

Il trattamento dell'adenocarcinoma dell'endometrio

F. Sopracordevole

SOC di Oncologia Ginecologica
CRO – Aviano (PN)

La Colposcopia in Italia Anno XXIII – N. 1 pagg. 19-27

Introduzione

Il trattamento del carcinoma dell'endometrio è in prima linea chirurgico, ed è un trattamento demolitivo. L'estensione della chirurgia (tipo di isterectomia ed eventuale linfadenectomia e tipologia della stessa) viene graduata in base a fattori prognostici che si sono dimostrati essere in relazione alla sopravvivenza.

Sulla base di quanto riscontrato all'esame istologico definitivo potrà essere decisa una terapia complementare, radiante o chemioterapica. Nella definizione di linee guida sulla terapia dell'adenocarcinoma dell'endometrio restano alcuni problemi non chiariti, legati alle modalità di accertamento della diffusione della malattia in fase preoperatoria o intraoperatoria, e alla difficoltà di valutare i risultati a distanza delle diverse scelte terapeutiche in relazione alla comorbilità presente in queste pazienti, che va ad incidere pesantemente sulla sopravvivenza soprattutto nelle età avanzate.

Nel 75-80% dei casi l'adenocarcinoma endometriale alla presentazione è ancora confinato al corpo dell'utero (stadio I), mentre in meno del 20% dei casi un interessamento regionale, e in meno del 10% dei casi un interessamento a distanza (1). Tutto ciò è alla base dell'ottima sopravvivenza per questi tumori quando adeguatamente trattati, sopravvivenza che nei casi confinati al corpo dell'utero è superiore al 90% a 5 anni dopo isteroannessietomia. I casi avanzati o le recidive hanno una prognosi peggiore.

Adenocarcinoma tipo I e tipo II

L'adenocarcinoma dell'endometrio è in realtà costituito da diversi istotipi che presentano diversa patogenesi e diversa storia naturale, e che possono necessitare di diversi percorsi terapeutici.

L'adenocarcinoma di tipo I, prevalentemente di istotipo endometriode, rappresenta circa l'80% di tutti gli adenocarcinomi endometriali, è presente prevalentemente nelle donne in menopausa o in perimenopausa, riconosce una via patogenetica in cui rivestono un ruolo

gli estrogeni (esogeni o endogeni), presenta una miglior prognosi. Usualmente insorge su una iperplasia, e spesso esprime recettori per estrogeni e progesterone. Generalmente si presenta in uno stadio iniziale, e a basso grado di differenziazione. Malgrado ciò circa il 20% dei casi recidiva. L'adenocarcinoma di tipo II non è correlato all'iperplasia endometriale, solitamente insorge su un endometrio atrofico, rappresenta il 20% di tutti gli adenocarcinomi endometriali, è costituito prevalentemente da istotipi diversi dall'endometriode, quali l'adenocarcinoma sieroso papillifero, quello a cellule chiare, quello indifferenziato, e il carcinoma adenosquamoso. Tra i fattori di rischio l'età avanzata e, come per tutti i tumori endometriali, l'obesità. Si tratta di istotipi che presentano una patogenesi, una storia naturale ed una prognosi diversa dalle forme endometrioidi. Sono più aggressivi, più spesso si presentano con grado di differenziazione G2-G3, e si presentano inoltre in stadio più avanzato (2). La prognosi, allo stadio 1, sarebbe simile tra tumori sierosi papilliferi e quelli endometrioidi G3 (2), anche se la tendenza a dare recidive a distanza piuttosto che locali comporta una maggior difficoltà terapeutica e quindi una peggior prognosi. In genere il trattamento è diverso da quello degli adenocarcinomi di tipo I, e si avvicina al trattamento indicato per i carcinomi ovarici. Malgrado questa peggior situazione di base, circa il 50% dei casi non presenta recidive dopo il primo trattamento.

La stadiazione FIGO

La stadiazione FIGO stratifica il rischio legato alla malattia in funzione della sua diffusione, e come le altre stadiazioni più che indirizzare la terapia dovrebbe permettere di confrontare i trattamenti tra gruppi omogenei di pazienti. È evidente che la definizione dell'esatta diffusione della malattia potrà poi indirizzare ai trattamenti più opportuni, sia per quelli di prima linea che per quelli complementari, in relazione all'accertamento di fattori prognostici negativi. L'edizione del 1988 è stata aggiornata nel 2009.

Con la stadiazione del 1988 (Tabella 1) la FIGO trasformava la stadiazione dell'adenocarcinoma dell'endometrio da clinica ad anatomopatologica post-chirurgica, in conseguenza della scarsa accuratezza della prima (3); attraverso la valutazione istologica definitiva vengono stabiliti con accuratezza i fattori prognostici (grading istologico, infiltrazione miometriale, infiltrazione degli spazi linfovaskolari, interessamento linfonodale, diffusione extrauterina della malattia) che guideranno poi l'eventuale trattamento complementare dopo la terapia standard.

