

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Valtellina e Alto Lario

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE - PDTA - TUMORE DELL'ENDOMETRIO

Dott. Claudio Barbonetti – direttore unità operativa Medicina Nucleare e Radioterapia;

Dott. Alessandro Bertolini – direttore unità operativa Oncologia;

Dott. Ciro Sportelli – direttore unità operativa Ginecologia e Ostetricia;

Dott.ssa Giusy Caponigro – dirigente medico oncologo;

Dott.ssa Alessandra Vola – dirigente medico radioterapista;

Dott.ssa Nadia Cusini – dirigente medico ginecologo.

FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma endometriale è il quinto tumore, per frequenza, nelle donne e, nella fascia di età 50-69 anni, diventa il quarto tumore, dopo il tumore della mammella, del colon-retto e del polmone. In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale e caratterizza neoplasie di tipo endometrioidi, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni precancerose (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione arteriosa.

Un ulteriore fattore di rischio può essere rappresentato dalla terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici) e da un effetto paradossale dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni utilizzata per il trattamento del carcinoma della mammella.

Le neoplasie dell'endometrio estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio. I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomioidi sarcomi e dalle neoplasie dello stroma endometriale. Il leiomioidi sarcoma costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometrioidi. Non più da annoverare tra i sarcomi ma tra i carcinomi endometriali di tipo II sono invece i tumori misti carcino-sarcomi, ad insorgenza in età più avanzata (intorno ai 65 anni) e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (tumore iatrogeno post irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.

INCIDENZA

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori del corpo dell'utero in Europa² è di un ASR di 31.3 per 100.000 con un numero di casi atteso di 130.051. In Italia² al 2020 è stimato un ASR di 27.0 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 10.013. In Italia l'andamento temporale³ è sostanzialmente stabile (variazione annua di meno 0,1%, non significativa).

MORTALITA'

La stima al 2020 dei decessi per tumori del corpo dell'utero in Europa² è di un ASR di mortalità di 6.9 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 29.963. In Italia² si stima al 2020 un ASR di 5.3 per 100.000 ed un numero di 2.152 decessi.

SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza a 5 anni per tumore dell'endometrio⁴ in Italia è pari al 77%. La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi, è pari all'84%, ed al 95% dopo 5 anni dalla diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2019 –AIOM-AIRTUM
2. JRC-ENCR: ECIS -European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
3. I Tumori in Italia –Trend 2003/2014 –AIRTUM 2019
4. La sopravvivenza per cancro in Italia –dati AIRTUM 2016

DEFINIZIONE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO

Nella maggior parte dei casi (90%), l'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato da un sanguinamento vaginale anomalo che si può presentare sottoforma di perdita ematica vaginale in menopausa o di un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale normale in età fertile. Assai raramente decorre invece in maniera asintomatica, in questi casi la diagnosi viene posta in modo accidentale. La precocità della sintomatologia fa sì che il 70% dei casi vengano diagnosticati allo stadio I.

Qualsiasi perdita ematica atipica deve essere sottoposta a ecografia pelvica transvaginale.

Anamnesi personale e familiare

La presenza di perdite ematiche atipiche in post-menopausa o con metrorragie, sanguinamenti intermestruali in epoca peri e premenopausale, tensione endopelvica accompagnata da algie ipogastriche e lombosacrali e leucoxantorrea è fortemente sospetta di tumore dell'endometrio. Una neoplasia endometriale va sempre sospettata in donne obese o oligoanovulatorie che in età perimenopausale o premenopausale presentino frequenti e prolungati episodi metrorragici, mentre il riscontro di linfedema agli arti inferiori e/o edema ai genitali esterni deve orientare per un quadro clinico manifesto di diffusione linfonodale iliaco-otturatoria.

Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con anamnesi personale di carcinoma della mammella in trattamento con Tamoxifene, modulatore selettivo degli estrogeni che esercitando un'azione agonista sui recettori estrogenici dell'endometrio, risulta associato a un maggiore di rischio di sviluppo di carcinoma endometriale.

Nell'ambito dell'anamnesi familiare è opportuno identificare eventuali sindromi eredo-familiari nel cui contesto il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. In particolare, l'insorgenza di tale neoplasia in una donna giovane, in epoca premenopausale, può essere considerato evento sentinella della sindrome di Lynch in un difetto dei meccanismi di "*mismatch repair*" ereditato come autosomico dominante. Queste pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ed è nota anche l'associazione con il tumore della mammella; pertanto, devono essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica.

