



IL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI



Giugno 2022

IL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

A cura di:

Coordinatore:

Domenica Lorusso

Gruppo di lavoro:

Vittoria Carbone

Viola Ghizzoni

Elena Giudice

Lucia Musacchio

Maria Teresa Perri

Caterina Ricci

Vanda Salutarì

UOC di Ginecologia Oncologia

Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS

SOMMARIO

Epidemiologia e diagnosi	4
Il tumore dell'endometrio: di che cosa si tratta?	4
Quanto è frequente?	4
Esiste una causa che porta allo sviluppo del tumore dell'endometrio?	4
Con quali sintomi si può presentare il carcinoma dell'endometrio?	5
A quali esami dovrò sottopormi?	5
La chirurgia nel tumore dell'endometrio	6
In cosa consiste la linfoadenectomia e la tecnica del linfonodo sentinella?	7
In cosa consiste l'intervento chirurgico negli stadi iniziali?	7
In cosa consiste l'intervento negli stadi avanzati?	8
Cosa accade subito dopo l'intervento?	8
È possibile la chirurgia alla recidiva?	8
È possibile una gravidanza ?	8
In quanti stadi si divide il carcinoma dell'endometrio?	9
Quali sono i fattori che determinano la scelta della terapia dopo l'intervento chirurgico?	10
Nuova Classificazione Molecolare e cosa cambia?	11
Cosa cambia con la nuova classificazione?	12
Ho la possibilità di sapere a quale sottogruppo appartiene il mio tumore?	12
Il trattamento adiuvante nel carcinoma dell'endometrio	13
Radioterapia	13
Chemioterapia	13
Il trattamento medico della recidiva	15
Quale tipo di trattamenti medici possono essere presi in considerazione?	15
La terapia ormonale	16
Chemioterapia	16
L'immunoterapia e i nuovi farmaci "target": nuovi approcci mirati per nuove classificazioni	16
Immunoterapia	17
Quali opzioni per le donne con profilo MSI-H?	17
E quali PER LE MSS?	17
Quali effetti collaterali aspettarsi dall'immunoterapia?	18
Altre terapie a bersaglio molecolare in fase di studio	18

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI

Il tumore dell'endometrio: di che cosa si tratta?

Il tumore dell'endometrio è una neoplasia che origina dalle cellule che rivestono la cavità interna dell'utero, l'organo deputato al concepimento ed in cui si sviluppa il feto nel corso della gravidanza. La maggior parte di questi tumori sono adenocarcinomi, ovvero neoplasie che originano dalle cellule responsabili della produzione di muco e di altri fluidi che vengono rilasciati nella cavità uterina.

Quanto è frequente?

Nel mondo occidentale (Europa, USA), il cancro dell'endometrio rappresenta la settima causa più comune di morte dovuta a tumore nelle donne. In Italia, il tumore dell'endometrio costituisce la terza neoplasia più frequente nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni e la sopravvivenza a cinque anni per le pazienti affette da tale neoplasia si aggira intorno al 77%; in totale, sono circa 122.600 le donne che vivono dopo un tumore del corpo dell'utero.

Esiste una causa che porta allo sviluppo del tumore dell'endometrio?

Al giorno d'oggi non è stata identificata una

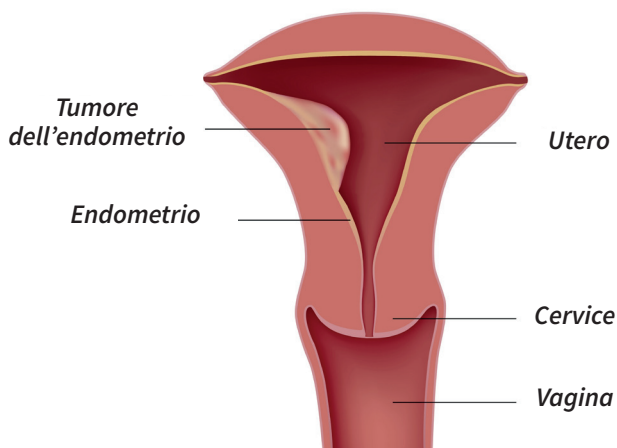
precisa causa che porta allo sviluppo di questo tumore, ma sono stati individuati dei fattori di rischio che aumentano la probabilità nella vita della donna di sviluppare il tumore dell'endometrio. Ciononostante, è possibile che alcune donne sviluppino questo tipo di neoplasia nonostante non presentino alcun fattore di rischio, come d'altra parte è possibile che donne che invece presentano tutti i fattori di rischio non svilupperanno mai il tumore dell'endometrio.

Storicamente, i tumori dell'endometrio sono stati suddivisi in due grandi categorie in base alle caratteristiche anatomo-patologiche: è stato così identificato un tumore dell'endometrio di tipo I (estrogeno-dipendente) e un tumore dell'endometrio di tipo II (estrogeno-indipendente); anche i fattori di rischio legati a questi due tipi di tumore sono differenti.

Per quanto riguarda il tumore dell'endometrio di tipo I, esiste un denominatore comune alla base di tutti i fattori di rischio che concorrono all'aumentata probabilità di sviluppare questo tipo di neoplasia: la presenza di una elevata attività ormonale estrogenica non ben bilanciata dagli altri ormoni tipici della donna, i progestinici. Infatti la maggior parte dei tumori dell'endometrio, per potersi sviluppare e per poter crescere, ha bisogno di estrogeni.