Tabella 1. - Adenocarcinoma endometriale. Stadiazione FIGO 1988

Stadio I	Tumore limitato al corpo dell'utero
IA	Limitato all'endometrio
IB	Infiltrazione < ½ del miometrio
IC	Infiltrazione > ½ del miometrio
Stadio II	Tumore esteso alla cervice uterina
IIA	Infiltrazione delle ghiandole ma non dello stroma
IIB	Infiltrazione dello stroma cervicale
Stadio III	Tumore esteso al di fuori dell'utero, entro la pelvi o ai linfonodi
IIIA	Estensione alla sierosa, o alle ovaie, o washing positivo
IIIB	Estensione alla vagina
IIIC	Estensione ai linfonodi pelvici o lomboaortici
Stadio IV	Estensione extrapelvica o alla mucosa vescicale o intestinale
IVA	Estensione agli organi adiacenti
IVB	Metastasi a distanza o ai linfonodi inguinali

In questa stadiazione per lo stadio I (tumore confinato al corpo dell'utero) venivano individuati tre gruppi prognosticamente diversi a seconda del grado di infiltrazione (solo dello stroma endometriale, con infiltrazione inferiore al 50% dello spessore del miometrio, o con infiltrazione superiore al 50%).

Nel secondo stadio venivano compresi i tumori con estensione alla cervice, differenziando due popolazioni a diverso rischio: le donne con interessamento solo superficiale, delle pseudoghiandole cervicali (stadio IIA), a prognosi migliore (sopravvivenza 80.9% a 5 anni) e le donne con estensione della neoplasia allo stroma cervicale (stadio IIB) a prognosi peggiore (sopravvivenza a 5 anni 75%), e per le quali era prevista una terapia più vicina a quella dei carcinomi della cervice uterina, in relazione alla possibilità di diffusione attraverso i parametri e alla maggior frequenza (10.8 vs 5.1%) di recidive vaginali (4).

Al terzo stadio venivano assegnati i tumori con estensione pelvica della malattia, distribuiti in tre gruppi a rischio prognostico crescente: alla sierosa peritoneale dell'utero, alle ovaie o se con washing positivo (stadio IIIA); alla vagina (stadio IIIB); ai linfonodi pelvici o lomboaortici

(stadio IIIC).

Al quarto stadio venivano compresi i casi con interessamento della mucosa vescicale o del retto, e cioè con interessamento di organi pelvici adiacenti (stadio IVA) oppure in caso di metastasi a distanza (interessamento di organi extrapelvici) o di interessamento dei linfonodi inguinali (stadio IVB).

Nei 20 anni successivi al 1988 sono apparse numerose critiche, recentemente focalizzate da Zaino in una ottima review (5). È emerso come le categorie prognostiche potessero essere semplificate negli stadi iniziali, poiché la sopravvivenza tra pazienti con malattia con invasione solo dello stroma endometriale o della prima metà del miometrio era sovrapponibile. Al secondo stadio è apparso come l'evento prognostico sfavorevole non fosse l'estensione superficiale alle pseudoghiandole endocervicali (questo tipo di estensione non comportava una prognosi diversa dallo stadio I) ma fosse l'infiltrazione dello stroma della cervice (recidive 5.1% nel caso di estensione solo mucosale, del 10.8% in caso di infiltrazione dello stroma (4)).

È stata necessaria anche una risistemazione del III stadio, in quanto è apparso come la presenza isolata di washing positivo in assenza di interessamento extrauterino della malattia non fosse di per se un indice di peggioramento della prognosi (5-bis). Inoltre per stratificare meglio il rischio rappresentato dalle metastasi linfonodali regionali, è stato deciso di differenziare la stadiazione in funzione della positività dei linfonodi pelvici o dei linfonodi lomboaortici.

La stadiazione che ne è scaturita (6) è illustrata nella Tabella 2.

Tabella 2. - Adenocarcinoma endometriale. Stadiazione FIGO 2009

Stadio I	Tumore limitato al corpo dell'utero
IA	Nessuna infiltrazione o < ½ del miometrio
IB	Infiltrazione > ½ 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 parametri
IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici o lomboaortici
IIIC1	Linfonodi pelvici positivi
IIIC2	Linfonodi lomboaortici 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
Il dato relativo al washing addominale va raccolto ma non cambia lo stadio	

Il primo stadio comprende i tumori con interessamento limitato al corpo dell'utero, con un sottostadio IA comprendente i tumori senza infiltrazione miometriale o con infiltrazione fino a metà del miometrio, a miglior prognosi; allo stadio IB sono assegnati i tumori con interessamento uguale o superiore alla metà del miometrio, a prognosi peggiore.

Allo stadio II sono assegnati i tumori con interessamento dello stroma cervicale, ma senza interessamento di tessuti esterni all'utero.