Visita Ginecologica

Permette di rilevare attraverso la palpazione bimanuale rettovaginale alterazioni della consistenza, della mobilità e del profilo superficiale dell'utero, annessi, cervice, vagina e retto.

Ecografia pelvica - trans-vaginale

Tale esame permette di valutare lo spessore endometriale (sospetto se $>5\text{mm}$ in postmenopausa, in periodo fertile può variare tra 1 e 14 mm in funzione del periodo del ciclo mestruale) e la eventuale presenza di ispessimenti focali. In caso di riscontro ecografico di RE $<5\text{ mm}$ c'è indicazione a proseguire l'approfondimento diagnostico con isteroscopia e biopsia solo se la donna è in post menopausa. **Qualsiasi perdita ematica in post menopausa necessita di approfondimento tramite isteroscopia.** Invece, il riscontro di RE $<5\text{ mm}$ in età fertile è un dato rassicurante e non pone indicazione ad effettuare isteroscopia. Se nella donna con perdita ematica atipica l'ecografia transvaginale mostra una RE $>5\text{ mm}$, si dovrà effettuare un'isteroscopia diagnostica di approfondimento indipendentemente dall'età.

Anomalie dello spessore, perdita di ecogenicità, vacuolizzazione dell'endometrio, ovvero la scomparsa o interruzione dell'alone periendometriale, alterazioni della perfusione ematica dell'endometrio valutati al color doppler, permettono di identificare processi sospetti.

Isteroscopia

Consente la valutazione della cavità endometriale in tutte le sue parti, degli osti tubarici, la topografia di eventuali formazioni, la focalità, l'estensione e la distanza dal canale cervicale. La metodica combinata di isteroscopia con biopsia endometriale permette prelievi mirati che, nel sospetto di neoplasia, devono essere multipli su tutte le zone maggiormente sospette. In particolare, su collo e corpo separati, lungo le porzioni basali e i corni tubarici che sono sede preferenziale di carcinomi e polipi. La biopsia guidata deve essere tale da consentire di ottenere una quantità di tessuto sufficiente per una diagnosi istologica con relativo grading. La diagnosi di carcinoma endometriale si basa sulla valutazione del tessuto endometriale ottenuto attraverso prelievi biotici mirati +/- associati a isteroscopia. L'esame istologico preoperatorio è cruciale per stabilire il piano chirurgico: il grado istologico ha un impatto prognostico significativo ed i diversi istotipi sono associati a storie naturali differenti. Entrambi questi fattori influenzano la strategia terapeutica iniziale, sebbene possano esistere delle discrepanze tra l'esame istologico preoperatorio e quello definitivo

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA DELL' ENDOMETRIO ACCERTATA

Ogni neoplasia dell'endometrio deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo

APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI MANDATORI PREOPERATORI

Stadiazione pre-operatoria

In fase preoperatoria, l'iter stadiativo strumentale dovrebbe essere diversificato in base al rischio di diffusione extrauterina basato sul profilo istologico (istotipo e grado) ed ultrasonografico eseguito per via transvaginale e/o transrettale (valutazione del diametro tumorale, della giunzione endometrio-miometrio e di eventuale diffusione extrauterina). Nei casi di carcinoma endometrioide ben differenziato con diametro tumorale $\leq 2\text{cm}$ e non evidenza di massiva infiltrazione miometriale e/o infiltrazione cervicale o sospetta diffusione extrauterina, non si ritiene necessaria ulteriore integrazione di diagnostica per immagini. Negli altri casi, è opportuno integrare l'ultrasonografia con TC torace-addome-pelvi al fine di identificare eventuali secondarismi o dalla combinazione di TC torace e RM addome-pelvi. Quest'ultima metodica consente di valutare meglio il grado di invasione miometriale e i rapporti con le strutture circostanti. Nel sospetto clinico di metastasi ossee trova indicazione l'impiego della scintigrafia ossea. Non esistono biomarcatori per i tumori dell'endometrio.

Tipologia di esame	Appropriatezza
TAC Total-body con e senza mdc	Se diametro tumorale $> 2\text{cm}$ o evidenza di massiva infiltrazione miometriale o infiltrazione cervicale o sospetta diffusione extrauterina
RMN addome e pelvi con mdc	Se diametro tumorale $> 2\text{cm}$ o evidenza di massiva infiltrazione miometriale o infiltrazione cervicale o sospetta diffusione extrauterina
TAC TORACE	Al fine di identificare eventuali secondarismi
ECO TRANS-VAGINALE	Sempre
SCINTIGRAFIA OSSEA	Nel sospetto clinico di metastasi ossee

STADIAZIONE

La stadiazione del tumore dell’endometrio si basa sulla valutazione anatomo-patologica e non clinica della malattia.

Stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

Stadio I	Timore limitato al corpo dell’utero
IA	Nessuna infiltrazione o < 1/2del miometrio
IB	Infiltrazione > 1/2 del miometrio
Stadio II	Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall’utero
Stadio III	Estensione locale o regionale
IIIA	Estensione alla sierosa uterina o alle ovaie
IIIB	Estensione alla vagina o ai paremetri
IIIC	Etensione ai linfonodi pelvici o lombo aortici
IIIC1	Linfonodi pelvici positivi
IIIC2	Linfonodi lombo aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
Stadio IV	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza
IVA	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
IVB	metastasi a distanza

Stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer)

TX: tumore primitivo non definibile **T0:** tumore primitivo non evidenziabile **Tis:** carcinoma *in situ*

T1: tumore limitato al corpo dell'utero

T1a: tumore confinato all'endometrio o invade meno della metà del miometrio

T1b: tumore invade la metà o più del miometrio

T2: tumore invade la cervice, ma non si estende al di fuori dell'utero

T3: diffusione locale e/o regionale del tumore

T3a: il tumore invade la sierosa e/o gli annessi (estensione diretta e/o metastasi). La citologia peritoneale positiva non modifica lo stadio

T3b: interessamento della vagina (estensione diretta o metastasi) o parametri

T4: invasione della mucosa della vescica e/o intestinale (La presenza di edema bolloso non è sufficiente per classificare la neoplasia T4)

Nx: metastasi linfonodali non valutabili

N0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali

N1: metastasi ai linfonodi regionali (linfonodi pelvici)

N2: metastasi ai linfonodi regionali paraortici, senza o con positività dei linfonodi pelvici

Mx: metastasi a distanza non valutabili

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: presenza di metastasi a distanza (include metastasi ai linfonodi inguinali, intraperitoneo, polmone, fegato o osso. Sono escluse le metastasi ai linfonodi para-aortici, vagina, sierosa pelvica, o annessi)

NUOVA CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

Il TCGA (The Cancer Genome Atlas) ha identificato quattro sottogruppi molecolari con differenze prognostiche significative tra di esse (3). Studi successivi hanno dimostrato che era possibile identificare sottogruppi equivalenti (non identici) utilizzando marcatori surrogati in tessuti paraffinati, facilmente disponibili nella maggior parte delle Divisioni di Anatomia Patologica, senza la necessità di un sequenziamento esteso (4,5). **Questa alternativa pragmatica si basa su un piccolo numero di marcatori immunoistochimici ben consolidati (MSH6, PMS2 e p53) in combinazione con il sequenziamento mirato (analisi hotspot POLE).**

I quattro sottogruppi identificati sono:

1. POLEmut (mutazione patogenetica nella subunità catalitica della polimerasi epsilon)

2. MMRd (immunoistochimica di almeno due (PMS2 e MSH6) o preferibilmente quattro (PMS2, MLH1, MSH6 e MSH2) delle proteine del Mismatchrepair)

3. **p53-mutata** (Immunohistochemical p53)⁴
4. **NSMP** (no specific molecular profile).
- Ai fini dell'inquadramento dei tumori endometriali secondo la nuova classificazione molecolare del TCGA è raccomandato introdurre le analisi in immunohistochemical di **p53** e **del MMR**.
La mutazione **POLE** ove testabile andrebbe aggiunta in quanto identifica un sottogruppo di pz a prognosi molto favorevoli.
L'integrazione di questa classificazione molecolare con i dati clinico-patologici consolidati ha portato ad un sistema aggiornato di classificazione del rischio di recidiva.

FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio clinico-patologici tradizionali, in particolare l'età, l'istotipo e il grado istopatologici, l'invasione miometriale e l'invasione linfovaskolare (LVSI) sono importanti per definire la prognosi. Recentemente è stato dimostrato che quando è presente una sostanziale LVSI (definita anche come inequivocabile o ovvia), vi è un rischio notevolmente maggiore di recidiva e morte.