I principali fattori di rischio possono essere suddivisi in diverse categorie:

- Fattori ambientali: il sovrappeso, l'obesità, una dieta ricca di grassi animali, il diabete, l'ipertensione arteriosa. L'invecchiamento, infine, aumenta il rischio di sviluppare questo tipo di tumore; infatti, circa l'80% dei casi insorge in donne in post-menopausa di età superiore a 60 anni.
- Fattori ormonali: menarca precoce, menopausa tardiva, policistosi ovarica, nulliparità, Fattori eredo-familiari: una storia familiare di cancro dell'endometrio, e cioè la presenza in famiglia di una parente di primo grado



IL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

Informazioni per le pazienti



(madre, sorella o figlia) che ha avuto questo tipo di tumore aumenta il rischio di svilupparne uno; esistono inoltre sindromi genetiche, come la sindrome di Lynch, associate a questo tipo di tumore: le donne che hanno ereditato geneticamente questa sindrome sono a rischio elevato di sviluppare un tumore del colon e dell'endometrio; una donna su 2 con questa sindrome svilupperà un cancro dell'endometrio nell'arco della vita e la presenza di questa sindrome è responsabile di circa il 5% di tutti i tumori dell'endometrio. Sono stati inoltre identificati dei fattori protettivi nei confronti del tumore dell'endometrio di tipo I: gli anticoncezionali orali combinati (in cui sono presenti sia estrogeni sia progestinici), l'attività fisica e un regime alimentare ricco di fibre sembrerebbero essere fattori che diminuiscono il rischio di sviluppare questo tipo di tumore. Il tumore dell'endometrio di tipo II, invece, è una neoplasia non dipendente dagli estrogeni

per cui non presenta i fattori di rischio sopra menzionati. L'età avanzata, un trattamento precedente per altra neoplasia (con radioterapia della pelvi o con tamoxifene) sono alcuni dei fattori di rischio individuati.

Con quali sintomi si può presentare il carcinoma dell'endometrio?

Un sanguinamento vaginale nelle donne in menopausa o un sanguinamento inatteso, e cioè al di fuori del periodo del flusso mestruale, per le donne in età fertile, rappresentano il segno clinico più frequente di manifestazione del tumore dell'endometrio. Soprattutto in menopausa, ogni volta che si presenta un sanguinamento vaginale, è importante sempre richiedere un consulto ginecologico.

A quali esami dovrò sottopormi?

La visita ginecologica permetterà al ginecologo di valutare la provenienza del sanguinamento e nel sospetto di patologia che origina dall'en-

dometrio, richiede l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici:

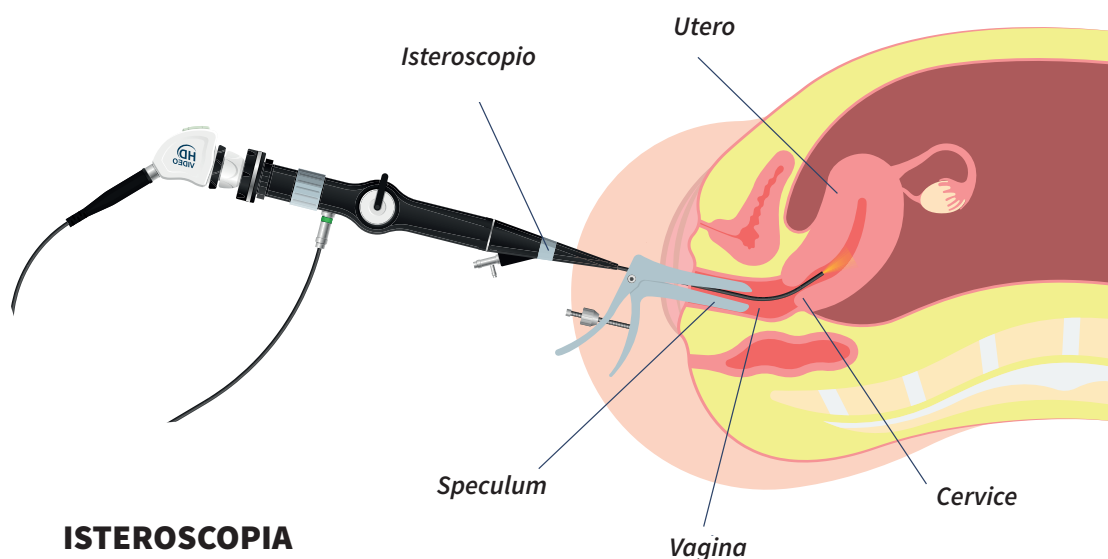
- Ecografia pelvica transvaginale, che permette la visualizzazione della cavità uterina mediante ultrasuoni: questo esame permette la misurazione dello spessore dell'endometrio; nelle donne in menopausa, questo spessore dovrebbe essere inferiore a 5 mm; se lo spessore endometriale nella donna in menopausa supera questo cut-off (o se lo spessore endometriale nella donna fertile non risultasse sincrono e in accordo con la fase del ciclo mestruale e/o superiore a 15 mm), è indicato procedere ad ulteriori accertamenti diagnostici.
- Isteroscopia: questo esame permette la visualizzazione mediante un telescopio della cavità interna dell'utero e permette di effettuare dei prelievi biotipici che verranno analizzati successivamente da un anatomo-patologo, il quale potrà analizzare in laboratorio il tessuto prelevato e deciderà se si tratta di tessuto tumorale. Si otterrà in questo modo la cosiddetta "diagnosi istologica" di tumore dell'endometrio.
- Indagini strumentali: per definire quanto è esteso il tumore dell'endometrio saranno poi necessari degli approfondimenti radiologici con esami strumentali quali la Risonanza ma-

gnetica della pelvi per capire meglio l'estensione locale della malattia e la TAC torace addome con mezzo di contrasto per escludere la presenza di metastasi a distanza.

LA CHIRURGIA NEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

La chirurgia svolge un ruolo fondamentale per il management del tumore dell'endometrio; gli obiettivi principali della chirurgia sono due: la stadiazione della malattia e la rimozione del tumore. Tutte le pazienti necessitano di una valutazione anestesiologica preoperatoria al fine di quantificare il rischio chirurgico, in particolare in presenza di obesità o patologie internistiche cardiologiche e metaboliche (diabete e ipertensione) che possono rappresentare controindicazioni all'esecuzione dell'intervento.

