

1

GENNAIO  
2020

# RACCOMANDAZIONI PER UNA GESTIONE CONSERVATIVA NELLE PAZIENTI GIOVANI E DESIDEROSE DI FERTILITÀ CON IPERPLASIA ATIPICA O CARCINOMA ENDOMETRIALE INIZIALE

REALIZZATE DAL GRUPPO DI LAVORO GISS GINECOLOGIA ONCOLOGICA  
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE

RACCOMANDAZIONI



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

**AOGOI**

ASSOCIAZIONE  
OSTETRICI GINECOLOGI  
OSPEDALIERI ITALIANI



**AGITE**

ASSOCIAZIONE  
GINECOLOGI  
TERRITORIALI



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

## DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera	
PAST PRESIDENT	Giovanni Scambia	
PRESIDENTE ELETTO	Nicola Colacurci	
VICE PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Irene Cettin	Roberto Jura
	Massimo Franchi	Enrizo Vizza
SEGRETARIO	Enrico Vizza	
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Presidente: Fabio Facchinetti	
	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Eutalia Esposito	Tullia Todros

## DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
VICE PRESIDENTE	Sergio Schettin	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano	
VICE SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	Carlo Maurizio Silvestri	
CONSIGLIERI	Gianfranco Jorizzo	Franco Marincolo
	Maria Giovanna Salerno	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Antonio Chiàntera	



## DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspare Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



## DIRETTIVO AGITE

PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
VICE PRESIDENTE	Valeria Dubini	
PAST PRESIDENT	Giovanni Fattorini	
SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	William Bertarini	
CONSIGLIERI	Maria Rita Corina	Barbara Del Bravo
	Maria Gabriella De Silvio	Marina Toschi
	Vito Trojano	



## PREMESSA

Su approvazione del Consiglio Direttivo della Federazione i Soci interessati e oggettivamente competenti in specifici aspetti o problematiche inerenti o correlate alla Ginecologia e Ostetricia possono costituire sezioni complementari sotto forma di gruppo di studio, di ricerca e di lavoro o commissioni permanenti, in collegamento anche con gruppi affini di altre società medico-scientifiche.

L'istituzione, la durata, l'eventuale regolamento e le principali iniziative di tali sezioni o gruppi o commissioni, che non possono essere in contrasto con gli orientamenti generali della Federazione e del presente statuto devono essere regolati dal Consiglio Direttivo.

Sono altresì costituiti i Gruppi di Interesse Scientifico Speciale (GiSS) e i Gruppi di Lavoro (GdL) come segue:

a) Gruppo di Interesse Scientifico Speciale (GiSS)

Un GiSS è un'assemblea a lungo termine di membri con un'area di interesse in una sub-specialità di Ginecologia e Ostetricia o una competenza speciale. I membri si riuniscono per discutere sui nuovi sviluppi della loro area e sui modi per valutare e implementare questi sviluppi nella pratica clinica generale. Al fine di possedere competenze specifiche in ogni campo dell'ostetricia e ginecologia si istituiscono i GiSS con le seguenti finalità:

- contribuire con le istituzioni a redigere linee guida sulle tematiche specifiche
- attuare programmi formativi postuniversitari nel loro relativo campo di interesse
- contribuire allo sviluppo di specifiche campagne promozionali in tale campo
- realizzare progetti di ricerca nello specifico campo

Le aree oggetto di GiSS sono:

1. Uroginecologia
2. Ginecologia Oncologica
3. Medicina materno-fetale
4. Medicina della riproduzione e procedure PMA
5. Contraccezione e programmazione familiare
6. Ecografia ostetrico-ginecologica
7. Patologia cervico-vaginale
8. Endoscopia ginecologica
9. Menopausa
10. Ginecologia dell'infanzia
11. Patologia Ginecologica Benigna

La funzione di un GiSS è di mantenere gli standard scientifici nella propria specifica area.

- Organizzando e sostenendo attività educative
- Sviluppando e/o adottando linee guida/raccomandazioni con rispetto alla pratica clinica
- Fornendo e/o sostenendo iniziative di ricerca dei membri che lavorano in quella particolare area
- Offrendo opportunità di scambio di opinioni e costruzione di un consenso

- Concentrandosi sulla qualità e gli standard educativi attraverso la certificazione e l'accreditamento che potrebbero portare e ottenere attraverso diversi risultati, compresi specifici corsi di formazione o documentazione, alla creazione di Gruppi di Lavoro per lo sviluppo di linee guida e/o consensi da pubblicare, ecc.