CLASSE DI RISCHIO

BASSO	Stadio IA (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assenti o focali Stadio I/II POLEmut
	Stadio IA G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
INTERMEDIO	Stadio IA non endometrioidi (sieroso, a cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o tumori p53 abn senza invasione miometriale e nessuna o focale LVSI
	Stadio IB (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
	Stadio I endometrioidi (MMRd e NSMP) qualsiasi grado e qualsiasi profondità di infiltrazione con LVSI sostanziale
INTERMEDIO ALTO	Stadio IB G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) indipendentemente da LVSI
	Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) con LVSI sostanziale Stadio II Grado 2-3 endometrioidi (MMRd e NSMP)
	Tutti gli stadi e tutte le istologie con p53abn e invasione miometriale
ALTO	Tutte gli stadi di carcinoma sieroso o indifferenziato compreso il carcinosarcoma con invasione miometriale Tutti gli stadi III e IVA senza tumore residuo, indipendentemente dall'istologia e indipendentemente dal sottotipo molecolare

TRATTAMENTO

CHIRURGIA

STADI INIZIALI I FIGO (TUMORE LIMITATO AL CORPO DELL'UTERO) – II (TUMORE ESTESO ALLO STROMA CERVICALE)

Per lo stadio I e II il trattamento chirurgico standard è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale (senza colpetto vaginale) e annessiectomia bilaterale. La letteratura corrente ha evidenziato i vantaggi di un approccio chirurgico mininvasivo, anche negli istotipi al alto rischio, dimostrando sopravvivenze simili ad un approccio chirurgico laparotomico a fronte di una ripresa più rapida e ricoveri più brevi.

Per quanto riguarda la linfadenectomia pelvica ed eventualmente lombo-aortica, non vi è uniformità di pensiero. Le evidenze scientifiche sono sempre più concordi nell'assegnare alla biopsia del linfonodo sentinella con verde indocianina una buona *performance* diagnostica con scopo stadiativo e potrebbe rappresentare un buon compromesso (attualmente ancora in fase di validazione) in un prossimo futuro. La riduzione della morbidità postoperatoria è assolutamente evidente.

L'approccio consigliato, secondo le linee guida AIOM e ESGO/ESTRO/ESP 2021 varia a seconda della classe di rischio:

Basso rischio (G1-G2 con infiltrazione miometriale <50%) non si effettua linfadenectomia.

Rischio intermedio (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)

Rischio intermedio/alto (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50% con infiltrazione degli spazi linfovaskolari oppure G3 con infiltrazione miometriale <50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)

Alto rischio (G3 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia pelvica e paraortica sistematica. La rimozione di linfonodi di volume aumentato è sempre raccomandata.

Bisogna aggiungere omentectomia infracolica in caso di tumori di istotipo sieroso.

Il trattamento chirurgico preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In tali donne il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerato il buon esito oncologico (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere proposto *un trattamento conservativo* che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico. Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica. Il trattamento conservativo è comunque da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi, e al termine della gravidanza Stadi avanzati III (Tumore con estensione locale: ovaio, vagina, parametri o regionale linfonodi pelvici e /o aortici) – IV (estensione alla mucosa vescicale, intestinale o metastasi a distanza)

STADI AVANZATI III (TUMORE CON ESTENSIONE LOCALE: OVAIO, VAGINA, PARAMETRI O REGIONALE LINFONODI PELVICI E /O AORTICI) – IV (ESTENSIONE ALLA MUCOSA VESCICALE, INTESTINALE O METASTASI A DISTANZA)

Nelle pazienti che in fase stadiativa risultino in stadio III e IV intra-addominale, qualora le condizioni della paziente e la diffusione di malattia lo permettano, sembra preferibile, un approccio chirurgico a scopo citoriduttivo in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia. L'incertezza delle linee guida rende il trattamento dei terzi stadi personalizzato in funzione delle sedi di malattia. Nelle altre pazienti in stadio IV l’approccio chirurgico può avere un ruolo palliativo in quanto il trattamento di scelta è quello chemioterapico. Se le condizioni generali delle pazienti non lo permettano o in presenza di una malattia non resecabile in maniera completa, la scelta primaria sarà una radioterapia definitiva per fasci esterni e brachiterapia, e/o in aggiunta chemioterapia.

