciso di pubblicare lo studio insieme ai dati di un'altro studio simile (ILIADE-III) condotto dal gruppo di Oncologia Ginecologica dell'Istituto Mario Negri (MaNGO). (48) I criteri di inclusione di quest'ultimo sono stati: la conferma istologica di carcinoma

endometrioidi e la presenza di stadio IIB, IIIA-C secondo la classificazione della FIGO 1988 (gli stadi IIIA per sola citologia positiva senza altri fattori di rischio, non sono stati inclusi). Per quanto riguarda i criteri di esclusione, in questo studio, a differenza del precedente, non sono stati inclusi i carcinomi a cellule chiare o a cellule sierose. Le pazienti sono state randomizzate centralmente all'Istituto Mario Negri di Milano tramite telefono. Le pazienti incluse nel braccio chemioterapia sono state sottoposte entro 30 giorni dalla chirurgia a 3 cicli ogni 3 settimane di doxorubicina 60 mg/m² e cisplatino 50 mg/m². L'intervallo tra la chemioterapia e la radioterapia è stato inferiore alle 4 settimane. Le donne che hanno ricevuto solo radioterapia, hanno cominciato l'irradiazione entro 40 giorni dalla chirurgia. La radioterapia pelvica è stata somministrata in frazioni da 1,8 Gy per una dose totale di 45 Gy. I risultati dell'ILIADE 3 concordano con quelli dello studio NSGO ma non raggiungono la significatività statistica, probabilmente per la ridotta dimensione della popolazione dello studio stesso. Unendo i dati dei due studi in modo da aumentare il numero dei casi e di conseguenza il potere statistico dell'analisi, nel gruppo di donne che hanno ricevuto sia chemioterapia che radioterapia, si evidenzia una riduzione, statisticamente significativa, del 45% del rischio di morte specifico per malattia ($p=0,01$) e un miglioramento della sopravvivenza globale che, pur non raggiungendo la significatività statistica, se ne avvicina molto ($p=0,07$).

Un ulteriore tentativo di definire con chiarezza il vero ruolo della chemioterapia e della radioterapia nel trattamento adiuvante delle donne con cancro endometriale ad alto rischio, è rappresentato dallo studio randomizzato di fase III (PORTEC-3). In questo studio, ancora in corso, donne ad alto rischio (comprendenti anche pazienti con istotipi sfavorevoli) vengono randomizzate a ricevere chemioradioterapia concomitanti e chemioterapia adiuvante (carboplatino e paclitaxel) versus sola radioterapia pelvica dopo la chirurgia. Lo scopo principale dello studio è quello di valutare

le differenze tra i due bracci di trattamento in termini di sopravvivenza globale e di intervallo libero da recidiva. Tra gli obiettivi secondari dello studio ci sono quelli di valutare le differenze esistenti tra i due gruppi in termini di tassi di recidive pelviche e a distanza, tossicità e qualità della vita.

SCOPO DELLA TESI
MATERIALI E METODI

L'obiettivo principale di questo studio retrospettivo è quello di valutare la strategia di terapia adiuvante più efficace e l'intervallo libero da malattia delle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio, afferite all'ospedale S. Gerardo di Monza dal 1988 al 2011, in assenza di neoplasia residua alla prima chirurgia. In particolare abbiamo suddiviso queste donne in sottogruppi a seconda che dopo la chirurgia siano state sottoposte a radioterapia pelvica adiuvante, a chemioterapia o radiochemioterapia concomitanti o che non abbiano ricevuto nessun trattamento adiuvante. Una ulteriore valutazione è stata effettuata nelle pazienti classificate come stadi iniziali (IBG3-ICG2-3) in base alla valutazione del retroperitoneo e alla terapia adiuvante effettuata. Obiettivi secondari dello studio sono stati quelli di valutare e comparare per i diversi gruppi la quota di recidive pelviche e la quota di recidive a distanza. Sono state registrate le recidive per sede e le morti per malattia in relazione alla terapia adiuvante somministrata.

SELEZIONE DELLE PAZIENTI

Criteri di inclusione

Per essere inserite nello studio, le pazienti dovevano presentare le seguenti caratteristiche:

1. diagnosi istologica di carcinoma dell'endometrio con grado di differenziazione e stadio postoperatorio definite secondo la classificazione FIGO del 1988:

- a. Stadio IB G3 con o senza invasione documentata degli spazi linfovaskolari (LVSI)
- b. Stadi IC G2-3, stadio IIA G 3 o IIA G2 con invasione miometriale > 50%
- c. Stadio IIB
- d. Stadio IIIA-B-C (*IIIA per citologia solo se di grado 2-3 e concomitante infiltrazione miometriale > 50% , e stadio IIIB se presente invasione dei parametri*)

Criteri di esclusione

Sono state escluse dallo studio le donne che presentavano:

1. Diagnosi istologica di sarcoma uterino o carcinosarcoma
2. Precedente radioterapia pelvica
3. Presenza di tumore residuo macroscopicamente evidente dopo la chirurgia

Dal data base sul carcinoma dell'endometrio sono state estrapolate inoltre le seguenti informazioni:

1. la via della chirurgia effettuata (laparotomia, laparoscopia o vaginale)
2. il tipo di chirurgia (isterectomia totale con annessiectomia bilaterale +/- valutazione del retroperitoneo (biopsie linfonodali vs linfadenectomia pelvica vs linfadenectomia pelvica e aortica sistematica)
3. grado
4. invasione degli spazi linfovaskolari
5. invasione del miometrio (< vs > 50%)
6. tipo di terapia adiuvante

TERAPIA ADIUVANTE

Radioterapia

Le pazienti sono state sottoposte a radioterapia esterna per 45-50,4 Gy in frazioni giornaliere di 1,8 Gy somministrati con acceleratore lineare (LINAC) con fotoni 18 MeV.