Una relazione annuale delle proprie attività deve essere presentata al Consiglio Direttivo per la valutazione.

Ogni iscritto SIGO può richiedere di afferire a non più di due GiSS.

Ogni GiSS avrà una sua rappresentanza nell'ambito del Consiglio Generale.

Norme di funzionamento:

Ogni GiSS sarà costituito da un Gruppo Dirigente Operativo (GDO) di 11 membri di cui 1 con funzione di collegamento con il Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

Faranno altresì parte del GiSS società e/o persone specificamente competenti nell'area di interesse in una sub-specialità di Ginecologia ed Ostetricia con competenza speciale; essi si riuniscono in un'Assemblea del GiSS. (A-GiSS)

Il GDO recepisce le istanze dell'Assemblea del GiSS e la fa propria condividendone con il Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

L'ammissione all'Assemblea del GiSS è disposta dal GDO previa approvazione del Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

Il GDO dovrà produrre ed aggiornare ogni biennio le linee guida sulle tematiche specifiche.

L'Assemblea del GiSS ed il GDO sono tenuti al rispetto di ogni articolo dello Statuto della Federazione SIGO.

---

Da Statuto SIGO

ART. 7 - SEZIONI COMPLEMENTARI (GRUPPI DI STUDIO, DI RICERCA, DI LAVORO O COMMISSIONI) GiSS e GdL

## **COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO GISS GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

---

**Trojano Vito (Coordinatore)**

**Angioli Roberto**

**Chiàntera Vito**

**Franchi Massimo**

**Giorda Giorgio**

**Malzoni Mario**

**Raspagliesi Francesco**

**Salerno Giovanna**

**Sartori Enrico**

**Scollo Paolo**

**Vizza Enrico**

**Zullo Fulvio**

La moderna elaborazione di una Linea Guida (vedi Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica del CNEC centro Nazionale Eccellenza Clinica versione 1.2 luglio 2018) dovrebbe tener conto di particolari procedure (come il metodo Grade utilizzato a partire dal 2016, metodo SIGN usato fino al 2015 poiché dopo tale data ha implementato il metodo GRADE) che implicano però l'utilizzo di un rigido protocollo nella definizione del Team Operativo (composto non solo di Medici esperti nell'argomento specifico ma anche di esperti nella analisi della letteratura e nella stesura del documento), nella selezione della letteratura esistente sull'argomento e nella successiva analisi dei dati di letteratura definendo sia la Qualità dell'Evidenza (desunta dalla letteratura analizzata) sia la Forza della Raccomandazione (modello PICO) stessa presa in esame. Bisogna infatti associare ad ogni raccomandazione sia la sua qualità "scientifica" (come è stato prodotto sperimentalmente il dato) sia la sua effettiva utilizzabilità nella pratica clinica in una certa popolazione oggetto della pratica stessa: ad esempio una raccomandazione sperimentalmente valida perché ottenuta con studi ben costruiti può avere una *raccomandazione negativa forte* tale da NON poterla raccomandare in quel setting. Considerate queste intrinseche difficoltà nella stesura della linea guida e considerato che la letteratura esaminata è di qualità bassa (sia valutata con criteri Grade sia con criteri SIGN) si ritiene conveniente modulare per la realtà nazionale adottare le indicazioni ESMO-ESGO (che sono espressione di una Consensus Conference e non già Linea Guida metodologicamente articolata) con la correzione-aggiunta di raccomandazioni estratte da NCCN guide-lines (che non adottano la strategia GRADE per articolare le loro affermazioni) e della European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation che espone

le proprie raccomandazioni da parte di un pannello di esperti. La Linea Guida AIOM 2018 non ha previsto il capitolo relativo alla Fertility sparing nel Carcinoma dell'endometrio ma cita solamente letteratura del Fertility Sparing del Carcinoma Cervicale.

Bisogna inoltre tener conto del fatto che le Linee Guida rivestono nel panorama italiano anche un valore di riferimento a fini giuridici e che da strumento di tutela della paziente (per evitare eccessi o difetti terapeutici) possono risultare di nocimento per il professionista che si confronta con la Real World Medicine, ben diversa dall'illustrazione della realtà quale risulta dalla descrizione dei lavori scientifici randomizzati (e quindi con accesso allo studio eccessivamente modulato da fattori di inclusione ed esclusione) o retrospettivi (gravati dal bias della selezione a posteriori).