Al terzo stadio la popolazione viene stratificata in tre sottostadi a prognosi diversa: il primo gruppo (stadio IIIA) comprende donne con malattia estesa alla sierosa uterina (o pelvica) o alle ovaie; il secondo (stadio IIIB) con estensione della malattia alla vagina; il terzo (stadio IIIC) con estensione della malattia ai linfonodi regionali, suddiviso in stadio IIIC1 in caso di interessamento dei soli linfonodi pelvici (iliaci esterni e otturator) e in stadio IIIC2, in caso di interessamento dei linfonodi lomboaortici (compresi gli iliaci comuni), indipendentemente dall'interessamento di quelli pelvici.

Il quarto stadio resta di fatto invariato, anche se la definizione diventa più semplice: allo stadio IVA si assegnano i tumori con interessamento di organi pelvici contigui (mucosa del retto o della vescica), allo stadio IVB tutte le localizzazioni metastatiche a distanza, cioè extrapelviche (es: metastasi epatiche, ma anche del tenue o dello stomaco, della parete addominale, dei linfonodi inguinali, etc).

Sia nella stadiazione FIGO 1988 che in quella 2009 il primo ed il secondo stadio sono definiti stadi "early", mentre gli stadi III e IV sono definiti stadi avanzati.

La stadiazione FIGO non tiene in considerazione il grado di differenziazione cellulare (G1-2-3), l'istotipo e la infiltrazione degli spazi linfovaskolari.

I fattori prognostici

Sono correlati alla prognosi il grado di differenziazione del tumore, l'istotipo, la presenza di infiltrazione degli spazi linfovaskolari, il grado di infiltrazione del miometrio, la diffusione allo stroma cervicale e quella extrauterina della malattia, l'interessamento linfonodale pelvico e quello lomboaortico, ed infine la presenza di metastasi a distanza.

Altri fattori prognostici sono il grado di aneuploidia, l'espressione o meno di recettori per estrogeni e progesterone.

Il grado di differenziazione, l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, il grado di infiltrazione del miometrio sono in relazione alla frequenza di metastasi linfonodali, che costituiscono a loro volta uno dei fattori prognostici più importanti che incidono sulla sopravvivenza.

La frequenza di positività dei linfonodi pelvici va dal 3.6 al 5.2% nei casi con malattia confinata all'utero, con differenziazione G1-2, e con infiltrazione <50% dello spes-

sore miometriale. Nei casi di malattia confinata all'utero ma con grado di differenziazione G3 e concomitante infiltrazione del miometrio >50%, o in caso di istotipi non endometrioidi, la frequenza di interessamento linfonodale sale non solo a livello pelvico (19-34%), ma anche a livello lomboaortico (14-23%), con la possibilità (2-17%) di interessamento lomboaortico in assenza di infiltrazione dei linfonodi pelvici (7,8,9), con una OS a 5 anni attorno al 60% (10).

Valutazione preoperatoria

Deve comprendere una biopsia endometriale il cui referto deve contenere l'istotipo e il grado di differenziazione. Sarebbe preferibile che la valutazione preoperatoria comprendesse anche una biopsia del canale cervicale, al fine di identificare casi già al secondo stadio (va considerato che la metodica, anche quando associata all'isteroscopia, presenta alti livelli di falsi negativi). Deve essere eseguita una valutazione di imaging (ecografia transvaginale o meglio RMN) per la valutazione preoperatoria dell'eventuale infiltrazione miometriale e di eventuali sedi di interessamento metastatico pelvico/addominale; Rx torace, per evidenziare eventuali metastasi polmonari che possano controindicare la chirurgia.

Altri esami diagnostici, quali la cistoscopia, la retto-colonosopia e l'urografia vanno eseguiti solo in presenza di specifici quesiti clinici.

In relazione al valore prognostico può essere dosato il livello del Ca125.

Deve essere eseguita una accurata visita ginecologica, con visita e valutazione anche per via rettale delle dimensioni e della mobilità dell'utero, e dello stato dei parametri.

Deve essere considerata la presenza di comorbilità, frequente in queste donne, fonte di importante rischio operatorio fino all'inoperabilità: obesità, cardiopatie, ipertensione, pregressi fatti tromboembolici, complicanze diabetiche.

Nei casi operabili la valutazione preoperatoria incasella la paziente in una classe di rischio in grado di poter indirizzare l'entità del trattamento chirurgico (esecuzione della linfadenectomia o meno, ed estensione della stessa-vedi oltre).

In caso di valutazione preoperatoria/intraoperatoria di basso rischio (infiltrazione macroscopica meno del 50% del miometrio, grado di differenziazione sulla biopsia G1/G2): l'istologico definitivo ha rilevato nell'8% dei casi un'infiltrazione superiore al 50% del miometrio, il 6.5% di G3, il 2.6 % di infiltrazione dello stroma endocervicale, il 7.8% di stadi IIIA (11).

