



Dipartimento Materno-Infantile

Unità Operativa di Ostetricia Ginecologia
Direttore: Prof. Giovanni Battista La Sala

Unità Operativa di Ginecologia Chirurgica Oncologica
Direttore: Dr. Martino Abrate

*Progetti di ricerca in
Ginecologia Oncologica*

**VALUTAZIONE PREOPERATORIA
DELL'INFILTRAZIONE
MIOMETRIALE
E DEL GRADING ISTOLOGICO
NELL'ADENOCARCINOMA
ENDOMETRIALE
(Studio IgrECa)**

Gruppo Provinciale Oncologia Ginecologica di Como
MaNGO (Mario Negri Gynecologic Oncology group)



Razionale

Il cancro dell'endometrio

epidemiologia

- Tumore ginecologico più frequente
- L'8-10% di tutti i carcinomi invasivi nelle donne
- Incidenza massima tra i 55 ed i 65 anni
- Incidenza in aumento
- La sua incidenza è di gran lunga maggiore nei paesi industrializzati (Stati Uniti, Canada, Europa Occidentale)
- La sua incidenza è nettamente inferiore nel Sud-est asiatico, in Africa e nei paesi latino-americani.
- In Italia, l'incidenza del carcinoma endometriale è pari al 5-6% dei tumori femminili con circa 4000 nuovi casi anno

Il cancro dell'endometrio epidemiologia

- In base ai dati epidemiologici e clinici il carcinoma dell'endometrio viene distinto in due tipi, un primo tipo correlato agli estrogeni e un secondo tipo estrogeno indipendente



**IPERPLASIA SEMPLICE
SENZA ATIPIE**



**IPERPLASIA COMPLESSA
SENZA ATIPIE**



**IPERPLASIA COMPLESSA
CON ATIPIE**



ADENOCARCINOMA

Follow-up dell'iperplasia endometriale

Tipo di iperplasia	Regressione (%)	Persistenza (%)	Progressione a carcinoma (%)
Semplice senza atipie	80	19	1
Complessa senza atipie	80	17	3
Semplice con atipie	69	23	8
Complessa con atipie	57	14	29

modificata da Kurman et al., 1985

Il cancro dell'endometrio

Fattori di rischio

Obesità	3,2-10
Menarca < 11 anni	3,9
Nulliparità	2-5
Menopausa > 53 anni	2,6
Terapia estrogenica in menopausa	2-12
Terapia con tamoxifene	1,7-7,5
Pregresso carcinoma mammario	1,7-3,7
Diabete	1,8-2-7
Ipertensione	1,2-1-7
Fumo	0,5

Il cancro dell'endometrio

Fattori di rischio

Lo stile di vita ed i fattori endocrini rappresentano fattori di rischio solo per il primo tipo ma non per il secondo, per il quale l'unico fattore di rischio importante sembra essere l'età avanzata