Chemioterapia

Le pazienti incluse nello studio hanno ricevuto 4 possibili schemi di chemioterapia:

1. AP: doxorubicina 60 mg/m²; cisplatino 50 mg/m² somministrati ogni 21 giorni per 3 cicli se eseguita anche radioterapia, per 5 cicli se non radioterapia
2. PAC: ciclofosfamide 600 mg/m², doxorubicina 45 mg/m², cisplatino 50 mg/m² ogni 28 giorni per 5 cicli
3. CBDCA-PACLITAXEL: carboplatino AUC 5, paclitaxel 175 mg/m² ogni 21 giorni per 3 cicli se eseguita anche radioterapia, per 5 cicli se non radioterapia
4. TEP: paclitaxel 175mg/m², epirubicina 80 mg/m², cisplatino 50 mg/m² per 5 cicli ogni 21 giorni

STAGING PREOPERATORIO DELLE PAZIENTI OPERATE A MONZA

Il protocollo di stadiazione del carcinoma dell'endometrio utilizzato a Monza durante il periodo dello studio in oggetto comprendeva:

1. Raccolta dell'anamnesi patologica remota e prossima; visita ginecologica
2. Biopsia dell'endometrio e/o curettage endometriale
3. Conta ematica e test biochimici
4. Clearance della creatinina
5. Ca-125 (preoperatorio)
6. Radiografia del torace o TC del torace
7. TC o RM addome pelvi con m.d.c.

Per le pazienti operate in altro centro sono state incluse nello studio solo le pazienti di cui fosse disponibile la revisione dei preparati istologici che confermasse i criteri di inclusione suddetti . Qualora non fosse disponibile una valutazione di imaging pre-operatoria, le pazienti sono state sottoposte a rivalutazione per immagini postoperatorie al fine di escludere la presenza di malattia residua.

ANALISI STATISTICA

Sono stati calcolati il numero e la sede di recidive globali, la sopravvivenza globale specifica per neoplasia e la quota di fallimenti (dove per fallimento si è inteso sia la comparsa di recidiva, che la morte per malattia, che la morte per complicanze del trattamento).

E' stata eseguita una analisi univariata in termini di intervallo libero da malattia e sopravvivenza specifica per neoplasia per i fattori di rischio della neoplasia e in funzione del trattamento chirurgico e della terapia adiuvante somministrata.

Per valutare le differenze tra i gruppi in termini di recidive e quote di sopravvivenza sono stati utilizzati il test di Kaplan-Meier, il log-rank test e la Cox regression analysis.

RISULTATI

Dal 1988 al 2011, 357 pazienti che presentavano i criteri di inclusione dello studio sono state trattate all'ospedale san Gerardo di Monza. Di queste, 262 sono operate presso il nostro istituto e 95 sono state invece riferite per terapia adiuvante dopo chirurgia in altra sede. La revisione dei vetrini istologici è stata eseguita in tutti i casi.

L'età mediana della pazienti è stata di 59 anni (range 18-86).

17 pazienti sono state sottoposte a chirurgia vaginale per l'alto rischio operatorio, 308 sono state operate con tecnica laparotomica e 38 con tecnica laparoscopica.

In 146 pazienti non è stata effettuata alcuna valutazione del retroperitoneo pelvico e/o aortico, 44 pazienti sono state sottoposte a biopsie o sampling linfonodale pelvico, 130 ad una linfadenectomia pelvica sistematica (linfonodi iliaci esterni, interni, otturator e comuni) e 37 ad una linfadenectomia pelvica e aortica sistematica.

La mediana dei linfonodi asportati per le pazienti sottoposte a qualsiasi valutazione del retroperitoneo è stata di 24 (range 1-121).

Sono state riscontrate metastasi linfonodali in 55 pazienti (15,4%).

La mediana dei linfonodi positivi è stata di 2 (range 1-11).

Le caratteristiche istopatologiche sono riportate in tabella 1

Tabella 1

		N°	%
stadio	IB (solo G3)	71	19,9
	IC	98	27,5
	IIB	73	20,4
	IIIA	54	15,1
	IIIB	6	1,7
	IIIC	55	15,4
Invasione miometrio	< 50%	141	39,5
	> 50%	212	59,4
	Missing	4	1,1
Grado	1	14	3,9
	2	139	38,9
	3	203	56,9
	NV	1	0,3
Istotipo	CC	19	5,3
citologia	Negativa	219	61,3
	Positiva	31	8,7
	NV	73	20,4
	NA	34	9,6
LVSI	Negativo	254	71,1
	Positivo	101	28,3
	NV	2	0,6

141/357 (39,5%) pazienti non sono state sottoposte ad alcuna terapia adiuvante. Di queste 2 avevano ricevuto l'indicazione ad una chemioterapia o radioterapia che è stata rifiutata.