TRATTAMENTO ADIUVANTE

Trattamento adiuvante in base alle classi di rischio (incluse le nuove classi di rischio includendo i fattori molecolari il cui uso nella pratica clinica è raccomandato)

CLASSI DI RISCHIO	FIGO	GRADO	LVSI	TERAPIA ADIUVANTE
Basso*	IA endometrioide	G 1-2 (low grade FIGO)	Assente o focale	Follow-up (FU)
Intermedio**	IB endometrioide	G 1-2 (low grade FIGO)	Assente o focale	Brachiterapia FU opzione in pazienti < 60 anni
	IA endometrioide	G3	Assente o focale	Brachiterapia/FU
	IA non-endometrioide (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma) senza invasione miometriale	NA	NA	Brachiterapia/FU
Intermedio/ Alto N0**	IA endometrioide	Qualsiasi G	Sostanziale	Brachiterapia <i>Opzione:</i> FU solo nei IA endometrioidi dopo discussione con la paziente e con stretto Follow up Radioterapia a fasci esterni +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale + Brachi nei II
	IB endometrioide	G3	Qualsiasi	
	II	Qualsiasi G	Qualsiasi	
Intermedio/ Alto NX**	IA endometrioide	Qualsiasi G	Sostanziale	Radioterapia a fasci esterni (+ brachiterapia nei II) <i>Opzione:</i> +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale
	IB endometrioide	G3	Qualsiasi	
	II	Qualsiasi G	Qualsiasi	
Alto	III-IV I-IV non endometrioide con invasione miometriale	Qualsiasi G	Qualsiasi	Radioterapia a fasci esterni + chemioterapia secondo la schedula Portec3 + brachiterapia in caso di infiltrazione stromale della cervice <i>Opzioni</i> chemioterapia sequenziale sola chemioterapia Sola radioterapia a fasci esterni in IA istotipi speciali

***Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che anche le pazienti POLE mutate in primo stadio G3 e secondo stadio appartengano a questa categoria.** Esistono però ancora pochi dati prospettici. Analogamente le pazienti con **espressione di p53** secondo gli stessi autori **passerebbero alla classe di rischio intermedia.** Tali opzioni e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente in assenza di dati certi della letteratura.

****Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che le pazienti stadio I-II POLE mutate appartengano al basso rischio. Analogamente le pazienti con espressione di p53 secondo gli stessi autori passerebbero alla classe di rischio alta.** Esistono però ancora pochi dati prospettici. Tale opzione e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente.

RECIDIVA E MALATTIA METASTATICA

Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio rappresentano una categoria molto eterogenea che spazia dalla recidiva isolata vaginale suscettibile di un trattamento curativo alla malattia metastatica a distanza che viene solitamente trattata con intento palliativo.

Se:

- recidiva vaginale isolata nelle pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento radiante → radioterapia a fasci esterni e/o brachiterapia (curativo nel 75-89% dei casi).
- metastasi a distanza isolate → resezione chirurgica per un prolungato intervallo libero da ulteriore progressione.
- ripresa di malattia multifocale o a distanza → chemioterapia di prima linea contenente carboplatino e paclitaxel o una terapia ormonale sistemica con intento palliativo rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili.

I farmaci di seconda linea (doxorubicina liposomiale pegilata, paclitaxel) hanno dimostrato generalmente risposte limitate e di breve durata. Sebbene siano stati studiati diversi regimi, mancano studi randomizzati e quindi nessun regime può essere proposto come standard terapeutico.

Gli inibitori dei checkpoint immunitari sono stati testati nell'ambito di trial clinici ancora in corso ma sembrano evidenziare risultati incoraggianti nelle pazienti MMRd/MSI-high con tumore endometriale avanzato o recidivante.

In caso di condizioni cliniche generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico → ormonoterapia (progestinici quali medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato, e tamoxifene).

FOLLOW UP

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità del follow up.

Auspicabile è che il medico che conduce il follow up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari (in particolare l'esecuzione del test MSI nelle pazienti di età inferiore ai 55 anni).

PROCEDURA	RACCOMANDAZIONI
Visita clinica e Esami strumentali In RT	<u>Anamnesi ed esame obiettivo</u> - Primi 2 anni: ogni 3-6 mesi - Successivi 3 anni: ogni 6 mesi - Esami strumentali (TC torace-addome,/RMN addome completo/ecografia/PET) ogni 6 mesi per 5 anni.
Visita ginecologica Esame clinico In Ginecologia	- Primi 2 anni: ogni 3-6 mesi - Successivi 3 anni: ogni 6 mesi Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia: - Primi 2 anni: controllo clinico ogni 6 mesi - Successivi 3 anni: ogni anno
Esame citologico In Ginecologia	Annualmente contestualmente alla visita ginecologica.
Procedure individualizzate	Nel caso di indicazioni cliniche si raccomandano i seguenti esami: - prelievo per emocromo o esami biochimici; - determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; - TC con mdc; TC-PET con FDG; - scintigrafia ossea radiografia del torace; - ecografie.