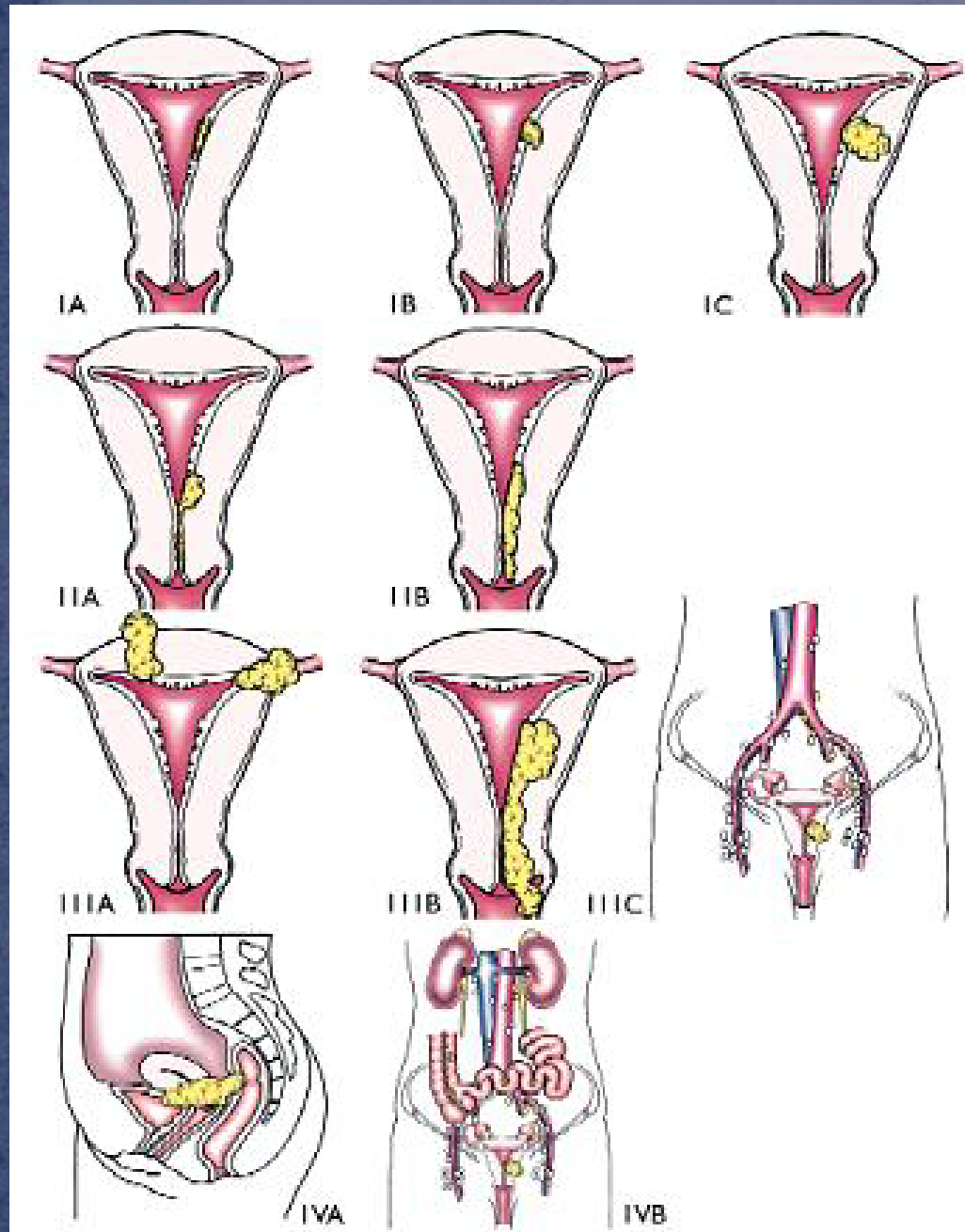


Il 75-80% delle pazienti presentano adenocarcinoma al primo stadio con basso grading, infiltrazione miometriale <50%, cervice libera da patologia, e presenta basso rischio di patologia linfonodali: la sopravvivenza a 5 anni di questo tipo di pazienti risultata del 90%

Donne in post menopausa che nella maggior parte dei casi sono affette da importanti **patologie mediche concomitanti** quali obesità, ipertensione, diabete, che **aumentano la co-morbilità** e le complicanze legate ad una chirurgia invasiva.

E' **necessario avviare ad una terapia differenziata, personalizzata** e adeguata al grado rischio ciascuna donna affetta da carcinoma endometriale selezionando le pazienti più a rischio di recidiva inviandole ad un trattamento radicale e risparmiando un' "**overtreatment**" alle pazienti a basso rischio; e nasce quindi la necessità di cercare strumenti sempre più efficaci e accurati che consentano una valutazione *preoperatoria* accurata e precisa di quei fattori di rischio che influenzano la presenza di una patologia maggiormente avanzata, aggressiva, e a prognosi peggiore: l'istotipo tumorale e in particolare il grading, in tutti i casi di adenocarcinoma endometriode, l'infiltrazione miometriale, la dimensione tumorale.

Stadiazione FIGO 1998



I stadio basso rischio

Isterectomia extrafasciale

I stadio alto rischio (istotipo, infiltrazione miometrio, G3, G2 > 2 cm)

Isterectomia extrafasciale con linfadenectomia

II-III stadio

Isterectomia radicale tipo II con linfadenectomia

Recidiva

Chirurgia

Radioterapia

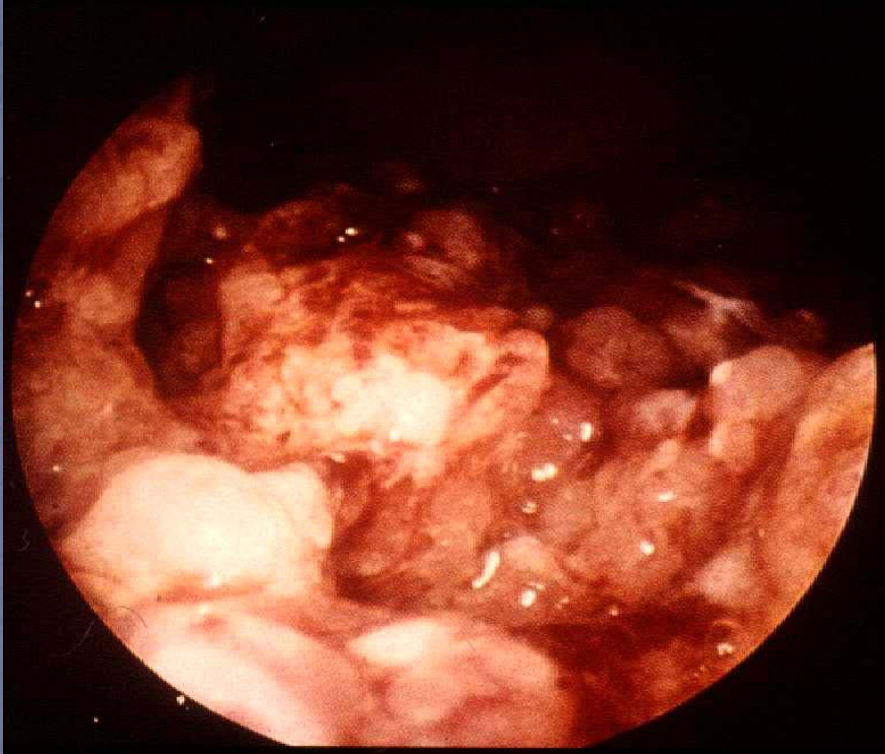
Chirurgia+radioterapia

Pazienti ad alto rischio

Fattori di rischio

- Tipo istologico
- Grado di differenziazione
- Dimensione del tumore
- Stadio:
 - profondità dell'invasione miometriale
 - Interessamento della cervice
 - Interessamento dei linfonodi
 - Interessamento dei parametri
 - Interessamento degli annessi
 - Coinvolgimenti degli spazi linfovaskolari