Tutto ciò premesso si ritiene di esporre delle Linee Guida che includano raccomandazioni per pratiche assolutamente da NON porre in atto, ed altre raccomandazioni che DEBBANO assolutamente essere prese in considerazione.

Sebbene il carcinoma endometriale sia la neoplasia ginecologica più comune nei paesi sviluppati, la sua incidenza in età fertile è meno del 20% e questa percentuale scende a meno del 5% per le donne di età inferiore ai 40 anni. È generalmente diviso in due sottotipi: tipo 1 ed il tipo 2.

- Il tipo 1 la variante endometrioidale (EEC) è la forma più frequente spesso associato a obesità e diabete.
- Il tipo 2 è generalmente la variante sierosa o a cellule chiare (ESC) più aggressivo rispetto al tipo 1.

Il cambiamento del concetto di età concezionale negli ultimi anni, rende però non più aneddótico il numero di donne nullipare desiderose di prole a cui può essere diagnosticato un carcinoma dell'endometrio e che richiedono una preservazione della

fertilità, anche alla luce delle moderne tecniche di Riproduzione Assistita. Dal momento che vi è in Italia, a partire dal 2008, una costante riduzione di nuovi nati con una riduzione, nel 2017, di 15.000 nuovi nati rispetto al 2016 (record dall'Unità d'Italia) e che la performance delle tecniche di riproduzione assistita sono attorno al 10-17% dei cicli senza donazione di gameti (quindi non eccezionale), diventa importante offrire a delle pazienti, adeguatamente selezionate, la possibilità di concepire a fronte invece di un trattamento demolitivo con esclusione per il futuro di una possibile gravidanza.

Il trattamento standard di questa neoplasia associato alla migliore sopravvivenza è rappresentato dall'isterectomia totale extrafasciale, la salpingo-ovariectomia bilaterale e l'opzionale stadiazione linfonodale (o solo pelvica ovvero associata a quella lombo-aortica), ma ovviamente questa procedura vanifica la possibilità di gravidanza.

Nelle donne più giovani si riscontrano più frequentemente delle neoplasie di basso grado e limitate all'utero nelle quali il trattamento standard, come sopra riportato, comporta sopravvivenze libere da malattia superiori al 95-98% sia a 5 che a 10 anni. Spesso tali pazienti presentano caratteristiche che le inquadrano nella sindrome metabolica (diabete di tipo 2, sindrome dell'ovaio policistico PCOS e quindi anovulazione cronica, sovrappeso-obesità), e che dovrebbe essere indirizzate ad un programma di ristrutturazione del life-style (riduzione del peso, attività fisica, riduzione dell'infiammazione di basso grado). Un body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> è inoltre associato significativamente ad un alto rischio di fallimento dei protocolli fertility-sparing senza garanzia di risposta completa al trattamento con progestinico. Alcune di esse possono avere una predisposizione genetica (sindrome di Lynch), ma queste forme sono spesso associate a tumori di alto grado.

Da studi pregressi di tipo retrospettivo si è

evinto il dato che il tumore endometriale di tipo endometrioidale limitato all'endometrio (stadio IA secondo la moderna classificazione FIGO ma senza infiltrazione miometriale, quindi con una sottocategoria dello stesso stadio corrispondente allo stadio IA della precedente classificazione) ha un rischio inferiore all'1% di avere dei linfonodi positivi (con le sopravvivenze descritte sopra). Risulta anche importante, ai fini prognostici, la differenziazione della neoplasia in quanto le neoplasie G1 tendono a rispondere al trattamento adiuvante ormonale con progestinici. È quindi a queste pazienti che dovrebbe essere riservato il programma di fertility sparing: il problema si concentra sulla corretta diagnosi e stadiazione per la selezione di pazienti con tali caratteristiche.

Non vi sono studi randomizzati che, al momento attuale, abbiano verificato la validità del trattamento conservativo nel carcinoma endometriale, trattamento che conservi un utero funzionalmente adeguato ad ospitare una gravidanza (evento che ad esempio non si verifica dopo trattamento radioterapico).