Gli altri istotipi

Gli istotipi non endometrioidi richiedono una stadiazione chirurgica comprendente l'isteroannessiectomia,

la linfadenectomia, la completa valutazione endocelomatica anche con washings multipli, secondo alcuni anche l'omentectomia infracolica. Dopo la citoriduzione ottimale, con criteri simili a quelli che si utilizzano per i carcinomi ovarici, il trattamento complementare prevede la chemioterapia con regimi a base di platino e taxani, sia per gli stadi iniziali che per quelli avanzati. La chemioterapia si è dimostrata in grado di aumentare la sopravvivenza, mentre la radioterapia è utile per aumentare il controllo locale. Allo stadio I la chemioterapia è in grado di diminuire le recidive dal 21.6 al 10.9% (12).

Definizione di alto e basso rischio

Sono usualmente definiti a basso rischio di recidiva o di morte dopo terapia standard le pazienti con tumori allo stadio I con grado di differenziazione G1-G2, senza infiltrazione del miometrio o con infiltrazione miometriale inferiore alla metà dello spessore del miometrio (stadio IA-2009- G1,G2).

I casi che presentano infiltrazione del terzo esterno del miometrio (ex IC), o che presentano infiltrazione miometriale ma con grado di differenziazione G3, rientrano nei casi a rischio intermedio, come i casi con estensione cervicale. È discusso se la presenza di differenziazione G3 senza interessamento del miometrio ponga il caso tra i rischi intermedi.

Le pazienti definite ad alto rischio di recidiva e di morte dopo terapia sono quelle allo stadio III o IV, e quelle con istotipo diverso dall'endometriode indipendentemente dallo stadio.

Queste definizioni non sono accettate unanimemente da tutti gli autori.

Terapia

STADIO FIGO I

La chirurgia

All'interno dello stadio I sono presenti situazioni a diverso rischio, che si riflettono su diverse sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento chirurgico standard: un report FIGO nel 2003 (13) riportava una sopravvivenza del 91% in caso di malattia infiltrante meno della metà del miometrio, dell'81% in caso di malattia coinvolgente il terzo esterno del miometrio, e che si riduceva al 66% se in questa situazione era presente un tumore con differenziazione di grado 3 (13). L'entità della stadiazione chirurgica e la eventuale terapia adiuvante deve tener conto di queste differenze di sopravvivenza nei diversi sottogruppi di pazienti. La stadiazione chirurgica con linfadenectomia pelvica (raccomandata della FIGO) e anche lomboaortica (raccomandata dall'ACOG) è attualmente in discussione nella comunità scientifica, senza per ora una risposta univoca.

Nei casi senza controindicazioni alla chirurgia, a basso

rischio di recidiva, l'intervento è costituito dalla isterectomia totale extrafasciale (Piver 1) con annessiectomia bilaterale (data la possibilità di metastasi ovariche o di tumori ovarici sincroni o metacroni); durante l'intervento va eseguita esplorazione dell'addome, esplorazione palpatoria delle stazioni linfonodali, e raccolta del washing addomino-pelvico. Eventuali aree sospette andranno biopsiate o asportate. L'intervento può essere eseguito in laparotomia o per via totalmente laparoscopica. La via totalmente vaginale può comportare difficoltà nell'asportazione delle ovaie, con il rischio di eseguire un intervento oncologicamente non corretto. Inoltre manca la possibilità di valutare la eventuale diffusione endocelomatica della malattia e lo stato delle stazioni linfonodali. A nostro avviso la via esclusivamente vaginale va riservata a donne con elevato rischio operatorio nelle quali non è possibile eseguire un altro tipo di intervento. La via vaginale laparoscopicamente assistita consente l'asportazione delle ovaie ma può non consentire l'esecuzione di una isterectomia extrafasciale (Piver 1).

L'accesso chirurgico negli interventi laparotomici deve essere preferibilmente longitudinale, come in tutti gli interventi oncologici, con la possibilità - se necessario all'esplorazione chirurgica - di estendere cranialmente l'incisione e di avere in ogni caso la possibilità di accesso alle stazioni linfonodali. Un accesso trasversale può essere indicato nelle grandi obese.

I casi a rischio intermedio o elevato necessiterebbero della valutazione linfonodale e della terapia adiuvante. Tra i fattori di rischio che dovrebbero indicare la necessità di terapia adiuvante al primo stadio sono stati riportati anche l'aneuploidia (DNA index >1,2) e l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari.

La linfadenectomia: indicazioni e risultati allo stadio I

Nelle donne affette da adenocarcinoma endometriode con grading G1-2, con lesione neoplastica <2cm, e invasione miometriale <50%, e senza evidenza macroscopica di diffusione endocelomatica di malattia, la sopravvivenza a 5 anni dei casi trattati solo con isterectomia e annessiectomia bilaterale raggiunge il 97% (14). A sua volta già più di 10 anni fa è stato dimostrato che donne con queste caratteristiche non beneficiavano del sampling linfonodale (98% di sopravvivenza a 5 anni se non veniva eseguito il sampling, 96% se veniva eseguito, senza significatività) (15).