Indagini preoperatorie



Isteroscopia



ECO-TV

Obiettivi primari

- Valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale nella predizione dell'infiltrazione miometriale dell'adenocarcinoma endometriale
- Verificare inoltre se anche dal punto di vista anatomo – patologico i criteri di definizione del grado istologico preoperatorio sono predittivi di quello definitivo, anche in relazione alla metodica d'indagine

Obiettivi secondari

- Identificare i parametri ecografici di definizione dell'infiltrazione miometriale riproducibili e che consentano una valutazione oggettiva del coinvolgimento miometriale
- **In particolare se è riproducibile un ulteriore parametro quale lo spessore del miometrio libero nel punto di maggior infiltrazione**
- Valutare il valore predittivo della vascolarizzazione sulla profondità dell'infiltrazione miometriale dell'adenocarcinoma endometriale

Obiettivi secondari

- **In particolare se esiste un valore soglia negli indici di vascolarizzazione intratumorale e delle arterie uterine predittivo di maggior infiltrazione miometriale**
- Verificare la frequenza/prevalenza della diagnosi di coinvolgimento degli spazi linfo vascolari in una casistica osservazionale consecutiva
- Verificare la possibilità di individuare un parametro dimensionale preoperatorio (attraverso isteroscopia e/o ecografia) riproducibile e confrontabile con il pezzo operatorio definitivo.
- Valutare, nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia, la presenza di linfonodi positivi in presenza di spazi linfovascolari positivi.

Criteri di inclusione

- Tutte le pazienti consecutive con diagnosi istologica di adenocarcinoma endometroide.
- La diagnosi preoperatoria dev'essere istologicamente accertata, esplicitando anche grading e *metodo* di diagnosi preoperatoria nelle pazienti sottoposte ad isteroscopia è richiesta la valutazione dimensionale della lesione neoplastica.
- Tutte le pazienti devono essere valutabili tramite ecografia transvaginale e devono poter essere inviate all'intervento chirurgico.
- Incluse anche le pazienti con neoplasia endometriale ad istotipo raro: carcinoma a cellule chiare, sieroso papillifero, mucinoso, squamoso, misto, indifferenziato.

Criteri di esclusione

- Escluse le pazienti alle quali non sia possibile praticare un'ECO TV e le pazienti non operabili.

Scheda anamnestica ed istologico preoperatorio

Anamnesi

Gravidanze:	PARA:	TC:	AB SP:	IVG:	UM / /
Menopausa:	HRT:				peso:
Patologie:				altezza:	
				BMI:	
Interventi chirurgici ginecologici:					

Storia malattia neoplastica

Data inizio sintomi:	
Prima indagine ginecologica:	

Esame istologico diagnostico (data / /)

Tecnica diagnostica:

- Vabra
 - Novac
 - Pipelle
 - Raschiamento (frazionato)
 - altro:
- Isteroscopia dia + biopsia mirata *
 - Isteroscopia dia + biopsia guidata (visione diretta) *
 - Isteroscopia operativa *
- * pazienti sottoposte ad isc: Ø in mm e sede della lesione:

Diagnosi istologica:

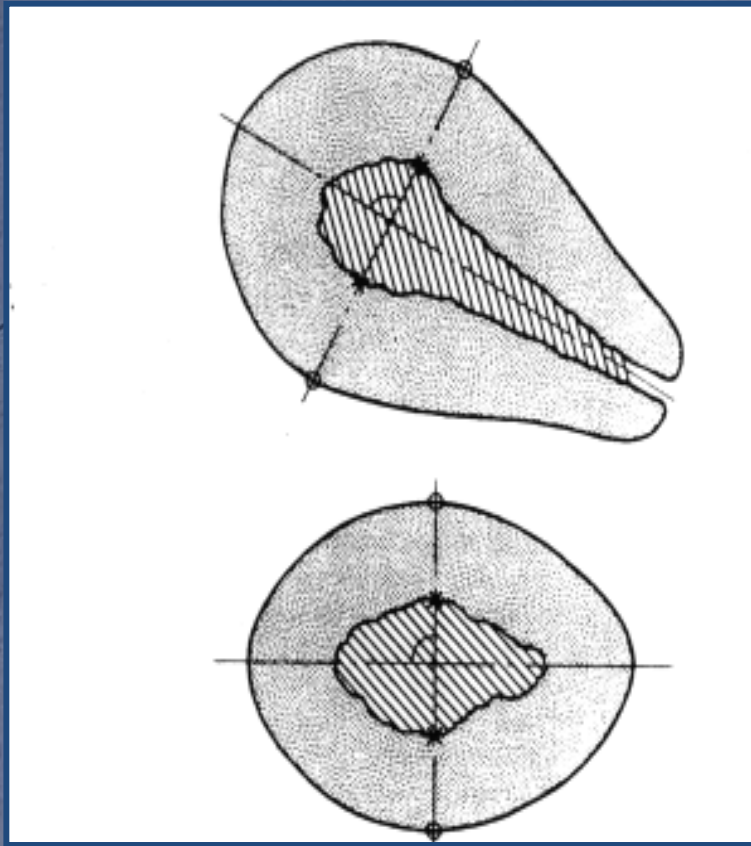
- adenocarcinoma endometroide
- adenocarcinoma endometroide con differenziazione squamosa
- altri istotipi:
- G1
- G2
- G3