I dati della letteratura sull'argomento sono principalmente rappresentati da studi retrospettivi:

- Wei J et al del 2017[1], su 28 studi ed un numero di 1038 donne con early endometrial cancer o iperplasia complessa atipica trattate con solo progestinico (MA, MPA o LNG-IUD) il tasso di risposta completa ammonta al 76%, il tasso di recidiva 9%, il tasso di gravidanza del 18% con un tasso di nati vivi del 14%. Il tasso di gravidanza sembra minore con l'uso dello IUD al Levonorgestrel.
- Gallos nel 2012[2] (review sistematica della letteratura comprendente 34 articoli per un totale di 408 pazienti) dimostra una regressione globale (in iperplasia atipiche e carcinoma endometriali) del 76.2%, con un tasso di recidiva del 40.6% ed un tasso di gravidanze vitali di 28%.

- In un'altra review di Zhang et al. del 2017 in un'analisi di 54 report che comprendono 1152 pazienti, calcolano un tasso di risposta completa a trattamento combinato di resezione isteroscopica e progestinico pari al 98,06% e di feti nati vivi del 52,57%, con un tasso di ricorrenza del 4,79%.
- Una successiva casistica coreana (Park 2002) presentata nel 2013 comprendente 148 donne trattate in maniera conservativa [3] dimostrava che un elevato BMI aumentava il rischio di recidiva, mentre l'uso di medrossiprogesterone acetato (MPA) versus Megestrol acetato (MA), il trattamento di mantenimento e la gravidanza lo riducevano.

Questo è il motivo per cui la Consensus Conference ESMO-ESGO-ESTRO (2016)[4] definisce che il livello di evidenza è essenzialmente IV o V (una sola voce è di livello di evidenza III).

Con questi limiti intrinseci, in base alle indicazioni delle Linee guida NCCN ed ESMO-ESGO-ESTRO il management conservativo può essere proposto a pazienti con iperplasia endometriale atipica (AH) o adenocarcinoma endometriale intra-epiteliale (EIN), o carcinoma endometriale endometrioidale (EEC) di grado 1 limitato allo strato superficiale, senza infiltrazione del miometrio.

Le pazienti con AH/EIN o EEC di grado 1 che richiedono un trattamento fertility-sparing dovrebbero essere indirizzate in centri specializzati laddove vi possa essere la valutazione preliminare da parte di un esperto della fertilità e, in casi selezionati, sottoposte a valutazione genetica.

Le pazienti devono essere informate che l'approccio fertility-sparing è un trattamento non standard, e che devono essere disposte ad accettare uno stretto follow-up durante e dopo il trattamento, che in caso di fallimento del trattamento o recidiva precoce va presa in considerazione l'isterectomia, cosa che deve essere anche suggerita dopo una eventuale gravidanza.

## Raccomandazione 1

- **Le pazienti che lo desiderano devono essere informate che la procedura di fertility sparing nel carcinoma endometriale iniziale non ha avuto sostanziali dimostrazioni in trial randomizzati che sono attualmente non praticabili per l'esiguo numero di casi esistenti. La selezione, lo staging ed il trattamento devono essere effettuati presso Centri adeguati alla raccolta dei dati degli studi Clinici Controllati. Deve anche essere disponibile esperto in Oncofertilità.**

## Adeguate selezione della paziente: corretta identificazione del carcinoma endometrioidale G1, Stadio IA

Tutti i clinici sono concordi sul fatto che un trattamento fertility-sparing possa essere offerto solo alle pazienti con istotipo endometrioidale di grado 1 e che presentino uno stadio iniziale di malattia (stadio IA senza invasione miometriale), **se queste lo richiedono.**

Queste pazienti hanno una probabilità di risposta al trattamento con progestinici ed un rischio di presentare malattia a distanza in futuro molto basso e che, in caso di persistenza o recidiva di malattia, possono essere trattate con l'isterectomia senza compromissione della prognosi che rimane comunque eccellente.

In queste pazienti deve essere eseguita un campionamento endometriale mediante isteroscopia, resettoscopia o D&C (Dilatation & Curettage) poiché in studi pregressi, che hanno comparato il Grading all'isterectomia come standard di riferimento, è stato dimostrato che la biopsia con device tipo pipelle sottostima il grading del 50% rispetto al D&C.

Tale metodica dovrà escludere un coinvolgimento dell'endocervice, pertanto in caso di D&C



(Dilatation & Curettage) dovrà essere fatto un campionamento del canale cervicale.