216 pazienti (60,5%) sono state sottoposte a terapia adiuvante.

In particolare 114 (53,2%) sono state sottoposte a radioterapia esterna sulla pelvi +/- brachiradioterapia endovaginale (1 sospensione per tossicità acuta), 62 (28,7%) a trattamento antitumorale esclusivo con carboplatino-paclitaxel

(CP; 13 pz), carboplatino o cisplatino (2 pz), platinoadriamicina (AP; 9 pz), platino-adriamicina-paclitaxel (TEP; 15 pz) o cisplatino-adriamicina-ciclofosfamide (PAC; 23 pz), mentre 40 (18%) a chemioradioterapia sequenziale con 3 cicli di cisplatino-adriamicina (AP) seguita da radioterapia o radioterapia pelvica concomitante a 2 cicli in giornata 1-22 di platino 50 mg/m² e 4 cicli di chemioterapia con carboplatino-paclitaxel (CP) in adiuvante (protocollo PORTEC 3) (1 sospensione della RT per tossicità acuta).

Non sono state osservate morti legate a complicanze della terapia primaria o adiuvante.

La tossicità relata alla terapia adiuvante somministrata è stata in linea con quanto riportato in letteratura.

Con un follow up mediano di 15 anni si sono verificate 89 recidive (25%) mentre 268 pazienti non hanno evidenziato ripresa di malattia.

261 pazienti alla chiusura del follow up sono vive senza evidenza di malattia, 8 sono vive con malattia, 96 sono decedute di cui 60 per neoplasia e 36 per altra causa (senza evidenza di recidiva).

In particolare delle 89 pazienti che hanno recidivato, le sedi di recidiva sono state:

- addominale in 8 casi	(9%)
- ossea in 6 casi	(6,8%)
- polmonare in 12 casi	(13,5%)
- pelvica in 11 casi	(12,4%)
- linfonodale pelvica in 10 casi	(11,3%)
- linfonodale aortica in 14 casi	(15,7%)
- vaginale in 11 casi	(12,3%)
- cerebrale in 2 casi	(2,2%)
- pelvica e a distanza 10 casi	(11,2)
- metastasi multiple in 4 casi	(4,5%)
- sede non definita in 1 caso	(1,1%)

Tabella 2

			DFS(CS)			OS(CS)	
	N° pz	N° eventi	HR(CI)	p	N° eventi	HR(CI)	p
Stadio I	169	33	1.65	0.02	21	1.79	0.03
II-III	188	56	(1.09-2.5)		39	(1.08-2.97)	
Stadio I-II	242	54	1.50	0.06	35	1.62	0.06
III	115	35	(0.95-2.35)		25	(0.94-2.81)	
Infiltrazione <50	141	28	1.50	0.072	14	2.27 (1.35-	0.006
>50	212	60	(0.98-2.30)		45	3.80)	
Grado 1-2	153	34	1.29	0.25	24	1.21	0.47
3	203	55	(0.85-1.95)		36	(0.73-2.01)	
LVS Neg	254	59	1.42	0.114	39	1.50	0.13
pos	101	30	(0.89-2.27)		21	(0.85-2.70)	
Linfo No	146	38	Chi2	0.53	26	Chi2	0.47
Bps-Pelvica	174	40	1.25		26	1.52	
Pelvica-aortica	37	11			8		
Tp adiuvante	141	29	1.36	0.167	13	2.43	0.0034
No Any	216	60	(0.89-2.09)		47	(1.44-4.06)	

Nella tabella 2A è riportata la distribuzione dei diversi bracci di terapia adiuvante nei vari stadi di malattia inclusi nello studio: non trattandosi di uno studio prospettico randomizzato i bracci non sono tra loro bilanciati, osservandosi ovviamente un maggior ricorso all'osservazione nelle pazienti con malattia allo stadio I ed un graduale maggior ricorso alla chemioterapia negli stadi più avanzati.

Tabella 2A

Stadio	Osservazione	RT	CT	RT/CT	ToT
I	113	42	13	1	169
II	21	36	4	12	73
III	7	36	45	27	115

p=0.001

Nella tabella 3 sono stati riportati i tassi di recidiva e decessi in funzione dello stadio di malattia.

Tabella 3

	N° pazienti	Recidive (%)	Decesso (%)
IB G3	71	12 (16,9)	4 (5,6)
IC	98	21 (21,4)	17 (17,3)
G2	37	5 (13,5)	5 (13,5)
G3	61	16 (26,2)	12 (19,7)
II	73	21 (28,8)	14 (19,2)
III	115	35 (30,4)	25 (21,7)

Nelle tabelle 4A-F sono stati riportati i tassi e le sedi specifiche di recidiva nonché i tassi di mortalità da neoplasia in funzione della terapia adiuvante effettuata in ciascun sottogruppo di stadio di neoplasia.