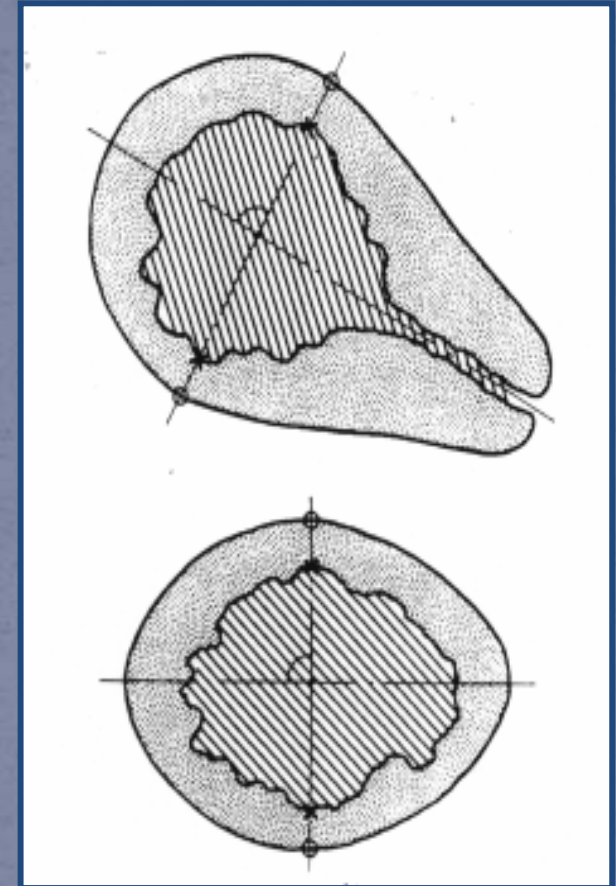
ECO-TransVaginale metodica

- Condotta tramite sonda transvaginale ad alta frequenza, dopo almeno 10 gg dalla biopsia endometriale ed entro 1 settimana dall'intervento chirurgico.
- Valutazione del rapporto **percentuale di infiltrazione miometriale** rispetto allo spessore uterino in un piano longitudinale sec Karlsson et al (1992).
- Misurazione dello **spessore miometriale libero** nel punto di maggior infiltrazione
- Valutazione della **distinzione endometrio - cervice**
- Misurazione del **massimo diametro tumorale**
- Valutazione dei **fattori di confondimento**: fibromi, adenomiosi, pregressa chirurgia...
- Esame flussimetrico qualitativo intratumorale
- Valutazione quantitativa intratumorale (RI, PI e PSV dei vasi eventualmente rilevati) e delle arterie uterine bilateralmente (RI)