L'analisi anatomopatologica deve essere eseguita da un patologo esperto in ginecologia oncologica in modo da permettere la corretta identificazione di neoplasia endometriode di Grading 1. È stata infatti dimostrata la grande variabilità tra patologi nel differenziare l'iperplasia atipica endometriale rispetto alla neoplasia G1 ed anche tra quest'ultima ed i Grading più avanzati. Secondo la Task Force for Fertility Preservation di ESGO almeno 2 patologi dovrebbero validare la diagnosi prima di proporre il trattamento Fertility Sparing, anche utilizzando eventualmente la diagnosi telematica con trasferimento di immagine (qualora vi sia nel centro un unico patologo).

## Raccomandazione 2

- La paziente va sottoposta ad adeguato staging con isteroscopia e prelievo biotipico adeguato (anche ripetuto preso il centro di riferimento) per determinare la presenza di sola iperplasia atipica/EIN o carcinoma endometriode Grading 1.
- La diagnosi patologica (anche con l'utilizzo di marcatori molecolari immuno-istochimici) va convalidata da almeno 2 anatomo-patologi esperti in patologia oncologica ginecologica. La validazione può essere eseguita da due patologi fisicamente presenti nel Centro di trattamento al oppure essere validata da consulto a distanza del reperto istologico anche con tele-patologia

## Stadio - Valutazione dell'invasione miometriale

L'invasione miometriale è un altro importante fattore prognostico per il rischio di coinvolgimento linfonodale nel carcinoma endometriale. In caso

di invasione miometriale superficiale la sopravvivenza globale a 5 anni risulta essere tra l'80% e il 90% e si riduce al 60% in caso di invasione miometriale profonda. È comune accordo che il metodo diagnostico migliore per la valutazione dell'invasione miometriale sia l'RMN, che sembra avere una attendibilità superiore al 95-98%. L'ecografia transvaginale ha riportato risultati promettenti ma deve essere eseguita da operatori esperti. Vi sono studi che mostrano un'efficacia dell'ecografia nella valutazione dell'invasione miometriale sovrapponibile a quella della RMN.

Tuttavia, come per il grading tumorale, bisogna informare la paziente che non esistono metodi che siano in grado di valutare l'invasione miometriale con un'accuratezza del 100% e che quindi, una piccola percentuale di pazienti che andrà incontro ad un trattamento conservativo, presenterà un certo grado di invasione miometriale che non è possibile valutare con le metodiche di imaging.

## Raccomandazione 3

- Va ottenuta una imaging (RMN o US di ecografista esperto di ginecologia oncologica) che escluda l'infiltrazione miometriale. In caso di dubbia infiltrazione miometriale va discussa con la paziente la possibilità di sottostimare lo stadio della neoplasia.

## Stadio - Escludere la presenza di un tumore ovarico sincro

Da quanto riportato da Song nel 2013, su 471 pazienti di età inferiore a 40 anni, l'incidenza di carcinoma ovarico sincro è stata del 4,5%. Per questo motivo, una laparoscopia diagnostica "is not mandatory" nelle pazienti selezionate per trattamento conservativo. Ma una buona valutazione ecografica ed il dosaggio plasmatico di Ca 125 devono sempre essere eseguiti.

In casi selezionati è consigliabile eseguire una laparoscopia diagnostica

Una volta selezionata correttamente la paziente candidata al programma di Fertility Sparing bisogna proporle la terapia medica conservativa che sarà sempre reversibile.

#### Raccomandazione 4

- **Va esclusa la possibilità di una neoplasia ovarica sincrona mediante l'uso del Ca 125, della US, e della laparoscopia di staging con washing pelvico ed eventuale biopsia di lesioni sospette.**
- **Bisogna far presente alla paziente che nel corso del trattamento o follow-up, la decisione può virare verso una non fertility sparing qualora insorgano dubbi sulla presenza di neoplasia ovarica concomitante.**

#### Quale terapia medica?

I progestinici più utilizzati e descritti in letteratura sono rappresentati dal medrossiprogesterone acetato e megestolo acetato; sono state utilizzate anche altre terapie come gli analoghi del GnRH, idrossiprogesterone, letrozolo, tamoxifene, contraccettivi orali e spirale al Levonorgestrel.

Esistono anche alcuni lavori in letteratura che propongono la resettoscopia isteroscopica del tumore combinata o a progestinici orali o al posizionamento di IUD medicata.

Allo stato attuale non esiste uno studio prospettico che confronti i regimi attuati in letteratura.