Per queste donne non è indicata la valutazione linfonodale se non all'interno di trial clinici controllati, anche in considerazione che la frequenza di linfonodi positivi in questa donne va dal 3.6 (7) al 5.3% (16), per infiltrazione rispettivamente entro 1/3 o entro la metà del miometrio. Da notare che in casi G1 infiltranti meno del 50% è stata riportata la frequenza ottimistica di linfonodi positivi dello 0.6% (11). Le metodiche preoperatorie o intraoperatorie

rie di valutazione del rischio sono in realtà affidabili: solo il 3.3-6.5% dei casi G1 alla biopsia preoperatoria aveva un grading G3 all'istologico finale (11,17). Ugualmente, l'accuratezza della valutazione della profondità di invasione all'esame patologico intraoperatorio sull'utero asportato raggiunge il 92.2-94.3% (11,18).

Su queste basi il numero di casi che verrebbe stadiato erroneamente prima della chirurgia sarebbe trascurabile, e comunque il riscontro sull'istologico di caratteristiche a rischio indicherà per questi casi la terapia complementare. Secondo altri autori però la non esecuzione della linfadenectomia potrebbe sottostadiare un numero non trascurabile di casi, fino al 12% del totale dei casi allo stadio I (19).

Malgrado i numerosi studi effettuati dal 1988, quando è stata introdotta la stadiazione chirurgica, non è ancora chiaro il possibile ruolo della linfadenectomia nei tumori cosiddetti a rischio intermedio, costituiti cioè dai casi allo stadio I ma con fattori di rischio (G3, infiltrazione >50% del miometrio). È accettato che il rischio di interessamento linfonodale aumenti con l'aumentare del grado istologico e con la profondità di invasione miometriale, e questo influenza la sopravvivenza. Tutto ciò ha determinato l'ACOG a raccomandare la stadiazione chirurgica con linfadenectomia sia pelvica che lombo-aortica in tutti i casi, per stabilire la necessità di terapie complementari, ad esclusione delle donne con lesioni a basso rischio insorgenti su iperplasia atipica (G1, assenza di infiltrazione miometriale), o quando la presenza di comorbilità o di difficoltà tecniche (es: grandi obese) controindicassero l'esecuzione della linfadenectomia (20). La discussione sul ruolo della linfadenectomia è riemersa dopo la pubblicazione di due studi retrospettivi che hanno evidenziato come la radioterapia complementare fosse in grado di diminuire la quantità di recidive, ma non di impattare sulla sopravvivenza (21,22), con molte pazienti che di fatto hanno avuto un sovratattamento con tossicità senza alcun beneficio, sulla base della linfadenectomia. D'altra parte, lo studio multicentrico italiano di Benedetti Panici nel 2008 (23), randomizzato e prospettico, non dimostrava guadagno in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia nei casi con linfadenectomia sistemica, ma considerava la linfadenectomia di valore prognostico.

È necessario riconsiderare l'utilità della linfadenectomia e le sue indicazioni al I stadio, anche se ad oggi non ci sono dati sufficienti per tracciare una linea univoca (24): se è dimostrato che non ci sia un reale beneficio allo stadio IA (2009, ex IB 2008) G1-G2, dove la DFS e la OS possono raggiungere rispettivamente 97.6 e il 98.8% (25), nei casi a rischio medio e alto la linfadenectomia aumenterebbe la sopravvivenza, e il beneficio, nel sottogruppo di donne con linfonodi positivi, sarebbe tanto maggiore quanto maggiore è l'estensione della linfadenectomia

(26). Va anche però considerato che l'estensione della linfadenectomia (>14 linfonodi asportati) sarebbe un fattore di rischio indipendente per le complicanze postoperatorie (Franchi, 2001).

La più recente metanalisi della Cochrane Library (27) ha dimostrato come solo due studi recenti (23,28) randomizzati potessero essere eleggibili: quello ASTEC di Kitchener (28) del 2009 che ha randomizzato le pazienti in base alla valutazione preoperatoria (inserendo quindi anche donne con tumori al primo stadio ma a basso rischio), e quello di Benedetti Panici (23) del 2008, che prevedeva la valutazione intraoperatoria della profondità di invasione miometriale, ed escludeva dalla randomizzazione i casi a basso rischio (invasione inferiore al 50% del miometrio). Entrambi concludevano separatamente che non c'era differenza significativa di sopravvivenza totale o di sopravvivenza libera da malattia. La metanalisi della Cochrane ancora dimostra che non esiste differenza significativa di sopravvivenza tra donne con malattia al primo stadio sottoposte o meno a linfadenectomia pelvica, anche dopo aggiustamento per età e per grado istologico del tumore. La sopravvivenza libera da malattia si è dimostrata non significativamente diversa nei due gruppi. In realtà, il rischio di morte e di recidiva si è dimostrato leggermente più alto nelle donne sottoposte a linfadenectomia rispetto a quelle in cui questa non era stata eseguita, anche se questa leggera differenza non è risultata significativa. Ovviamente il rischio di complicanze è risultato significativamente più alto nelle donne sottoposte a linfadenectomia. Nello studio ASTEC di Kitchener inoltre il rischio di morte aumentava con l'entità della linfadenectomia eseguita, valutata sul numero di linfonodi asportati.