Stadiazione ecografica sec Karlsson, 1992

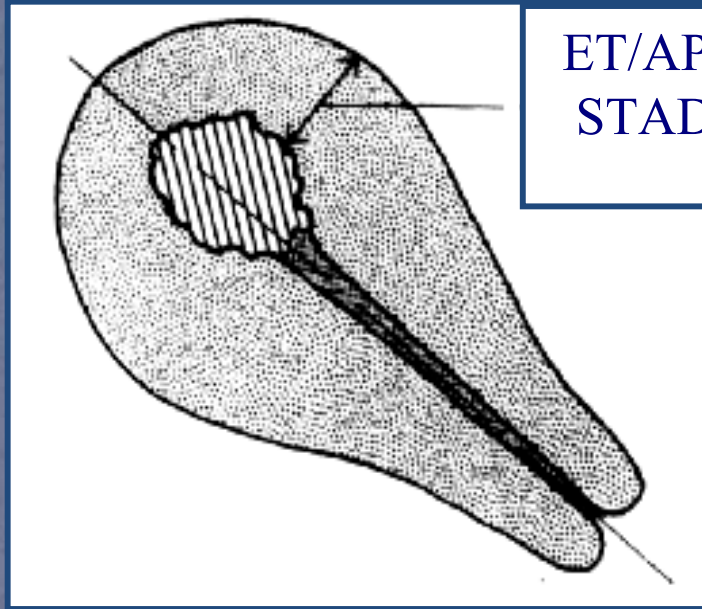


Infiltrazione miometriale ET/AP < 50%:
STADIO IB

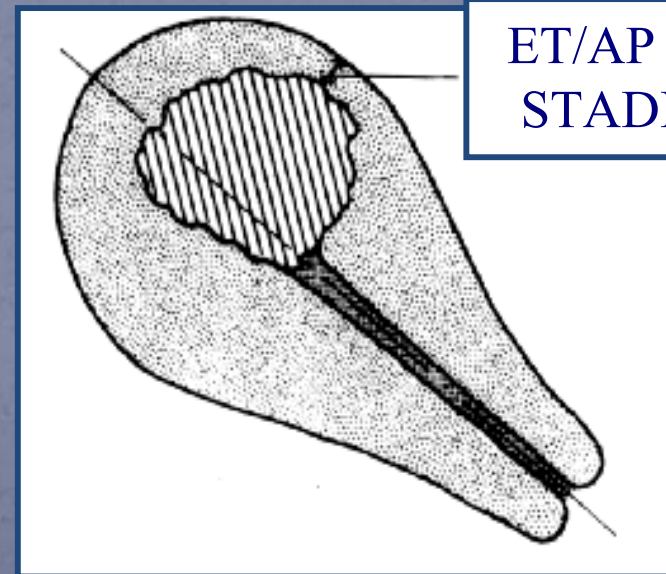


Infiltrazione miometriale ET/AP > 50%:
STADIO IC

Stadiazione ecografica sec Karlsson, 1992

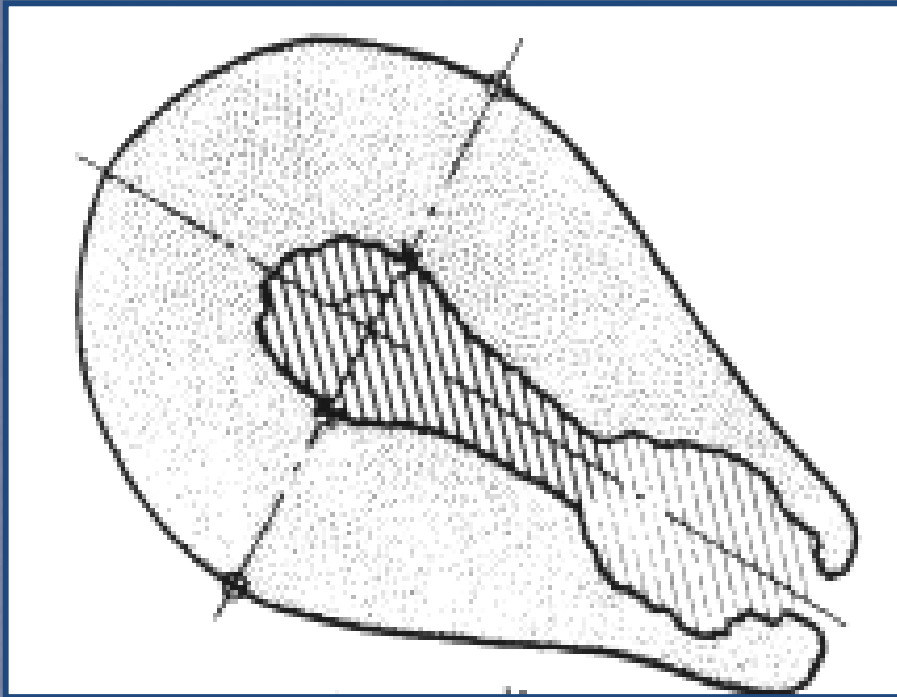


ET/AP <50%
STADIO IB



ET/AP >50%
STADIO IC

Stadiazione ecografica sec Karlsson, 1992



Estensione tumorale alla cervice
STADIO II

Scheda refertazione dell'ecografia preoperatoria

Infiltrazione tumorale miometriale (mm endometrio/ mm diametro totale)	<input type="checkbox"/> assente <input type="checkbox"/> ≤ 50% <input type="checkbox"/> > 50%
Spessore miometriale libero mm:	Diametro tumorale maggiore mm:
Invasione cervicale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Vascolarizzazione intratumorale	<input type="checkbox"/> assente <input type="checkbox"/> presente RI: PSV:
Vascolarizzazione arterie uterine	RI Dx: RI Sx: RI medio:
Dimensioni dell'utero: x x
Spessore endometriale:
Ecostruttura endometriale:	<input type="checkbox"/> omogenea <input type="checkbox"/> Iperecogena <input type="checkbox"/> polipoide <input type="checkbox"/> disomognea <input type="checkbox"/> Isoecogena
Alone periendometriale conservato	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Sede di infiltrazione tumorale	<input type="checkbox"/> anteriore <input type="checkbox"/> altro <input type="checkbox"/> posteriore <input type="checkbox"/> fondo
Fluido intracavitario	<input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> assente
Presenza di fattori confondenti:	
MIOMI.....	
ADENOMIOSI.....	
Distorsioni postchirurgiche.....	
Alterazioni anatomiche.....	
Altro.....	



Intervento chirurgico

- Isterectomia totale più annessiectomia bilaterale (se annessi presenti), eventuale linfadenectomia o chirurgia radicale a discrezione dei diversi centri, con motivazione della scelta. Valutazione intraoperatoria del pezzo chirurgico eseguita seguendo le abitudini che ogni centro ospedaliero ha sinora attuato.