I dati che confrontano MPA e MA in letteratura appaiono in conflitto. Una metanalisi fa evidenziare una superiorità del Megestolo Acetato rispetto a tutte le terapie mediche (incluso il medrossiprogesterone acetato MPA) mentre un'altra metanalisi, più ampia anche se meno recente rivela risultati simili tra MPA ed MA. Alcune pubblicazioni su nu-

mero limitato di pazienti hanno dimostrato la possibilità di associare la resezione isteroscopica ed il successivo trattamento con MA per 6 mesi con buoni risultati.

Recenti pubblicazioni hanno mostrato dati interessanti con l'utilizzo dell'IUD medicato al Levonorgestrel, comparabili alle terapie con progestinici orali. È in corso uno studio prospettico multicentrico coreano che valuta l'aggiunta di LNG-IUD ai progestinici orali.

**Comunque, allo stato attuale le terapie mediche più adottate sono MPA e MA. Risultati promettenti cominciano ad essere pubblicati sulla spirale medica.** [1, 5]

#### Raccomandazione 5

- **Il trattamento medico deve prevedere l'utilizzo di MPA o MA a dosi efficaci, ovvero l'utilizzo della LNG-IUD per un tempo di almeno 3 mesi (meglio 6 mesi) in trattamento continuo (non ciclico).**

#### Quali dosaggi?

La dose ottimale del progestinico non è ancora stata identificata. Nei vari studi vengono utilizzate dosi che vanno da 100 a 1200 mg/die per il medrossiprogesterone acetato e da 40 a 600 mg/die per il megestolo acetato. Sono tutte studi retrospettivi con numero limitato di pazienti e quindi non è possibile trarre conclusioni da questi dati.

È anche dibattuto se un aumento progressivo della dose porti un reale vantaggio in termini di efficacia o se questo sia correlato ad un prolungamento del periodo di somministrazione.

In accordo con la maggior parte dei dati pubblicati la Task force della Società europea di oncologia ginecologica per la conservazione della fertilità raccomanda di usare l'MPA ad una dose da 400

a 600 mg/ die o in alternativa MA ad una dose da 160 a 320 mg / die.

Secondo la British Gynecological Cancer Society Guidelines il trattamento da utilizzare è MAP (400-600 mg/die) o MA (160-320 mg/die) desunto da studi ovviamente di non elevata qualità [6, 7]

## Raccomandazione 6

- **Qualora venga scelta la terapia orale è indicato il trattamento con MAP a 400-600 mg/die oppure MA a 160-320 mg/die.**

## Durata del trattamento

La durata del trattamento non è ancora stata definita e i dati in letteratura sono eterogenei sia sul tipo di terapia che sulla durata. È stato dimostrato che la maggior parte dei pazienti risponde entro 6 mesi dal trattamento (circa 75%) con solo un piccolo beneficio aggiuntivo per il prolungamento del trattamento fino a 12 mesi [8]. A causa dell'eterogeneità del trattamento, è abbastanza difficile concordare l'ottimale durata del trattamento con progestinici. Tuttavia, la maggior parte degli studi sembrano concordare sul fatto che il trattamento debba continuare per almeno 6 mesi. Le prove a sostegno del trattamento per più di 6 mesi per ottenere una "risposta tardiva" sono deboli.

## Raccomandazione 7

- **Il trattamento andrebbe proseguito per 3-6 mesi. Non sembrano evidenziarsi vantaggi nel proseguire il trattamento per 12 mesi.**

## Follow-up durante terapia e dopo risposta

In due ampi lavori pubblicati è stata definita come "risposta completa" l'assenza di ogni forma di

iperplasia con assenza di progressione di malattia nei primi 6 mesi di terapia; questi dati fanno ipotizzare che un follow-up a precoce (PRIMA DEI 6 MESI DI TERAPIA) non sia necessario [9, 10].

Non ci sono molti dati sulla modalità di follow-up ma la conferma istologica (a 6 mesi) della risposta completa deve essere ottenuta mediante una metodica che consenta un prelievo mirato nelle varie sedi della cavità uterina (in questo i recenti miniresettori con diametro < 5,8 mm migliorano la compliance, in alternativa la D&C) [11].

In caso di risposta completa bisogna consigliare alla paziente di cercare una gravidanza il prima possibile, poiché il tasso di recidiva è del 30-40%. Sembra inoltre che la gravidanza stessa abbia un'azione di prevenzione sulla recidiva. Non è ben chiaro quando ma sembra ragionevole anche durante il primo mese dopo la risposta completa. Fino alla gravidanza sono indicati stretti follow-up ogni 6 mesi con biopsia tipo pipelle o D&C per diagnosticare eventuali recidive precoci.