Tabella 4A: IBG3

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	sede	Decessi(%)
IBG3 : 71	No: 65	9 (13,8)	2:addominale Ossea Polmone Cerebrale 3: Pelvica P+D	1 (1,5)
	RT: 2	2 (100)	Addome Polmone	2 (100)
	CT: 4	1 (25)	Lgh aortici	1 (25)
	CT/RT: 0	0		0

Tabella 4B: ICG2

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	sede	Decessi(%)
ICG2 : 37	No:21	3 (14,3)	Sottouretrale Vaginale Lgh aortica	3 (14,3)
	RT: 16	2 (12,5)	P(lgh) Lgh aortici	2 (12,5)

Tabella 4C: ICG3

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	sede	Decessi(%)
ICG3 : 61	No: 27	8 (29,6)	P(lgh) 2 ossea Polmone 2 vagina 2 lgh aortici	5 (18,5)
	RT: 24	6 (25)	2 pelvica P(lgh) Lgh aortici Ossea Multipla distanza	5 (20,8)
	CT: 9	2 (22)	Polmone Setto RV	2 (22)
	CT/RT: 1	0		

Tabella 4D: II

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	sede	Decessi(%)
II : 73	No: 21	4 (19)	Vagina Lgh aortici P(N) P+D	1 (4,8)
	RT: 36	14 (38,9)	1 missing 3 vagina 2 polmone 2 addome P(lgh) Lgh aortico 2 P P+D Multipla distanza	11 (30,5)
	CT: 4	2 (50)	P Polmone +Lgh aortici	2 (50)
	CT/RT: 12	1 (8,3)	Polmone	0

Tabella 4E : IIIA-C

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	sede	Decessi(%)
III: 115	No: 7	5 (71,4)	2 P P+D Polmone addome	4 (57,1)
	RT: 36	7 (19,4)	P 2 P+D Multipla Polmone 2 Lgh aortica	5 (13,9)
	CT: 45	18 (40)	4 P+D 1 Lgh aortici 3 D polmone 1 D 2 P (lgh) 2 ossea 2 addominale 1 vagina 2 P	14 (31)
	CT/RT: 27	5 (18,5)	1 P+D 1D (cerebrale) 1 Vagina 1P 1 aortica	3 (11)

Tabella 4F Specifica sottogruppi III A Vs IIIB Vs IIIC

	Terapia adiuvante	Recidive (%)	Decessi(%)
IIIA: 54	No: 4	3 (75)	1 (25)
	RT: 17	3 (17,6)	2 (11,8)
	CT:23	10 (43,5)	9 (39,1)
	CT/RT: 10	2 (20)	1 (10)
IIIC 55	No: 3	2 (66,7)	2 (66,7)
	RT: 17	4 (23,5)	3 (17,6)
	CT:20	8 (40)	5 (25)
	CT/RT:16	3 (18,7)	2 (12,5)

Non si è osservata nessuna recidiva nei 6 casi IIIB trattati con chemioterapia (2), chemioradioterapia (1), radioterapia (3).

Abbiamo eseguito una ulteriore sottoanalisi calcolando il tasso di recidive e decessi in funzione della valutazione del retroperitoneo, l'estensione della linfadenectomia e della terapia adiuvante somministrata nelle pazienti stadio IBG3 e ICG3 (tabella 5A e 5B), con valori di p non significativi.

Tabella 5A

	Linfadenectomia	Terapia adiuvante	Recidive (%)	Decessi(%)
IBG3 : 71	NO: 38		7 (18,4)	2 (5,3)
		35 nulla 3 chemio	6 (17,1) 1 (33,3)	1 (2,8) 1 (33,3)
	P/biopsie: 23		4 (17,4)	1 (4,3)
		21 nulla 1 RT 1 chemio	3 (14,2) 1 (100) 0	0 1 (100) 0
	P-A: 10		1 (10)	1 (10)
		9 nulla 1 RT	0 1 (100)	0 1 (100)

Tabella 5B

	Linfadenectomia	Terapia adiuvante	Recidive (%)	Decessi(%)
ICG3 : 63	NO: 28		10 (35,7)	8 (28,6)
		18 nulla 14 RT 4 chemio	4 (22,2) 5 (35,7) 1 (25)	3 (16,7) 4 (28,6) 1 (25)
	P/biopsie: 28		5 (17,8)	4 (14,2)
		13 nulla 10 RT 5 chemio	3 (23) 1 (10) 1 (20)	2 (15,4) 1 (10) 1 (20)
	P-A: 5		1 (20)	0
		4 nulla 1 chemio	1 (25) 0	0 0

In tabella 6 sono riportate le sedi di recidiva delle 89 pazienti che hanno recidivato:

Tabella 6

Sede recidiva	N° pazienti
Pelvica	24 (8 vaginali isolate) (27%)
Pelvica + Distanza	14 (16%)
Distanza	50 (56%)
Missing	1 (1%)

In Tabella 6A è riportato il tasso di recidiva in relazione alla terapia adiuvante:

Tabella 6A

	Osservazione	RT	CT	CT/RT
	141	114	62	40
N°recidive	29 (20%)	31 (27%)	22 (35%)	6 (15%)

p=0.066

In tabella 6B sono riportate le sedi di recidiva in relazione alla terapia adiuvante:

Tabella 6B

Sede recidiva	NO terapia adiuvante	RT	CT	RT/CT	TOT
Vaginale isolata	4 (14%)	2 (6%)	1 (5%)	1 (17%)	8 (9%)
Pelvica	3 (10%)	7 (23%)	6 (27%)	0	16 (18%)
Pelvica + distanza	6 (21%)	4 (13%)	4 (18%)	0	14 (16%)
Distanza	16 (55%)	18 (58%)	11 (50%)	5 (83%)	50 (57%)
TOT	29 (33%)	31 (35%)	22 (25%)	6 (7%)	88

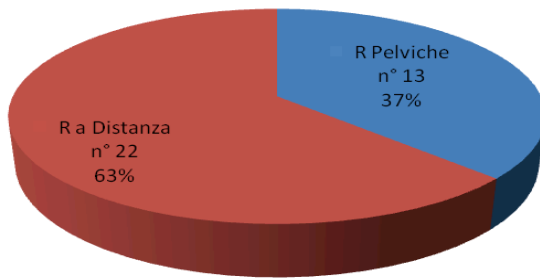
Nella Tabella 6C e nei grafici sottostanti è invece indicato il controllo di malattia ottenuto in relazione alla terapia adiuvante:

Tabella 6C

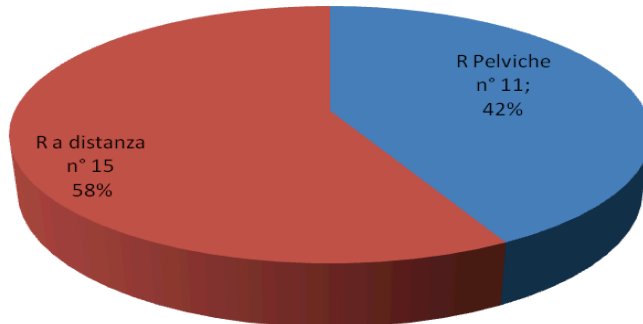
Sede recidiva	Osservazione	RT	CT	RT/CT
Pelvi	13 (37%)	13 (37%)	11 (42%)	1 (16%)
Distanza	22 (63%)	22 (63%)	15 (58%)	5 (84%)