Esame istologico

- Classificazione istologica del carcinoma endometriale e valutazione del grading secondo la classificazione WHO del 2002

Scheda refertazione intervento chirurgico ed istologico definitivo

Esame istologico intraoperatorio



- adenocarcinoma endometroide
- adenocarcinoma endometroide con differenziazione squamosa
- altri tipi istologici:.....
- G1
- G2
- G3

Infiltrazione tumorale miometriale
(mm endometrio/ mm diametro totale)

- assente
- ≤ 50%
- > 50%

Spessore miometriale libero mm:

Diametro tumorale maggiore mm:

Invasione cervicale

- Sì
- No

Esame istologico definitivo



- adenocarcinoma endometroide
- adenocarcinoma endometroide con differenziazione squamosa
- altri tipi istologici:.....
- G1
- G2
- G3

n° linfonodi positivi / n° linfonodi asportati iliaci esterni dx _____ / _____ SX
_____ / _____

iliaci comuni dx _____ / _____ SX
_____ / _____

otturatori dx _____ / _____ SX
_____ / _____

Infiltrazione tumorale miometriale
(mm endometrio/ mm diametro totale)

- assente
- ≤ 50%
- > 50%

Spessore miometriale libero mm:

Diametro tumorale maggiore mm:

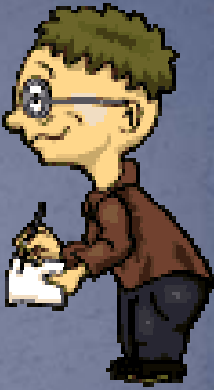
Invasione cervicale

- Si
- No

Coinvolgimento spazi linfo vascolari

- Si
- No

Riassunto



	Valutazione preoperatoria	Valutazione postoperatoria
Grading (G1, G2, G3)		
Stadio FIGO		

Analisi statistica

- La valutazione preoperatoria dell'estensione della patologia verrà comparata con la diagnosi istopatologica definitiva. La misura di esito valutata in questo studio sarà, pertanto, la percentuale di concordanza (in termini di infiltrazione maggiore o minore del 50%).

*Valutazione dell'appropriatezza delle procedure di
follow up*

in Oncologia Ginecologica

Studio TOTEM: Studio clinico multicentrico

controllato randomizzato

tra due regimi di follow up

a diversa intensità di esami

nelle pazienti trattate

per Carcinoma dell' Endometrio.

Rete Oncologica Piemonte - Valle d'Aosta Ministero della Salute

Razionale

- Le **tecnologie moderne** hanno permesso di curare meglio un numero sempre crescente di persone ed hanno portato alla **cronicizzazione di molte malattie** prima rapidamente mortali, **l'invecchiamento della popolazione** significa analogamente **un grande numero di malati cronici**
- Sicuramente **importante prolungare la vita delle persone**, ma che è **analogamente importante metterle anche nella condizione di vivere bene o dignitosamente la vita che si prolunga grazie alla medicina**
- Ha comportato un ***incremento dei costi dell'assistenza sanitaria***
- **Non esiste evidenza scientifica che un follow-up *intensivo* sia preferibile ad un follow-up *minimalista* nelle pazienti affette da cancro dell'endometrio**

Compiti del Follow-up

- Valutare lo stato fisico delle pazienti e l'eventuale comparsa di recidiva
- Mantenere un rapporto continuativo con le pazienti che hanno in questo modo un punto di riferimento costante per tutti i problemi clinici inerenti il loro stato di salute.
- Spesso prevede la prescrizione di numerosi esami strumentali e/o ematochimici a cui le pazienti devono periodicamente sottoporsi: ciò significa molti accessi in strutture ospedaliere (anche diverse da quella in cui sono state eseguite le terapie e si esegue il follow-up), molte attese e ricerche per riuscire ad eseguire tutti gli esami prescritti, l'accesso ad una informazione spesso confondente. A fronte del fatto che per alcuni *l'esecuzione di molti esami significa sentirsi più al sicuro, mentre per altri significa trovarsi in uno stato di stress molto evidente.*

Obiettivi

- Valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up in generale sullo stato di salute delle pazienti
- Valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up sullo stato emotivo delle pazienti (ansia, stress ecc.)
- Valutare la soddisfazione riportata dal paziente nei due diversi regimi di follow-up

Struttura del questionario

- **Salute e qualità della vita:** SF-12 (short form health status survey)
- **Benessere psicologico-emotivo:** PGWBI (Psychological General Well Being Index)
- **Impatto follow-up:** GILDA/GIVIO

Somministrazione dei questionari

Il questionario **sarà consegnato prima che la paziente incontri il medico** che gestisce la visita di follow-up, in modo tale che l'interazione tra la paziente e l'operatore non possa influenzarne le risposte. Il metodo di somministrazione scelto è quello della **auto-compilazione** da parte della paziente, tutte le domande del questionario soddisfano criteri di chiarezza e semplicità che dovrebbero favorire la risposta. **Il questionario, in busta chiusa, verrà ritirato** o direttamente dal clinico o dall'infermiera, in ogni caso **prima della visita vera e propria.**

Il primo questionario sarà consegnato al momento della randomizzazione, al primo controllo ed a 12 mesi, successivamente si proseguirà con una **somministrazione annuale** del questionario.