Una volta completato il percorso riproduttivo la maggior parte degli autori propongono di completare il trattamento con isterectomia totale e annessiectomia bilaterale perché è stato osservato un rischio di recidiva a lungo termine e perché i fattori favorevoli la neoplasia nella donna giovane (PCOS, Obesità, anovulazione cronica) spesso persistono. Questa è una decisione da concordare con la paziente e, per le pazienti che rifiutano la chirurgia, si potrebbe proporre un trattamento con progestinici orali a basse dosi o IUD.

## Raccomandazione 8

- **Dopo l'inizio del trattamento la valutazione nel follow-up va valutata almeno ogni 6 mesi mediante isteroscopia ed adeguata biopsia fino all'ottenimento della gravidanza anche mediante tecniche di PMA**

## Recettori per il progesterone

Esistono molti dati che dimostrano che l'espressione dei recettori per il Prg da parte del tumore, sia un fattore di risposta alla terapia, e che la mancata espressione di questi possa essere un importante fattore prognostico di recidiva. Tuttavia, poiché, un numero significativo di tumori con recettori per il Prg negativi mostra di rispondere alla terapia con progestinici (50% circa), il dosaggio del recettore per il progesterone prima del trattamento non è richiesto [12].

## Cosa fare con le non-responders o partial-responders?

Alle pazienti con malattia persistente dovrebbero essere consigliata l'isterectomia. La necessità dell'annessiectomia bilaterale, vista la giovane età, deve essere discussa con ogni singola paziente e dovrebbe essere presa una decisione mediante la firma di un consenso informato in base dello stadio clinico (una conservazione delle ovaie può essere considerata solo in donne di età inferiore ai 45 anni, con infiltrazione miometriale

### **Bozza per un CONSENSO INFORMATO personalizzato nella FERTILITY-SPARING in pazienti con iperplasia complessa atipica dell'endometrio ed adenocarcinoma endometrioide G1 che desiderano conservare l'utero in funzione di concepimento futuro**

Le seguenti voci sono fondamentali e devono comparire in uno schema di consenso informato costruito localmente:

1. Va segnalato che il protocollo di fertility sparing nel carcinoma endometriale in donna giovane non è sostanzialmente da studi randomizzati con elevato livello di evidenza
2. La procedura va eseguita in centri specializzati che devono dichiarare il volume di attività nel trattamento del carcinoma endometriale
3. Solo pazienti con Iperplasia atipica o con carcinoma endometrioide G1 limitata all'endometrio possono essere suscettibili di tale trattamento
4. La selezione delle pazienti è eseguita con tecniche invasive (D&C) e non invasive (RMN , US) che non hanno MAI l'accuratezza del trattamento standard dell'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale con o senza linfadenectomia pelvica/aortica
5. Nel centro vi deve essere un patologo esperto di patologia oncologica e che la diagnosi deve essere confermata da altro osservatore (anche con l'ausilio di tele-patologia)
6. Non vi devono essere controindicazioni al trattamento ormonale con progestinici (per os o locali tipo IUD al levonorgestrel).
7. Ogni centro deve decidere quale è il suo (o i suoi) protocollo di base e deve esplicitarlo nel consenso informato ed in maniera dettagliata (ad es. tipo di progestinico, dosaggio giornaliero e durata del trattamento)
8. La paziente deve concordare con un follow-up stretto sia durante il trattamento sia dopo la prima fase di trattamento
9. Va indicato che tipo di follow-up verrà eseguito (RMN, US, isteroscopia con biopsia endometriale etc..)
10. La paziente deve essere disposta al trattamento non conservativo nel caso di fallimento del trattamento primario ovvero dopo aver ottenuto una gravidanza a termine
11. Eventuali deroghe a tale protocollo deve essere concordato in maniera ampia ed esaustiva con la paziente

inferiore al 50%, in assenza di segni di malattia extrauterina e senza storia familiare o fattori di rischio per carcinoma dell'ovaio).

Alle pazienti in risposta parziale dopo 6 mesi di trattamento (iperplasia atipica complessa) potrebbe essere offerta la continuazione del trattamento con il progestinico scelto per altri 3-6 mesi.