p=0,712

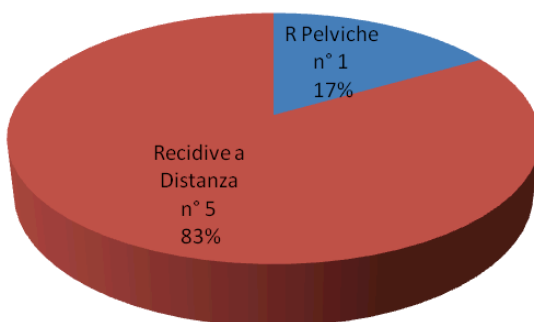
Osservazione/ RT



Chemioterapia



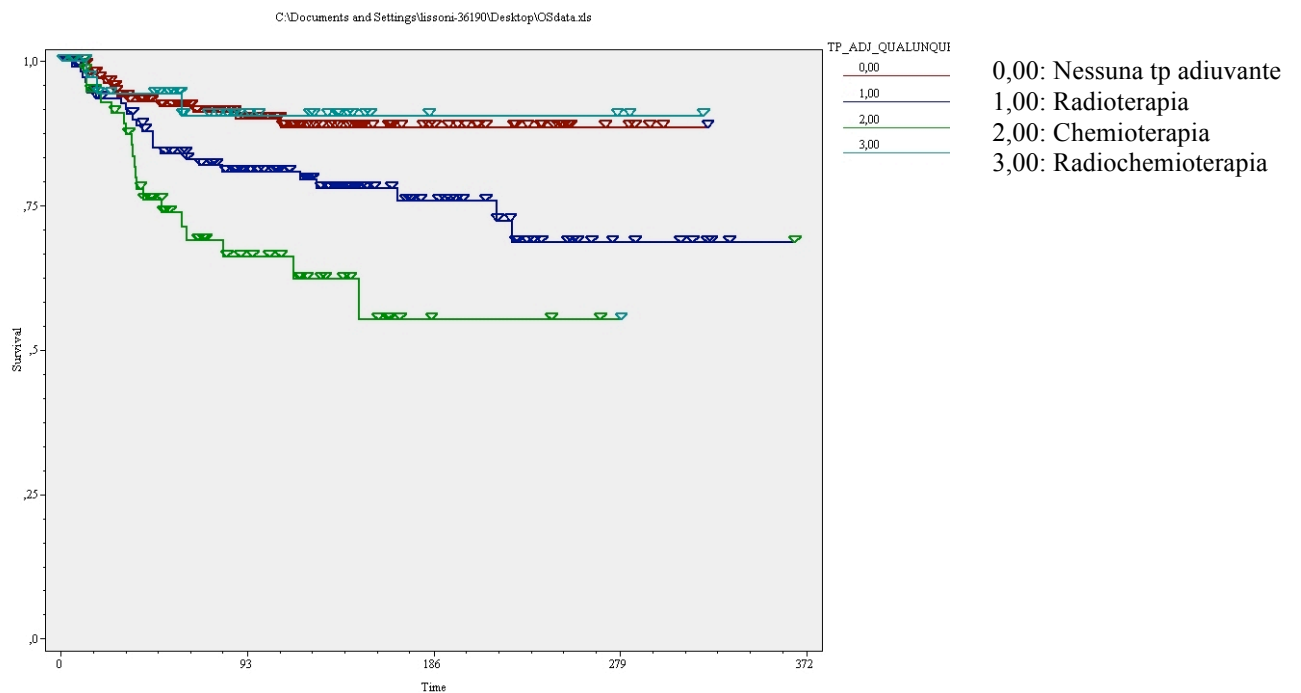
Radio/Chemioterapia



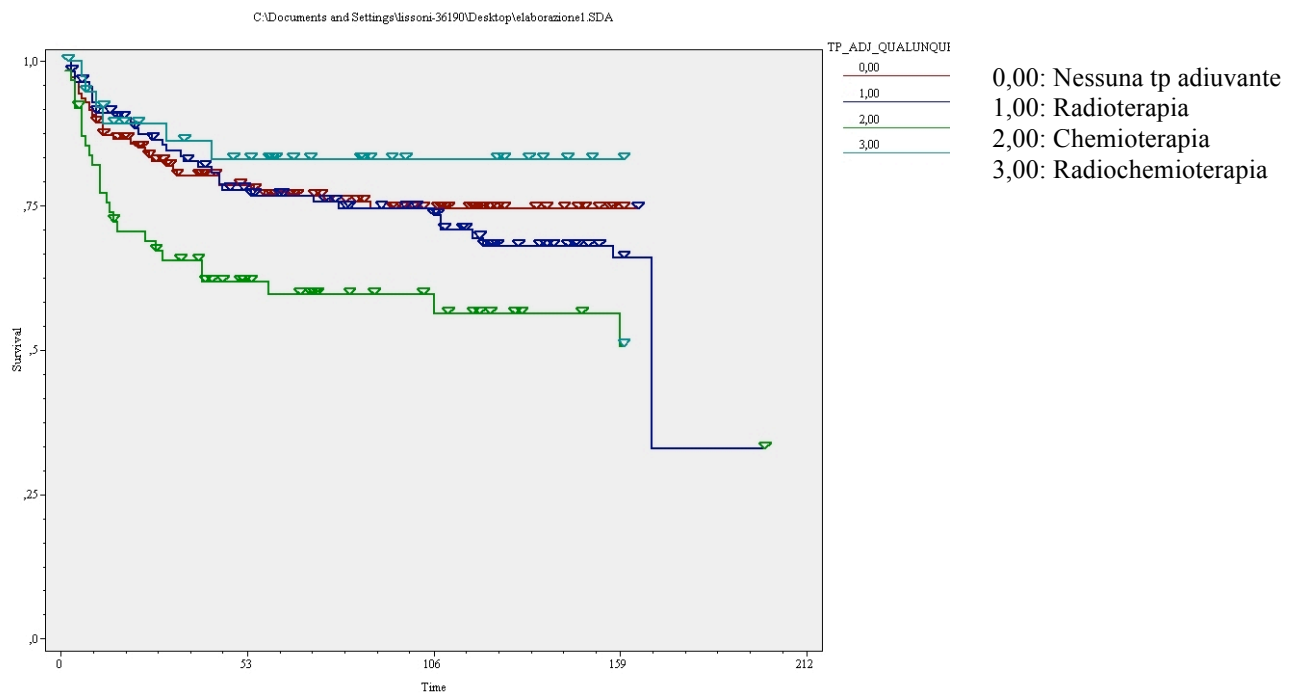
Nella nostra casistica il tasso di recidive locali è sovrapponibile nelle donne del braccio osservazione e nelle donne del braccio radioterapia (d'altra parte nel gruppo osservazione sono presenti le donne che presentano minori fattori di rischio); il braccio sottoposto a sola chemioterapia non ha mostrato un

buon controllo a distanza della malattia come ci si auspicava, mentre il braccio radiochemioterapia ha dimostrato avere un ottimo controllo locale di malattia.

Le curva di DFS ha evidenziato una sostanziale equiparazione tra il braccio chemio-RT ed il braccio osservazione, in cui sono concentrate le pazienti con minore espressione dei fattori di rischio, con dati certamente meno soddisfacenti tra le pazienti sottoposte a chemioterapia o radioterapia adiuvante.



La curva di OS ha riservato qualche sorpresa: ad una comparazione tra no-terapia adiuvante vs qualsiasi terapia adiuvante non si sono osservate significative differenze tra le due strategie, probabilmente in relazione alle profonde differenze tra i gruppi delle pazienti (come evidenziato nella analisi multivariata), tuttavia, analizzando i differenti approcci di terapia adiuvante, si evidenzia come tale omogeneità sia in realtà legata alle “cattive” performances di chemioterapia e radioterapia utilizzate singolarmente, corrette nel disegno della curva dalle ottime prestazioni della combinazione di chemio e radioterapia.