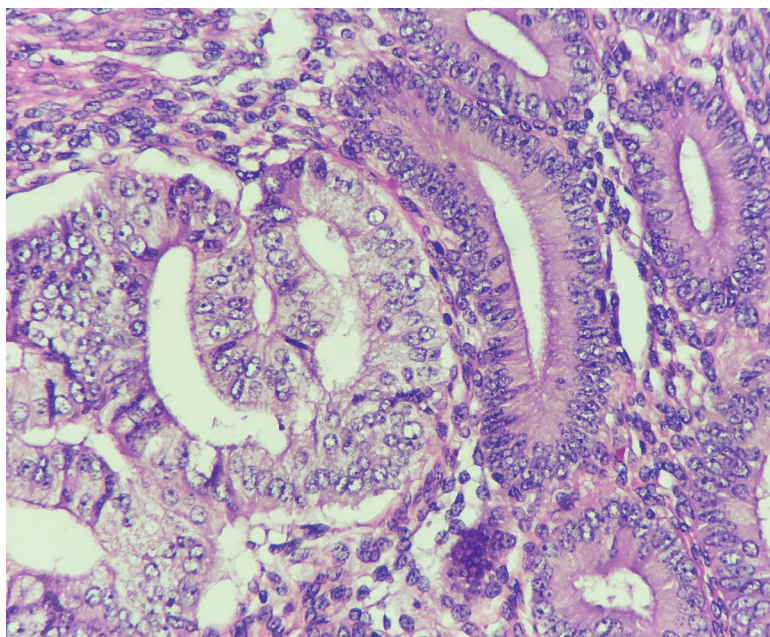
L'intervento chirurgico, generalmente eseguito per via laparoscopica (tecnica chirurgica mininvasiva), consiste nella rimozione dell'utero, delle tube di Fallopio, delle ovaie con valutazione dello stato linfonodale me-



dianche la tecnica del linfonodo sentinella e, dove questo non venisse identificato, con l'asportazione dei linfonodi pelvici e lomboaortici. Inoltre, durante l'intervento chirurgico, i chirurghi esploreranno tutti gli organi della cavità addominale, come il fegato, l'intestino, l'omento, il peritoneo, per determinare la diffusione della malattia e, qualora identifichino lesioni asportabili, procederanno alla loro rimozione. Tutto il materiale asportato verrà analizzato in laboratorio dall'anatomo-patologo, permettendo così la stadiazione della malattia e il successivo iter terapeutico.

In cosa consiste la linfadenectomia e la tecnica del linfonodo sentinella?

La linfadenectomia consiste nella rimozione dei linfonodi localizzati nell'area di drenaggio dell'utero, che quindi rappresentano una via di diffusione metastatica del tumore. Tale procedura risulta inevitabile e necessaria nei casi di una diffusione linfonodale macroscopica della malattia, ma laddove non si evidenzino linfonodi ingrossati e sospetti, la linfadenectomia è una procedura che va valutata con attenzione perché può determinare complicanze post-operatorie in assenza di un vantaggio oncologico. Inoltre, attualmente non abbiamo studi che ci dimostrino un reale valore terapeutico della linfadenectomia, mentre rimane importante sapere se ci sono linfonodi coinvolti dalla malattia. Per questo motivo è stata introdotta nella pratica chirurgica la tecnica del linfonodo sentinella che consente attraverso l'analisi della prima stazione linfonodale di drenaggio del tumore, di valutare la possibile diffusione della malattia, evitando così una procedura chirurgica inutile. Il linfonodo sentinella viene identificato mediante una telecamera ad infrarossi dopo iniezione di un colorante (verde indocianina) a livello della cervice uterina. Viceversa, nel caso in cui agli esami eseguiti nel pre-operatorio (TAC o Risonanza Magnetica), si evi-



denziasse un grosso pacchetto linfonodale, si procederebbe inevitabilmente all'asportazione del tessuto patologico senza procedere all'analisi del linfonodo sentinella.

In cosa consiste l'intervento chirurgico negli stadi iniziali?

Negli stadi iniziali di malattia, l'intervento chirurgico può essere eseguito mediante un approccio mini-invasivo laparoscopico o robotico. La laparoscopia è una tecnica chi-



chirurgica che consente di eseguire l'intervento attraverso piccole incisioni sub centimetriche della parete addominale con rimozione degli organi attraverso la vagina. Questo permette di ottenere un enorme vantaggio nel recupero post-operatorio, con una riduzione della degenza ospedaliera senza alterare il risultato oncologico. In pazienti obese, viene preferito un approccio robotico in cui il chirurgo mediante una consolle guida gli strumenti sul campo operatorio. Questo permette una maggiore precisione chirurgica e una minore durata dell'intervento chirurgico. Entrambe le metodiche devono essere eseguite in un centro specialistico da un chirurgo ginecologo oncologo altamente qualificato ed esperto.

In cosa consiste l'intervento negli stadi avanzati?

Negli stadi avanzati ma suscettibili di trattamento chirurgico, l'intervento può essere eseguito attraverso un'incisione longitudinale sull'addome per ottenere la massima radicalità chirurgica. In stadi avanzati non suscettibili di asportazione completa del tumore, la chirurgia svolge un ruolo marginale e può essere utile solo al fine di eseguire una diagnosi istologica prima di avviare la paziente a un trattamento chemioterapico e/o radioterapico.

Cosa accade subito dopo l'intervento?