## Raccomandazione 9

- Qualora la terapia non avesse efficacia e non vi fosse risposta patologica dovrebbe essere suggerita l'isterectomia con salpingectomia bilaterale. L'annessiectomia bilaterale può essere omessa qualora la paziente sia giovane (<45 anni), e senza segni di malattia extrauterina

## Recidiva

Il tasso di recidiva dopo terapia conservativa per carcinoma dell'endometrio è riportato tra il 30% e 40% con un tempo mediano di manifestazione di 12-18 mesi ed un range tra 4 e 66 mesi. Sembra che la recidiva aumenti in relazione al tempo per almeno 5 anni. Ci sono dati incoraggianti sulla possibilità di un nuovo trattamento con progestinici in caso la recidiva compaia quando la paziente che aveva avuto inizialmente una risposta completa, non ha ancora completato il percorso riproduttivo [13].

## Tasso di gravidanze ed outcomes gravidici

Il tasso di risposta al trattamento conservativo riportato in letteratura sembra essere del 75%, con possibilità di recidiva nel 30-40% dei casi [2].

È comune accordo che, le pazienti che desiderano una gravidanza, debbano essere incoraggiate a cercare la gravidanza non appena la

completa regressione sia stata raggiunta (un mese dopo circa).

Questo perché la gravidanza stessa è associata ad un ridotto rischio di recidiva perché sembra che interrompa il circolo vizioso di iperestrogenismo cronico che queste pazienti hanno e che potrebbe innescare una recidiva.

## Raccomandazione 10

- Una volta ottenuta la gravidanza va suggerita l'isterectomia totale con salpingectomia bilaterale ed opzionale ovariectomia bilaterale.

## Utilizzo di Marcatori Molecolari

Non vi sono dati concreti sull'utilizzo dell'immuno-istochimica nella diagnosi e nel follow-up in caso di trattamento conservativo. Tuttavia possiamo fare alcune considerazioni.

- Alcuni marcatori molecolari (PTEN e PAX-2, MLH1 e ARID1a) possono aiutare a distinguere le lesioni cancerose da quelle benigne e nella diagnosi delle forme genetiche come la Sindrome di Lynch. La morfologia (e non l'immunoistochimica) deve essere usata per distinguere AH/EIN dall'EEC.
- Il marker istologico p53 può aiutare nella diagnosi differenziale delle neoplasie sierose intraepiteliali il Tumore endometriale di tipo 2 ESC che non può accedere ad un programma di fertility sparing.

## Raccomandazione 11

- La paziente va incentivata a modificare lo stile di vita ed a ridurre il peso se sovrappeso

## Bibliografia

1. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, et al. *Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia*, JMIG, Vol 19, Issue 5, September/October 2012

2. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., Gonzalez-Martin A., Ledermann J. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; **27**:16-41;2016
3. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R., Haas J., Chang Y., Fuller A.F. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*; **83**:388-93;2001
4. Elyashiv O, Sagiv R, Kerner R, et al. *Hysteroscopic resection of premalignant and malignant endometrial polyps: is it a safe alternative to hysterectomy?* J. Jmig.2017.08.002.
5. Falcone F, Laurelli G, Losito S, et al. *Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer.* J Gynecol Oncol 2017 Jan;28(1):e2
6. Fan Z., Li H., Hu R., Liu Y., Liu X., Gu L. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*; **28**:385-93;2018
7. Finco A, Centini G, Lazzeri L, Zupi E. *Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women.* Womens Health (2015) 11(4), 513-525.
8. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*; **207**:266-12;2012
9. Kisielewski F, Gajewska ME, Marczevska MJ, et al. *Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer.* Ginekologia Polska 2016; 87, 7:488-492.
10. Kim M.K., Seong S.J., Song T., Kim M.L., Yoon B.S., Jun H.S. et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intra-uterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*; **130**:470-3;2013
11. Koskas M., Azria E., Walker F., Luton D., Madelenat P., Yazbeck C. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Res*; **32**:1037-43;2012
12. Laurelli G., Di V.G., Scaffa C., Losito S., Del G.M., Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol*; **120**:43-6;2011
13. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y., Kim T.J., Kim J.W. et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol*; **129**:7-11;2013
14. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim K.R., Kim Y.T. et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer*; **49**:868-74;2013
15. Song T et al. *Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study.-* Gynecologic Oncology 131- 624-628, 2013
16. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H., Konishi I., Yasugi T., Saito T. et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*; **25**:2798-803;2007
17. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*; **96**:e8034;2017
18. Zhang Q, Qi G, Kanis MJ, et al. *Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia.* Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 34), pp: 57642-57653.