DISCUSSIONE

Come già ampiamente dimostrato in letteratura, il cancro dell'endometrio ha generalmente una buona prognosi legata soprattutto alla precocità dei sintomi: più del 75% dei casi viene infatti diagnosticato ad uno stadio precoce (FIGO stadio I) con un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni dell'80-90%.⁽³⁾ Nonostante questo, circa un quarto delle pazienti presenta prognosi sfavorevole legata sia allo stadio avanzato di malattia al momento della diagnosi, che, negli stadi precoci, alla presenza di fattori di rischio per recidiva quali l'alto grading della neoplasia, l'invasione miometriale profonda e l'interessamento degli spazi linfovascolari. ^(11;32;34)

Questi dati sono parzialmente confermati dalla nostra casistica dove per l'intervallo libero da malattia rimane statisticamente significativo lo stadio con l'invasione miometriale profonda e l'interessamento degli spazi linfovascolari che, pur non raggiungendo la significatività, vi si avvicinano molto. I fattori statisticamente significativi per la sopravvivenza globale sono risultati lo stadio e l'infiltrazione miometriale profonda con l'infiltrazione degli spazi linfovascolari che anche in questo caso si avvicina molto alla significatività.

Il grado di differenziazione della neoplasia non sembra invece influenzare né l'intervallo libero da malattia, né la sopravvivenza globale.

Nella nostra popolazione, come dimostrato in Tabella 3, i veri alti rischi sono gli stadi IC G3 e i II-III stadi che presentano un tasso di recidive del 30% circa e una mortalità del 20% circa, in linea con le percentuali riportate in letteratura.

Nelle tabelle 4A-F sono stati riportati i tassi e le sedi specifiche di recidiva nonché i tassi di mortalità da neoplasia in funzione della terapia adiuvante effettuata in ciascun sottogruppo di stadio di neoplasia.

In letteratura numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che nelle donne con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio l'utilizzo della radioterapia pelvica come trattamento adiuvante, permette di ottenere un ottimo controllo locale della malattia senza però incidere positivamente sulla sopravvivenza

globale. Al contrario l'utilizzo della sola chemioterapia, che concettualmente dovrebbe essere il trattamento ideale in una malattia che, come evidenziato dalle sedi di recidiva della nostra esperienza, tende ad assumere carattere di patologia sistemica, rimane piuttosto controverso: se infatti è probabile che riduca l'incidenza delle recidive a distanza è stato però riportato un aumentato tasso di recidive pelviche ⁽⁴³⁾ con tasso di intervallo libero da malattia e di sopravvivenza sovrapponibili alle donne che hanno ricevuto solo radioterapia. ^(41,42) Purtroppo la valutazione del pattern di recidiva negli stadi IIIA e IIIC non evidenzia una maggiore efficacia della chemioterapia.

La variabilità negli schemi utilizzati, in massima parte condizionati dalla tipologia delle pazienti (obesità, patologie concomitanti, età, ecc.), potrebbe in qualche caso rendere ragione delle prestazioni complessivamente poco soddisfacenti della chemioterapia quale terapia adiuvante.

Da qui l'inizio di diversi studi randomizzati che attualmente stanno indagando il ruolo della chemioradioterapia come terapia adiuvante in modo da definire se tale terapia combinata determini un miglioramento dell'intervallo libero da malattia e/o della sopravvivenza globale di queste pazienti. (vedi PORTEC-3)

Il nostro studio sembrerebbe convalidare tale ipotesi.

Nella nostra casistica, infatti, se si considera il tasso di recidiva in relazione alla terapia adiuvante (tabella 6A), è possibile vedere come le donne sottoposte, dopo chirurgia, a radiochemioterapia, abbiano un tasso decisamente minore di recidive (15%; $p=0.066$) con un intervallo libero da malattia ed un tasso di sopravvivenza globale superiore rispetto alle donne che sono state sottoposte solo a radioterapia o solo a chemioterapia.

Se andiamo poi a valutare la distribuzione delle recidive in relazione alla terapia adiuvante, vediamo come queste donne presentino un ottimo controllo locale di malattia (16% vs 42% delle donne sottoposte a chemioterapia e 37% delle donne sottoposte a radioterapia o a nessuna terapia adiuvante), mentre non presentano un buon controllo a distanza.