Dopo l'intervento chirurgico, i tempi di ripresa post-operatoria variano in relazione al tipo di intervento chirurgico. Una rapida mobilitazione, rimozione del catetere vescicale e una reintroduzione di una alimentazione controllata possono avvenire anche a 24/48 ore dall'intervento, consentendo una riduzione della durata della degenza. Infatti, l'approccio mini-invasivo permette spesso una dimissione a 24/48 ore. In caso di interventi più complessi la ripresa post-operatoria può richiedere più tempo e la durata della degenza può essere anche di 7-10 giorni.

È possibile la chirurgia alla recidiva?

I tumori dell'endometrio, indipendentemente dallo stadio iniziale e dall'ottimo trattamento eseguito, possono recidivare a distanza di mesi o anni. La sede principale della recidiva è la cavità addominale e la chirurgia può essere considerata come primo step di trattamento, qualora si tratti di una lesione chirurgicamente asportabile completamente e le condizioni cliniche della paziente lo consentano. In tali casi la chirurgia può prevedere anche procedure complesse, come l'asportazione della vescica e del retto con confezionamento di urostomia (derivazione esterna delle urine) oppure ileo/colonstomia (derivazione esterna delle feci). La valutazione della paziente da sottoporre ad intervento deve essere effettuata da un ginecologo oncologo esperto in un team multidisciplinare.

È POSSIBILE UNA GRAVIDANZA?

Nel caso di un tumore iniziale, di basso grado, confinato all'endometrio o con minima invasione del miometrio (strato muscolare dell'utero) e in pazienti giovani fortemente desiderose di una gravidanza, si può considerare un trattamento conservativo dell'utero per preservare il potenziale riproduttivo. In tali casi il trattamento consiste nella somministrazione di ormoni progestinici per bocca, o per bocca e



localmente (mediante spirale medicata con progesterone che si inserisce direttamente nell'utero) in combinazione o meno ad una isteroscopia operativa che consente di asportare in parte o completamente il tumore.

Le caratteristiche anatomo-patologiche della malattia, la sua diffusione valutata mediante esami strumentali (es. TAC, RMN, Ecografia trans-vaginale) e il potenziale riproduttivo della coppia, sono essenziali per la scelta dell'iter terapeutico della paziente. In ogni caso va sempre considerato che non si tratta di un trattamento standard, che comporta un rischio di non efficacia o di potenziale recidiva nel tempo e, che al completamento del desiderio di maternità, l'utero deve essere comunque asportato. Per tutti questi motivi è di fondamentale importanza che queste pazienti vengano seguite in un centro specialistico con personale esperto e qualificato.

IN QUANTI STADI SI DIVIDE IL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO?

La stadiazione ha lo scopo di valutare l'estensione del tumore e la prognosi.

Per il carcinoma dell'endometrio viene comunemente utilizzata la stadiazione della Federazione Internazionale di Ginecologia Oncologica (FIGO), che divide i tumori endometriali in 4 stadi.

Il primo stadio si riferisce ai tumori confinati al corpo dell'utero.

Il secondo stadio si riferisce a un tumore che coinvolge il collo dell'utero.

Lo stadio 3 include i tumori che si estendono alle ovaie, alla pelvi, alla vagina e/o che hanno dato metastasi ai linfonodi pelvici e addominali.

Lo stadio 4 si riferisce ai tumori che infiltrano il retto o la vescica o che danno localizzazioni ad organi "distanti" (fegato, polmone, ossa, peritoneo, etc).

STADIO	DEFINIZIONE
STADIO I	Il tumore è circoscritto all'utero. Lo stadio I è suddiviso negli stadi IA e IB a seconda della profondità di invasione del miometrio da parte del tumore
STADIO IA	Il tumore è limitato all'endometrio o ha invaso il miometrio per meno del 50% del suo spessore
STADIO IB	Il tumore ha invaso il miometrio per più del 50% del suo spessore
STADIO II	Il tumore ha coinvolto il collo dell'utero
STADIO III	Il tumore si è diffuso oltre l'utero e la cervice ad altre parti dell'apparato genitale femminile (vagina, ovaio, tube di Falloppio o tessuti che circondano l'utero), o ai linfonodi pelvici e/o addominali
STADIO IV A	Il tumore si è diffuso al retto e/o alla vescica
STADIO IV B	Il tumore si è diffuso ad altri organi del corpo (metastasi)

QUALI SONO I FATTORI CHE DETERMINANO LA SCELTA DELLA TERAPIA DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO?

La definizione delle successive scelte terapeutiche si basa sulla definizione delle classi di rischio di recidiva che fino a poco tempo fa si basava solo su caratteristiche istologiche del tumore e considera lo stadio della malattia, il grado, il tipo istologico e l'invasione degli spazi linfovascolari, cioè la presenza di cellule tumorali nei vasi sanguigni e linfatici all'interno e in prossimità del tumore. Più recentemente la classificazione in gruppi di rischio è stata arricchita dalle informazioni che vengono dallo studio della biologia molecolare del tumore.



CLASSE DI RISCHIO	CARATTERISTICHE
Basso rischio	Stadio IA Istotipo endometrioido Grado 1-2 Assenza di invasione linfovascolare
Intermedio	-Stadio IB, istotipo endometrioido, grado 1-2 + assenza di invasione linfovascolare -Stadio IA, istotipo endometrioido, grado 3 + assenza di invasione linfovascolare - Stadio IA istotipo non endometrioido (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma) senza infiltrazione del miometrio
Intermedio-alto	-Stadio I, istotipo endometrioido con invasione degli spazi linfovascolari -Stadio IB, istotipo endometrioido, grado 3 (indipendentemente dalla invasione degli spazi linfovascolari) - Stadio II, istotipo endometrioido
Alto	Stadi III-IVA Stadi I-IVA, istotipo non endometrioido (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma)



NUOVA CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE E COSA CAMBIA?