In realtà lo studio ASTEC (in due distinte pubblicazioni) valutava non solo il beneficio eventuale della linfadenectomia ma anche quello della radioterapia complementare, sempre allo stadio I, ed è stato notevolmente criticato da altri Autori (29,30) per alcuni aspetti metodologici, in quanto metà delle donne randomizzate per la linfadenectomia in realtà non avrebbe avuto una dissezione adeguata secondo gli standard del GOG (31).

La difficoltà di estrapolare il vero significato della linfadenectomia si può spiegare in diversi modi, ma soprattutto tenendo presente l'ottima prognosi generale dei tumori al primo stadio, e la bassa frequenza di donne che alla presentazione hanno già metastasi linfonodali.

Da questi studi emerge come la linfadenectomia non abbia in questo stadio un valore terapeutico, ma dia solo informazioni prognostiche, e come per avere queste informazioni sia necessario far pagare un certo prezzo alla paziente, in termini di morbilità. Creasman (29) puntualizza infatti che anche nei casi a basso rischio (stadio IA, G1-2) la frequenza di positività linfonodale può raggiungere il 3-4%, e che questa notizia si ha solo dopo

aver eseguito la stadiazione chirurgica.

Non ci sono studi randomizzati che abbiano valutato l'eventuale efficacia della rimozione dei linfonodi bulky oppure del sampling versus la linfadenectomia sistematica. Ugualmente non ci sono dati che possano valutare l'eventuale efficacia della linfadenectomia lomboaortica, anche se dati recenti dimostrerebbero una miglior OS nei casi a rischio intermedio e alto nei quali questa era stata eseguita (32).

Alla luce di quanto riportato in letteratura sembra di poter suggerire il seguente comportamento (determinando l'infiltrazione endometriale non solo mediante una tecnica di imaging ma anche mediante valutazione istologica intraoperatoria estemporanea):

- stadio IA 2009 G1-2: non eseguire la linfadenectomia;
- stadio IA 2009 G3 senza infiltrazione miometriale: non eseguire né linfadenectomia né radioterapia, tranne che l'istologico definitivo non aggiunga al G3 un altro fattore di rischio (infiltrazione miometriale, ISLV);
- stadio IB 2009, G1 G2: è controversa l'utilità della linfadenectomia pelvica. Nel nostro Centro in questi casi la eseguiamo se la paziente non è ad alto rischio chirurgico;
- stadio IB 2009, G3: esecuzione della linfadenectomia pelvica (ev lomboaortica) sistematica: nei casi N – non terapia adiuvante, nei casi N+ terapia adiuvante.

Linfadenectomia lomboaortica

Gli elementi che indirizzano verso l'esecuzione della linfadenectomia lomboaortica sono (8):

- la palpazione di linfonodi lomboaortici sospetti, che risulterebbero positivi poi nel 30-55% dei casi;
- il riscontro di invasione degli spazi linfovaskolari, con possibile positività in oltre il 30% dei casi;
- la presenza di metastasi grossolane a livello ovarico;
- l'invasione del terzo esteso del miometrio, con positività riscontrata nel 18% dei casi.

Limitazioni alla scelta chirurgica

La comorbilità presente spesso nelle donne affette da adenocarcinoma dell'endometrio (obesità, diabete, ipertensione, cardiopatie) può determinare un giudizio di inoperabilità per alto rischio operatorio. In questi casi, se possibile, la paziente andrà indirizzata alla radioterapia.

La terapia complementare o adiuvante negli stadi iniziali

È indicata nei casi ad alto rischio dopo la chirurgia, è discussa nei casi a rischio intermedio, con diverse opzioni.

a- la radioterapia

La buona sopravvivenza negli stadi precoci senza fattori di rischio controindica l'utilizzo di terapie complementari nel caso di malattia confinata all'utero, con differenziazione G1-G2, e limitata alla metà interna del miometrio (13). Le metanalisi più recenti non indicano un ruolo per la tera-

pia radiante complementare nei tumori endometriali negli stadi precoci (33,34), mentre la radioterapia esterna potrebbe avere un ruolo nei casi con rischio intermedio (IB 2009, o differenziazione G3) quando i linfonodi non siano stati asportati, o quando dopo linfadenectomia i linfonodi siano positivi (35). Va anche detto che tra tutti questi casi solo il 20-35% di essi ha linfonodi pelvici positivi, e potrebbero beneficiare della terapia: un altro 60-70% non ha linfonodi positivi, e quindi NON beneficia della radioterapia che gli viene somministrata, come un altro 14-20% che avendo linfonodi lomboaortici positivi NON ha un beneficio in termini di sopravvivenza dall'aver eseguito la radioterapia pelvica. Dopo linfadenectomia negativa non ci sarebbe indicazione alla radioterapia complementare (35) nei casi a rischio intermedio. Nei casi a basso rischio potrebbe essere indicata la brachiterapia quando presenti LVSI o secondo alcuni autori, in donne di età superiore ai 60 anni (35).