Follow-up adottato presso ASMN

Basso rischio	Medio rischio	Alto rischio
<p>Stadio IA_{G1-2}, IB_{G1-2} Esame pelvico semestrale e pap-test annuale per due anni Poi controllo annuale</p>	<p>Stadio IA_{G3}, IB_{G3} e IC II III A e B Esame pelvico ogni 6 mesi per 5 anni Poi ogni anno dopo 5 anni Pap test annuale Imaging e Ca 125 su indicazione</p>	<p>III C Esame pelvico ogni 6 mesi Pap test annuale Imaging annuale per 3 anni Ca125 ogni 6 mesi</p>

Braccio basso rischio

Regime Minimalista (BRACCIO 1) basso rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>														
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	30	36	42	48	54	60
Visita medica	X		X		X				X	X	X	X	X	X	X

Regime Intensivo (BRACCIO 2) basso rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>														
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	30	36	42	48	54	60
Visita medica	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Pap Test	X				X				X		X		X		X
TC torace,addome,pelvi	X				X				X						

Braccio alto rischio

Regime Minimalista (BRACCIO 1) alto rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>														
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	42	48	54	60	
Visita medica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
TC torace,addome,pelvi	X			X			X			X					

Regime Intensivo (BRACCIO 2) alto rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>														
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	42	48	54	60	
Visita medica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ca125	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Eco TV & addome <u>sup</u>		X	X		X	X		X	X		X		X		
Pap Test	X			X			X			X		X		X	
TC torace,addome,pelvi	X			X			X			X		X		X	

**Nuovi biomarker
e
cancro ovarico**

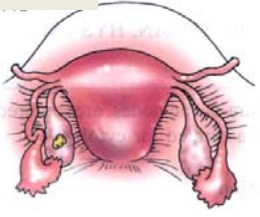
Razionale

- Il cancro ovarico rappresenta la quarta neoplasia maligna nella donna ed il tumore ginecologico a più alta letalità
- Il cancro ovarico non presenta sintomatologia specifica
- Non esistono metodiche di screening per il cancro ovarico
- Il cancro ovarico viene diagnosticato nel 70% delle donne al 3-4 stadio FIGO
- Il cancro ovarico è attualmente diagnosticato mediante l'impiego dell'ecografia e del CA 125
- Il CA 125 aumenta nel 80-90% delle pazienti affette da cancro ovarico ma i suoi livelli aumentano significativamente solo negli stadi avanzati
- Il CA 125 aumenta particolarmente nei tumori ovarici non mucinosi
- CA125 può dare falsi positivi in presenza di patologia benigna, miomi, endometriosi, stato gravidico o in presenza di altre neoplasie
- Nuovi marker vanno individuati per supplire alle carenze del CA 125

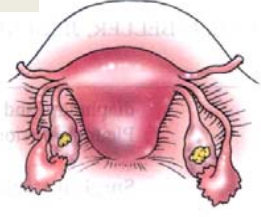
Razionale

- Nel tessuto tumorale dell'ovaio è presente un infiltrato leucocitario, costituito da circa il 70% da cellule T e macrofagi, con un elevato grado di attivazione. Queste cellule sono responsabili della produzione di numerose molecole infiammatorie, l'IL-10 e l'IL-12 ed è le stesse cellule tumorali sono in grado di produrre l'IL-6
- I macrofagi presenti nel liquido ascitico delle pazienti con carcinoma ovarico, producono IL-1, il Tumor Necrosis Factor alfa (TNF) ed il fattore Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), responsabile dell'angiogenesi tumorale
- Nel carcinoma ovarico vi è un coinvolgimento dell'aptoglobina tissutale nello sviluppo del carcinoma ovarico
- I tumori, malattie multifattoriali, sono causate dall'interazione di fattori ambientali con i geni dell'individuo
- I polimorfismi genetici, influenzano come ci si ammala di una malattia o come è la risposta alla cura con i farmaci.
- I polimorfismi presenti nei geni cosiddetti "candidati", cioè coinvolti nella cancerogenesi, nella aggressività tumorale, nella risposta ai farmaci antitumorali, sono stati studiati in numerosi tumori, incluso il tumore ovarico.
- Negli ultimi anni si è ulteriormente affinata la ricerca delle variabili comuni a livello dei geni, andando a valutare i cosiddetti Tag-SNPs (polimorfismi), mediante l'analisi degli aplotipi con una riduzione di risultati falsi positivi, che spesso scaturiva dagli studi epidemiologici di associazione fra i polimorfismi genetici e i tumori.
- Sulla base delle suddette premesse, **il nostro studio si prefigge l'obiettivo di individuare nuovi biomarker associati al maggior rischio di ammalarsi di cancro ovarico.**