Fino a pochi anni fa i tumori dell'endometrio venivano distinti in due grandi categorie sulla base della loro istologia. I carcinomi dell'endometrio di tipo I, erano rappresentati dai tumori endometrioidi, di grado 1 e 2, che si riteneva fossero associati ad un eccesso di estrogeni, all'obesità e all'ipertensione. Questi tumori venivano considerati meno aggressivi, con minore capacità di dare metastasi e quindi con una buona prognosi.

I carcinomi dell'endometrio di tipo II, includevano i carcinomi sierosi, a cellule chiare, i carcinosarcomi ed i tumori di grado 3, e non erano associati ad un eccesso di estrogeni. Questi tumori erano considerati più aggressivi, con maggiore capacità di metastatizzare e quindi a peggiore prognosi.

Nel 2013, grazie ad un miglioramento delle conoscenze in ambito molecolare, è stata intro-

dotta una nuova classificazione, che divide i tumori dell'endometrio in 4 distinti sottogruppi sulla base di specifiche alterazioni molecolari e dell'espressione di specifiche proteine.

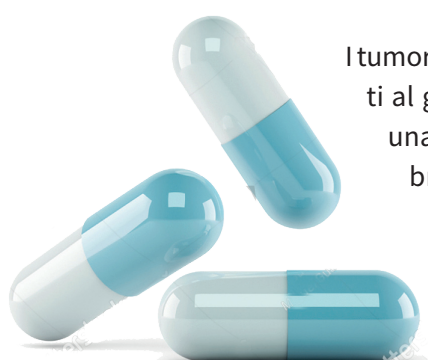
- 1) POLE ultramutated,**
- 2) MSI hypermutated,**
- 3) copy number low e**
- 4) copy number high.**

Ciascuno di questi gruppi presenta specifiche alterazioni molecolari che ne condizionano la prognosi e il trattamento. I tumori **POLE mutati**, che più frequentemente presentano mutazioni a carico dei geni PTEN, PIK3CA e RAS, sono considerati tumori a prognosi eccellente e si presentano generalmente a stadi più precoci della malattia. I tumori POLE mutati allo stadio I-II I tumori sono considerati a basso rischio e non richiedono terapia adiuvante indipendentemente da altri fattori clinici di rischio. **MSI-mutati o instabili**, sono tumori che presentano un alto tasso di mutazioni a carico di un sistema di riparazione dei danni al codice geneti-

co noto come “mismatch repair”. I tumori del gruppo **copy number low**, sono nella maggior parte dei casi tumori di grado 1, con mutazioni a carico dei geni PTEN e PIK3CA, e con un'elevata espressione dei recettori ormonali e, per finire, i tumori del gruppo **copy number high**, sono frequentemente tumori ad istologia speciale, come i carcinomi dell'endometrio sierosi o a cellule chiare, e con mutazione a carico del gene TP53. Quest'ultimo gruppo racchiude tumori dotati di un comportamento biologico particolarmente aggressivo, capacità di metastatizzare e cattiva prognosi. La mutazione della p53 associata alla invasione del miometrio di qualunque grado, configura un alto rischio indipendentemente da altri fattori biologici e richiede un trattamento adiuvante rappresentato da chemioterapia o dalla combinazione della chemio e radioterapia. La mutazione della p53 in assenza di infiltrazione miometriale configura la paziente come rischio intermedio che richiede un trattamento adiuvante generalmente radioterapico. Se il tumore ha una mutazione della p53 ed è limitato ad un polipo, generalmente non richiede nessun trattamento adiuvante.

Cosa cambia con la nuova classificazione?

Questa nuova classificazione consente di meglio capire e prevedere quale sarà il comportamento del tumore, la prognosi della paziente ed inoltre la possibilità di utilizzare specifici approcci terapeutici, più o meno aggressivi, ed utili a contrastare nella maniera più opportuna la malattia.



I tumori endometriali, appartenenti al gruppo **MSI-mutati**, hanno una prognosi intermedia, sembrano rispondere meno alla chemioterapia ma possono beneficiare del trattamento con immunoterapia e numerosi studi

sono stati condotti a tale proposito. In Europa è stato approvato il primo immunoterapico, il **Dostarlimab**, disponibile da qualche tempo anche in Italia nell'ambito di un programma di uso compassionevole, per le pazienti con tumori dell'endometrio MSI instabili che non abbiano risposto alla chemioterapia a base di platino, o che abbiano una recidiva di malattia già precedentemente trattata con non più di due linee chemioterapiche. Più recentemente EMA (agenzia europea del farmaco) ha approvato la combinazione di un immunoterapico Pembrolizumab e di un inibitore orale delle tirosin chinasi Lenvatinib nelle pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio che hanno ricevuto e sono andate in progressione dopo una precedente linea di chemioterapia a base di platino, indipendentemente dalla mutazione MSI. La combinazione ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione, il tasso di risposta e la durata della risposta rispetto alla chemioterapia a base di taxolo settimanale e antracicline. La tossicità della combinazione è peculiare e richiede molta attenzione nella gestione; è rappresentata da diarrea, ipertensione, tireopatie, nausea, vomito, perdita di peso e disturbi muscolo-scheletrici.

Nella Gazzetta Ufficiale del 2 aprile 2022 è stata pubblicata la DETERMINA AIFA n.37873/2022 (del 30 marzo 2022) relativa all'inserimento dei medicinali Pembrolizumab e Lenvatinib nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, in progressione durante o dopo trattamento con terapia contenente platino.

Ho la possibilità di sapere a quale sottogruppo appartiene il mio tumore?

Ad oggi esiste questa possibilità. L'utilizzo di specifici marcatori molecolari da ricercare

con test di sequenziamento genico o in immunoistochimica consente di classificare i diversi tipi di tumore lasciando all'oncologo la possibilità di definire il migliore approccio terapeutico da utilizzare per la paziente.