Per essere sicuri che la radioterapia abbia un ruolo forse è necessario che siano presenti almeno due fattori di rischio. Utilizzando la radioterapia adiuvante allo stadio I non si aumenta la sopravvivenza, si diminuisce la frequenza di recidive locali, aumenta significativamente la frequenza di un secondo tumore, e aumenta la frequenza di eventi secondari importanti (21).

b- la chemioterapia

Solitamente indicata nei casi ad alto rischio. Rispetto alla radioterapia è in grado di controllare meglio le recidive a distanza. Esistono scuole di pensiero diverse, e in alcuni paesi viene utilizzata anche nei casi a rischio intermedio con una certa frequenza, e quasi sempre nei tumori endometriali allo stadio IC (1988), o G3, o con LVSI, o con linfonodi positivi, o –indipendentemente dal sottostadio e dall' ISLV- in caso di istotipo non endometrioidale (36).

La terapia conservativa

a) conservazione dell'utero

In donne giovani desiderose di prole, in presenza di tumori di istotipo endometrioidale, ben differenziati, senza invasione miometriale alla indagini preoperatorie (ECO TV, RMN), nell'ambito di studi clinici controllati è stata proposta terapia intrauterina con IUD al levonorgestrel, oppure il trattamento sistemico con megestrolo acetato, con risultati non soddisfacenti e recidiva di malattia (37,38).

b) conservazione delle ovaie

Nel 5-30% dei casi a seconda delle casistiche l'adenocarcinoma endometriale insorge prima dei 50 anni. Per un numero consistente di queste donne si può porre la questione di risparmiare le ovaie per mantenere una soddisfacente qualità di vita. Va considerato che il rischio di interessamento metastatico ovarico aumenta con lo stadio della malattia e con il grado di differenziazione, e che complessivamente la presenza di un tumore ovarico, primitivo o metastatico si manifesta nel 5-29% dei casi (39,40,41).

Al primo stadio la conservazione delle ovaie potrebbe comportare un aumento delle recidive, ma non un peggioramento della sopravvivenza a 5 anni (42). La frequenza di interessamento ovarico allo stadio I dipenderebbe dal grado di differenziazione e dai livelli di CA125: i casi con grado di differenziazione G1-2 e con Ca125 <34.5UI, avrebbero un rischio di interessamento ovarico inferiore al 2%, mentre i casi G3 con Ca125 elevato presenterebbero un rischio del 100%. Su questa base potrebbe essere proposta la conservazione di un ovaio in casi selezionati su base preoperatoria, con giudizio integrato dalla valutazione macroscopica intraoperatoria (43). Va considerato come in 2 casi con grading G1-2 in cui le ovaie erano state conservate si è poi manifestato un tumore ovarico metacrono (38).

STADIO FIGO II

La stadiazione 2009 comprende al II stadio solo casi con interessamento dello stroma cervicale, ed è ipotizzabile che solo il 3-10% di tutti gli adenocarcinomi endometriali rientri in questa definizione. Con la precedente stadiazione i casi IIB rappresentavano circa i 2/3 di tutti i casi allo stadio II (4), che a loro volta rappresentavano tra il 5 ed il 15% di tutti gli adenocarcinomi endometriali).

Il trattamento prevede per lo stadio II (2009) l'isterectomia totale addominale extrafasciale con annessiectomia bilaterale, linfadenectomia e radioterapia complementare (esterna +/-brachiterapia), o, l'isterectomia radicale (senza radioterapia complementare se N-), a seconda dei diversi autori. Nel nostro Centro, in accordo con altri Autori, eseguiamo isterectomia radicale (Piver 3), annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica sistematica e selettiva lomboaortica, con terapia complementare ai casi N+.

Studi che comprendevano casi con infiltrazione solo della mucosa cervicale (stadio IIA 1988) dimostravano che la OS e la DFS erano dell'83 e 86% (44), senza una differenza significativa tra i casi trattati con isterectomia semplice, annessiectomia e radioterapia e quelli trattati con isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e lomboaortica, senza radioterapia: per entrambi i trattamenti la recidiva, quando si manifestava, era nel 75% dei casi a distanza o anche a distanza.

La DFS a 5 anni per i casi allo stadio II (FIGO 2009) è del 75%, con il 10.8% di recidive vaginali, e con il rischio di recidive locali correlato al grado di differenziazione G3, mentre per il rischio di metastasi a distanza, che raggiungerebbe il 19.7%, fattori di rischio sarebbero il grado di differenziazione G3, l'infiltrazione miometriale >50% in combinazione con l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari(4). L'alta frequenza di metastasi a distanza dovrebbe indicare, in presenza di fattori di rischio, la necessità di un trattamento complementare sistemico con chemioterapia.