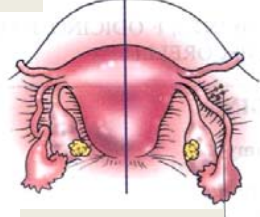
IA
T1a



IB T
Ib

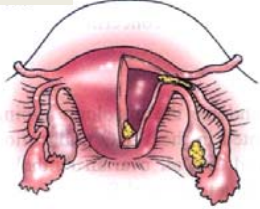


IC T
Ic

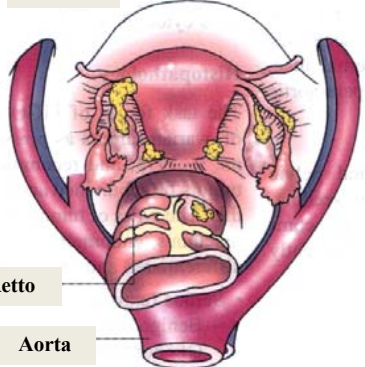


Washing
peritoneale
positivo

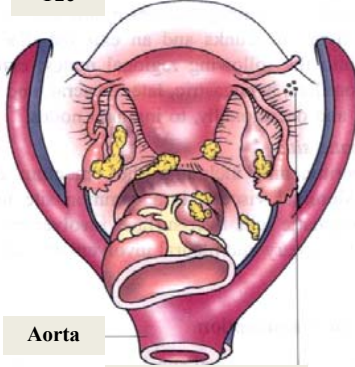
IIA
T2a



IIB
T2b

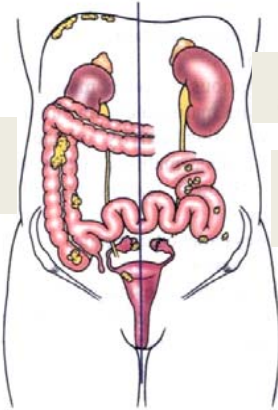


IIC
T2c



Washing
peritoneale
positivo

III
T3

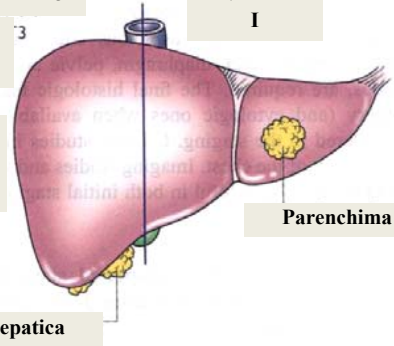


IIIC
Metastasi
peritoneali
> 2cm

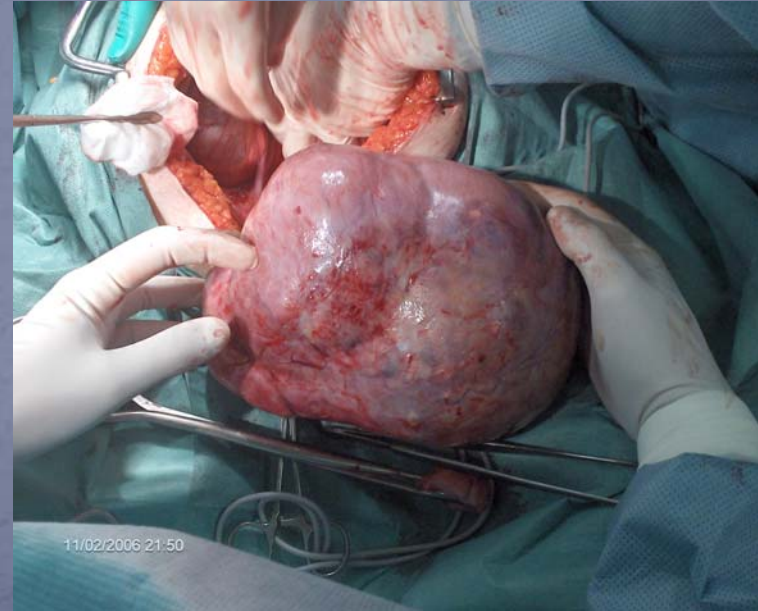
III T3

IIIA
Solo microscopiche

IIIB Metastasi
peritoneali
macroscopiche
≤ 2cm



IV M
I



Obiettivi

- Accertare l'aplotipo, ossia il polimorfismo genetico, delle citochine infiammatorie IL1, IL6, TNFalfa, VEGF ed aptoglobina e valutare se questi markers genetici rappresentano elementi di suscettibilità nella popolazione di donne affette da cancro epiteliale dell'ovaio
- Associare le variabili biomolecolari con i parametri clinico-patologici: istotipo, stadio, grado, citoriducibilità (malattia residua), tempo di degenza, interessamento linfonodale, risposta alla terapia medica, intervallo libero di sopravvivenza, sopravvivenza massima
- I polimorfismi che saranno positivamente associati con gli outcomes clinici delle pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio, potranno poi essere utilizzati in sede di valutazione clinica e nel monitoraggio delle pazienti operate di tumore?

Materiali e Metodi

- Saranno arruolate tutte le pazienti con diagnosi istologica di cancro epiteliale dell'ovaio afferenti ai centri aderenti allo studio.
- Raccogliere un prelievo di sangue da ogni paziente, secondo le indicazioni in allegato
- Allestire un database delle caratteristiche anagrafiche e cliniche delle pazienti ed una genoteca di DNA ottenuta dal sangue periferico delle pazienti e dei controlli
- Genotipizzare i tag-polimorfismi presenti nei geni dell'infiammazione nella popolazione di pazienti affette da tumore ovarico e nella popolazione di donne sane con la medesima età. Associare le variabili biomolecolari con i parametri clinico- patologici: istotipo, stadio, grado, citoriducibilità (malattia residua), tempo di degenza, interessamento linfonodale, risposta alla terapia medica, intervallo libero di sopravvivenza, sopravvivenza massima
- La genotipizzazione verrà eseguita con la metodologia di PCR e RFLP
- Prelievo ematico per la genotipizzazione degli SNPs: eseguito e raccolto in due provette da 5 ml contenute EDTA

Grazie per
l'attenzione