IL TRATTAMENTO ADIUVANTE NEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

L'intervento chirurgico risulta essere, per la maggior parte delle pazienti, sufficiente e risolutivo, soprattutto se la malattia viene diagnosticata in stadio precoce.

Negli stadi più avanzati però può essere necessario proseguire il trattamento con una terapia che viene definita adiuvante, che ha la funzione di prevenire o di ritardare l'eventuale ritorno della malattia, aumentando pertanto la sopravvivenza.

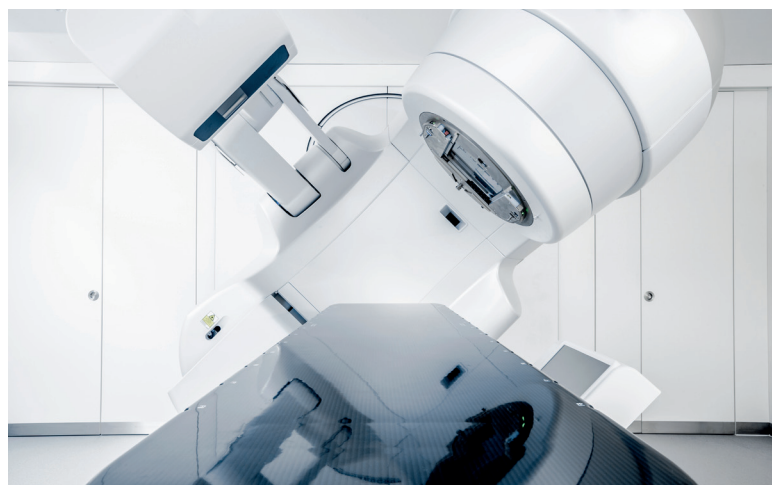
Il trattamento adiuvante può essere rappresentato dalla radioterapia, dalla chemioterapia o dalla combinazione di entrambi i trattamenti.

Radioterapia

La radioterapia è una terapia localizzata in grado di provocare la morte delle cellule del tumore attraverso l'utilizzo di radiazioni di elevata energia chiamate radiazioni ionizzanti. Il trattamento di radioterapia è personalizzato per ciascun paziente in base al tipo e alle dimensioni del tumore, e alle condizioni della paziente stessa.

La radioterapia, per quanto concerne il tumore dell'endometrio, può essere rappresentata dalla radioterapia esterna, dalla brachiterapia (radioterapia interna vaginale) o dall'associazione di entrambe.

Lo scopo della radioterapia è di dare un maggior controllo locale della malattia, al fine di prevenire eventuali recidive locali.



Nella radioterapia esterna si utilizza un macchinario esterno al corpo della paziente che indirizza le radiazioni nel punto preciso dove si trova il tessuto tumorale da distruggere (campo di irradiazione). La radioterapia esterna si esegue generalmente in regime di Day Hospital quotidianamente per una durata di circa un mese. Gli effetti collaterali della radioterapia esterna sono perlopiù dovuti all'irradiazione dei tessuti presenti in pelvi. I più frequenti effetti collaterali pertanto riguardano le vie urinarie (minzione dolorosa, cistiti e sangue nelle urine) e il tratto digestivo inferiore (diarrea, dolore rettale, sangue e/o muco nelle feci).

La brachiterapia è la cosiddetta radioterapia endovaginale. Nella brachiterapia infatti vengono posizionati degli applicatori metallici radioattivi all'interno della vagina che rilasciano radiazioni in corrispondenza del letto tumorale.

La brachiterapia viene generalmente eseguita per 1-3 giorni, in sedazione, in regime di ricovero. Gli effetti collaterali più frequenti della brachiterapia sono rappresentati dal restringimento e/o secchezza vaginale con conseguente possibile difficoltà nei rapporti sessuali.

Chemioterapia

La chemioterapia è la somministrazione per via endovenosa o orale di farmaci antitumorali.

La chemioterapia viene infusa utilizzando la via endovenosa generalmente mediante un dispositivo che si chiama catetere venoso centrale, che consente di somministrare i farmaci in modo rapido direttamente nel sistema venoso, riducendo quindi i possibili danni alle vene periferiche.

I chemioterapici vengono preparati in base alle caratteristiche fisiche (peso e altezza) e ai parametri clinico-laboratoristici della paziente ed in genere vengono dosati effettuando un calcolo della superficie corporea della paziente.

I farmaci antitumorali hanno l'obiettivo di uccidere le cellule tumorali. La chemioterapia però può uccidere anche le cellule del nostro organismo che presentano un rapido turnover, determinando pertanto alcune tossicità, come ad esempio, la diminuzione del numero delle cellule del sangue in seguito alla loro distruzione (abbassamento dei globuli bianchi, rossi e delle piastrine) o le mucositi in seguito alla distruzione delle cellule della mucosa intestinale e/o della mucosa orale. Gli effetti collaterali della chemioterapia possono essere gestiti dalle terapie di supporto, che il medico oncologo prescriverà alle pazienti, e generalmente sono reversibili dopo la sospensione del trattamento.



La chemioterapia di prima scelta per la cura del carcinoma endometriale di nuova diagnosi è costituita da farmaci a base di platino e taxani, sostanze chimiche prodotte per via sintetica, somministrate in associazione.

La chemioterapia viene normalmente eseguita per un minimo di 4/6 cicli in genere ogni 21 giorni. Alle pazienti più fragili si può proporre un frazionamento settimanale delle dosi, al fine di ridurre gli effetti collaterali, mantenendo comunque l'efficacia dei farmaci.