Questo potrebbe essere dovuto al fatto che probabilmente lo schema chemioterapico utilizzato non è il più efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM : Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J cancer* 97: 72-81, 2002
2. Bokhman JV : Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15(1):10-7,1983
3. Benedetti Panici P, Basile S et al : Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1707-1716,2008
4. Straughn JM, Huh WK, Orr JW et al : Stage Ic adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy small star, filled. *Gynecol Oncol* 89:295-300,2003
5. Greven KM, Randall M, Fanning J, et al : Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:529-534,1990
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al: Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Caecinoma Trial. *J Clin Oncol* 22:1234-1241, 2004
7. Naumann RW,Higgins RV, HallJB: the use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 75:4-9, 1999
8. Koh WJ, Trans AB, Douglas JG, et al :Radiation therapy in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15:417-432, 2001
9. Greven KM, Corn BW: Endometrial cancer. *Curr Probl Cancer* 21:65-127,1997
10. Jerezek-Fossa BA: Postoperative irradiation in endometrial cancer: still a matter of controversy. *Cancer Treat Rev* 27:19-33,2001

11. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 92:744-751,2004
12. Briet JM, Hollema H, reesink N, et al: Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96: 799-804,2005
13. Alektiar KM, McKee A, Lin O, et al: Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO 3 cancer? *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 54:79-85,2002
14. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, et al: Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol oncol* 95:593-596,2004
15. Hamilton CA, Liu L, Osann KN, et al : Observation versus adjuvant treatment in early stage uterine serous carcinoma. *Proc Int Gynecol Cancer Soc 2004, Abstract 57. 2005*
16. Lin F, Zhang QJ, Zheng FY, et al: Laparoscopically assisted versus open surgery for endometrial cancer - a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Int. J. Gynecol. Cancer* 18(6),1315-1325 (2008)
17. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, et al: Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol. Oncol* 112(2), 415-421 (2009)
18. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al: Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 27(32),5331-5336 (2009)
19. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JI et al: Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of

- gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 27(32), 5337-5342 (2009)
20. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al: Recurrence and survival after randomization to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer (Gynecologic Oncology Grupo LAP2). *Gynecol Oncol* 117(2), 393-393 (2010)
 21. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199 (4), 360.e1-9 (2008).
 22. Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy? *Gynecol. Oncol.* 113(1), 36-41 (2009).
 23. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol. Oncol.* 119(2), 291-294 (2010).
 24. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60:2035-2041,1987
 25. COSA-NZ-UK endometrial cancer study group: Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 6:102107, 1996
 26. Trimble EL, Kosary C, Park RC: lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 71:340-343,1998.
 27. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 40:55-65,1991

28. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al: Retrospective Analysis of Selective Lymphadenectomy in Apparent Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2005
29. Mohan DS, Samuels MA, et al: Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma (see comments). *Gynecol Oncol* 70:165-171,1998
30. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD: Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol* 87:1041-1044, 1996
31. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Quian Q, et al: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009 Jan 10; 373 (9658):125-36. Epub 2008
32. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM et al: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 355 (9213), 1404-1411 (2000).
33. Soderini AAJ, Sardi JE: Role of adjuvant radiotherapy (RT) in intermediate risk (1b G2-3-1c) endometrioid carcinoma (EC) after extended staging surgery (ESS). Preliminary reports of a randomised trial. *Int. J. Gynecol. Cancer* 13(Suppl.1), 1-22 (2003) (Abstract PO147).
34. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage-I endometrial carcinoma-clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet. Gynecol.* 56(4), 419-426 (1980)
35. Kong A, Simera I, Collingwood M, et al: Cochrane Gynaecological Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer:

- systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 18, 1595-1604 (2007).
36. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC et al: Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from randomized trial. *Gynecol. Oncol.* 89(2), 201-209 (2003)
 37. Johnson N, Cornes P: Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 114(11), 1313-1320 (2007)
 38. Blake P, Swart AM, Orton J et al: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373 (9658), 137-146 (2009)
 39. Nout RA, Smit V, Putter H et al: Vaginal brachiterapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non inferiority, randomised trial. *Lancet* 375 (9717), 816-823 (2010)
 40. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al: Randomized Phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 24(1): 36-44, 2006
 41. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate -and high- risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108:226-233, 2008.
 42. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266-271

43. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J et al: Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1145-1153, 2001
44. Frigerio L, Mangili G, Aletti G, et al: Concomitant radiotherapy and paclitaxel for high-risk endometrial cancer: first feasibility study. *Gynecol Oncol* 81:53-57, 2001
45. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY, et al: A phase study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 63:299-303, 1996
46. Greven K, Winter K, Underhill K, et al: Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155-159.
47. Hogberg T, Rosemberg P, Kristensen G, et al: A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT)_± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007, *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No.18S:5503.*
48. Hogberg T, Signorelli M, et al: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010 Sep; 46 (13): 2422-31. Epub 2010 Jul 7

INDICE

INTRODUZIONE pag. 1

TUMORE ENDOMETRIALE AD ALTO RISCHIO pag. 3

CHIRURGIA pag. 5

Laparotomia vs laparoscopia pag. 5

Ruolo della Linfadenectomia pag. 7

RUOLO DELLA TERAPIA ADIUVANTE pag. 9

Radioterapia pag. 9

Chemioterapia pag. 11

Radiochemioterapia pag. 14

SCOPO DELLA TESI / MATERIALI E

METODI pag. 18

SELEZIONE DELLE PAZIENTI pag. 19

TERAPIA ADIUVANTE pag. 20

ANALISI STATISTICA pag. 22

RISULTATI

pag. 23

DISCUSSIONE

pag. 37

BIBLIOGRAFIA

pag. 41

INDICE

pag. 48