La durata dell'infusione è di circa 5 ore in quanto i farmaci devono essere infusi lentamente per minimizzare gli effetti tossici e le reazioni allergiche, motivo per cui l'infusione è preceduta da una premedicazione a base di cortisonici, antistaminici e antiemetici (farmaci contro la nausea).

Tra un ciclo e l'altro, le pazienti osservano un periodo di pausa che serve ad alleviare gli effetti collaterali e a recuperare eventuali tossicità.

Gli effetti collaterali più frequenti dopo la somministrazione di questa associazione sono rappresentati da:

- Reazioni allergiche che possono manifestarsi in vari gradi, dal semplice eritema cutaneo, fino allo shock anafilattico
- alopecia (perdita dei capelli e di peli corporei fra cui ciglia e sopracciglia) correlata ai taxani
- nausea e vomito (generalmente ben gestiti dai farmaci di supporto prescritti)
- astenia (stanchezza nelle settimane successive alla chemioterapia)
- neurotossicità (alterazioni della sensibilità a mani e piedi che può manifestarsi in vari gradi, dal semplice senso di intorpidimento e formicolio (parestesia), alla difficoltà nel prendere in mano piccoli oggetti, fino, più raramente, a vero e proprio dolore)
- alterazioni dell'alvo come stipsi o diarrea
- tossicità ematologica (abbassamento dei va-



lori dell'emocromo: emoglobina, piastrine e globuli bianchi) per cui potrà essere necessario assumere dei farmaci di supporto chiamati fattori di crescita che hanno il compito di stimolare il midollo osseo a produrre nuove cellule o sottoporsi a emotrasfusioni.

- disgeusia (perdita del senso del gusto)

IL TRATTAMENTO MEDICO DELLA RECIDIVA

Il trattamento delle pazienti con carcinoma endometriale recidivato comporta un approccio multidisciplinare che può prevedere chirurgia, radioterapia, e/o chemioterapia sistemica a seconda delle condizioni della paziente, delle modalità di diffusione del tumore, e del trattamento precedente. Va anche tenuto conto dell'intervallo tra il trattamento primario e la recidiva.

Nelle donne con recidiva di malattia (com-

presa la recidiva peritoneale e linfonodale) la chirurgia dovrebbe essere considerata solo se si prevede di poter ottenere una asportazione completa della malattia con rischi accettabili per la paziente.

La chemioterapia sistemica e/o la radioterapia devono essere prese in considerazione nel post-operatorio a seconda dell'entità e del tipo di recidiva e della quantità di malattia residua. In casi selezionati, la chirurgia palliativa può essere eseguita per alleviare eventuali sintomi.

QUALE TIPO DI TRATTAMENTI MEDICI POSSONO ESSERE PRESI IN CONSIDERAZIONE?

Nelle pazienti con malattia metastatica o con recidiva di malattia possono essere prese in considerazione, la chemioterapia standard, la terapia ormonale e di recente l'immunoterapia.

La terapia ormonale

Il trattamento ormonale può raggiungere un tasso di risposta fino al 55% nel carcinoma endometriale avanzato / ricorrente. I tumori di basso grado, a progressione lenta, positivi ai recettori ormonali sembrano trarre il massimo beneficio dal trattamento; tuttavia, è stato osservato un beneficio clinico anche in pazienti con tumori negativi ai recettori ormonali. I progestinici sono generalmente raccomandati. Opzioni alternative includono inibitori dell'aromatasi, tamoxifene e fulvestrant.

Questo tipo di terapie viene generalmente somministrato per via orale, con un profilo generalmente accettabile di effetti collaterali, che riguardano per lo più aspetti metabolici (aumento di peso, alterazioni degli esami ematici) e un aumento del rischio trombo-embolico (possibilità di formazione di coaguli nel sangue).

Chemioterapia

Quando la chemioterapia è considerata l'opzione di scelta per la recidiva della malattia, la combinazione di carboplatino e paclitaxel è il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata.

Nessun trattamento chemioterapico è stato identificato come standard perché superiore agli altri nella terapia di seconda linea; qualsiasi farmaco si scelga il tasso di risposta è intorno al 20%. Pertanto, l'arruolamento di pazienti in studi clinici è fortemente incoraggiato.

Il paclitaxel settimanale e le antracicline (inclusa la doxorubicina liposomiale pegilata quando disponibile) sono considerati i farmaci più attivi.

La reintroduzione del carboplatino può essere presa in considerazione dopo un intervallo prolungato dall'ultimo trattamento con platino. Normalmente gli oncologi prescrivono esami strumentali (es TAC o PET) ogni 3-4 cicli di chemioterapia per valutare la risposta ai trattamenti. Non esiste un marcatore tumorale specifico per questo tipo di tumore.

L'IMMUNOTERAPIA E I NUOVI FARMACI "TARGET": NUOVI APPROCCI MIRATI PER NUOVE CLASSIFICAZIONI

La nuova classificazione molecolare per il cancro dell'endometrio ha migliorato le potenziali strategie di trattamento mirato e immuno-oncologico secondo sottogruppi ormai ben identificati. In particolare la mutazione dei geni per il mismatch repair (MMR) è ormai considerata importante ed indicativa per nuovi farmaci nel trattamento della recidiva.

MISMATCH REPAIR (MMR)

Il sistema di riparazione dei danni del DNA chiamato **MISMATCH REPAIR (MMR)** è regolato da 4 geni: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Quattro proteine vengono codificate da questi geni.

Se uno di questi geni è mutato (per mutazione sporadica o per mutazione ereditaria come avviene ad esempio nella sindrome genetica di Lynch), si determina uno stato di "deficit del sistema di riparazione del DNA", chiamato anche dMMR.

Il deficit del sistema di riparazione del DNA (dMMR) si traduce in un accumulo di mutazioni di alcuni tratti del DNA chiamati "microsatelliti": tale accumulo di mutazioni viene definito "instabilità dei microsatelliti" (MSI-H).

La presenza di instabilità dei microsatelliti (MSI-H) indica quindi un deficit del sistema di riparazione del DNA (dMMR).



I tumori dell'endometrio con instabilità dei microsatelliti (MSI-H)/ deficit del sistema di riparazione del DNA (dMMR) rappresentano circa il 30% dei tumori dell'endometrio; molti studi clinici hanno dimostrato che questi tumori possono beneficiare della immunoterapia.

Immunoterapia

Per immunoterapia si intende un trattamento di cura che utilizza lo stesso sistema immunitario del paziente e lo scatena contro la malattia; le tecniche immunoterapiche attualmente in uso possono agire in due modi:

- Stimolando direttamente il sistema immunitario dell'organismo per renderlo più efficace nel riconoscere e distruggere le cellule cancerose;
- Inoculando nel sistema immunitario delle molecole – ad esempio proteine – che potenzino il sistema di difesa rendendolo più “intelligente” nello scovare ed eliminare le cellule tumorali.

Nel tumore dell'endometrio sono stati sperimentati e recentemente approvati Inibitori dei checkpoint immunologici; questi farmaci sostanzialmente sbloccano i freni (checkpoint) del sistema immunitario permettendo così il riconoscimento e l'attacco alle cellule tumorali.

QUALI OPZIONI PER LE DONNE CON PROFILO MSI-H?

Diversi inibitori del checkpoint anti PD-1 e anti PD-L1 hanno dimostrato di avere attività nel carcinoma endometriale. Recentemente in Europa è stato approvato Dostarlimab, un anticorpo monoclonale inibitore di PD-1 che ha dimostrato un tasso di risposte del 49% nei carcinomi dell'endometrio avanzati o ricorrenti con deficit del sistema di riparazione del Mismatch Repair (dMMR) o con instabilità



elevata dei microsatelliti (MSI-H), nelle donne che hanno progredito durante o dopo chemioterapia a base di platino. Da gennaio 2021 Dostarlimab è disponibile in Italia nell'ambito di un programma di suo compassionevole per le pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, progredito durante o dopo un precedente trattamento chemioterapico con un regime a base di platino, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/ elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H).

E QUALI PER LE MSS?

Nei tumori dell'endometrio avanzato con microsatelliti stabili (MSS) la combinazione dell'immunoterapico Pembrolizumab per via endovenosa e dell'inibitore orale delle tirosin-chinasi con spiccate proprietà antiangiogenetiche Lenvatinib, ha già ricevuto negli Stati Uniti l'approvazione delle autorità regolatorie nell'ottobre 2019 per la terapia di seconda linea delle pazienti con recidiva di carcinoma endometriale con microsatelliti stabili (MSS cioè non MSI-H o dMMR) in progressione dopo la precedente terapia, sulla base dei risultati di uno studio che riportava un tasso di risposta del 36% in questa popolazione. Tale terapia è stata recentemente ap-

provata in Europa e potrebbe essere a breve disponibile in Italia, nelle pazienti con recidiva di tumore dell'endometrio, dopo chemioterapia a base di platino, indipendentemente dallo stato mutazionale MSI/MSS grazie ad uno studio che ha dimostrato una migliore sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, tasso di risposta e durata della risposta per questa combinazione rispetto alla chemioterapia a base di antraciline o taxolo settimanale.

QUALI EFFETTI COLLATERALI ASPETTARSI DALL'IMMUNOTERAPIA?

L'immunoterapia agisce potenziando il sistema immunitario contro la malattia ma da questo potenziamento possono risultare effetti indesiderati. Uno di quelli a cui prestare attenzione è la possibilità che si sviluppi una forma di autoimmunità, ovvero che le cellule immunitarie inizino ad attaccare le cellule sane del corpo, proprio come accade nel caso di malattie autoimmuni.

Gli effetti collaterali più comuni, ma che insorgono comunque in circa il 10% delle pazienti, interessano l'apparato gastrointestinale (diarrea e colite), la pelle (eritemi cutanei e prurito), il fegato (epatite), i polmoni (polmonite interstiziale), il sistema endocrino (ipofisite,

ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, diabete) e i reni (nefrite e disfunzione renale). La maggior parte di questi effetti collaterali è di lieve entità e può essere gestita con farmaci sintomatici (cortisone e terapie ormonali sostitutive) e l'adozione di comportamenti precauzionali che gli oncologi non le mancheranno di spiegare. Gli effetti collaterali più frequenti della combinazione Pembrolizumab-Lenvatinib sono rappresentati da ipertensione, diarrea, tireopatie, nausea, vomito, perdita di peso e disturbi muscolo-scheletrici. È importante conoscere e prevenire questi effetti collaterali per gestirli al meglio quando accadono interrompendo la terapia, aspettando la risoluzione della tossicità e riprendendola a dose ridotta appena possibile.

ALTRE TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE IN FASE DI STUDIO

Sono attualmente in corso numerosi studi con ulteriori farmaci potenzialmente molto efficaci che potrebbero entrare nella pratica clinica nei prossimi anni come combinazioni di farmaci immunoterapici e chemioterapia, o farmaci a bersaglio molecolare che potrebbero migliorare le possibilità future di cura per questo tipo di tumore.





RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

...facciamo
di più...



Via del Gesù, 17- 20121 Milano

info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971

VUOI CONTRIBUIRE A MIGLIORARE IL PERCORSO DI CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI?

Dona il tuo aiuto a ROPI!

IBAN: IT76 A 03332 01400 00000963824

Banca Passadore & C

Con il contributo non condizionante di



Il presente materiale non è promozionale di prodotto, non rivendica né esplicita caratteristiche terapeutiche di farmaci e come tale non ricade nell'ambito di applicazione del D.Lgs. 219/06."