STADIO FIGO III

Lo stadio III comprende casi con estensione locale o regionale della malattia e quindi situazioni cliniche diverse, a diversa prognosi e con diverse possibilità terapeutiche. I casi al III stadio con interessamento di più siti, con linfonodi positivi, G3, con infiltrazione degli spazi linfovaskolari, e ovviamente quelli con residuo dopo la chirurgia, sono quelli a più alto rischio di recidiva, sia endocelomatica, che retroperitoneale, che a distanza. Nell'insieme non esistono scelte terapeutiche condivise, e nei casi operabili vengono utilizzate come terapie adiuvanti la radioterapia e la chemioterapia da sole o in combinazione (45,46), a seconda dei casi e delle diverse scuole di pensiero. Nell'ambito della chemioterapia sono solitamente usati schemi con doxorubicina e platino (47) o con platino e taxani (46). Tra le tecniche di radioterapia sono utilizzate sia quella con campi pelvici e paraortici in caso di positività linfonodale, che la radioterapia sull'intero addome (47).

Il trattamento postchirurgico con chemioterapia aumenta significativamente la OS e la DFS, ma a prezzo di una maggior tossicità (47).

Lo stadio IIIA (2009)

Comprende casi con estensione della malattia o metastasi alla sierosa uterina e alle ovaie. Solitamente si tratta di un reperto postchirurgico, in alcuni casi intraoperatorio: circa il 10% dei tumori clinicamente allo stadio I, si sono rivelati all'esame istologico definitivo allo stadio IIIA (48).

Allo stadio IIIA sembra che la prognosi sia inversamente proporzionale alla quantità di malattia extrauterina, valutata come numero di siti interessati (49). La quantità dei siti interessati è stata vista essere in relazione alle caratteristiche del tumore: i tumori G3 e con interessamento cervicale avevano più frequentemente più siti interessati (peritoneo, ovaie, etc) (49).

In presenza di uno stadio IIIA alla valutazione pre o intraoperatoria andrà eseguita l'isterectomia totale extrafasciale, l'annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, la linfadenectomia pelvica sistematica e quella lomboaortica selettiva, e andrà eseguita una esplorazione dell'addome come per il trattamento dei tumori ovarici.

Dopo la chirurgia è indicata una chemioterapia adiuvante.

Lo stadio IIIB (2009)

L'interessamento della vagina è evidenziabile preoperatoriamente mediante la valutazione ginecologica, l'esame con lo speculum, la colposcopia, la biopsia, la citologia vaginale. Dopo eventuale conferma istologica l'estensione dell'interessamento viene evidenziata dalla RMN pelvica.

L'intervento chirurgico, eseguito in Centri di riferimento

con specifica esperienza, deve comprendere una adeguata colpectomia con asportazione del paracolpo. Tra le opzioni terapeutiche vanno ricordate la chemioterapia e la chemio/radioterapia come terapie esclusive o come terapie neoadiuvanti, seguite in questo caso dalla chirurgia. Nei casi non operabili e non candidati a chemioterapia potrà essere eseguita radioterapia esterna e brachiterapia, anche a fini palliativi.

Lo stadio IIIC (2009)

Forse in questo sottostadio dovrebbe essere differenziata la quantità di malattia linfonodale, oltre alla sede della stessa: la presenza di pacchetti linfonodali bulky, con estensione extracapsulare, anche di notevoli dimensioni, potrebbe avere un significato prognostico e quindi necessità terapeutiche diverse dai casi con piccole metastasi intracapsulari. La rimozione chirurgica anche dei linfonodi bulky, anche lomboaortici, se tecnicamente possibile, in mani esperte, fa parte del trattamento chirurgico primario di questi tumori. Successivamente andrà eseguita terapia complementare con chemioterapia e radioterapia, secondo schemi personalizzati.

La presenza di stadio IIIC1(2009) con metastasi intracapsulari pone l'indicazione alla chemioterapia (+/- radioterapia) nei casi con grading G3 e alla radioterapia nei casi con grading G1-2 e infiltrazione miometriale >50%.

STADIO FIGO IV

In presenza di uno stadio IVA per infiltrazione della mucosa degli organi pelvici (retto/vescica) in casi selezionati il trattamento chirurgico può comprendere l'exenteratio anteriore, posteriore o totale, con chirurgia derivativa o meno. Si tratta di interventi complessi ed i casi in cui esiste indicazione vanno riferiti a centri di riferimento con esperienza specifica. In alcuni casi potrebbe essere necessaria terapia neoadiuvante, con chemioterapia associata o meno a radioterapia. Nei casi al III e IV stadio operati, dopo l'intervento, in presenza di malattia intrapelvica / addominale con residuo <2cm, la chemioterapia

con doxorubicina-cisplatino per 7 cicli (più un ciclo di cisplatino) si è dimostrata migliore rispetto alla radioterapia sull'intero addominale, con una miglior DFS a 5 anni (50% vs 38%) ma con un aumento della tossicità, e una maggior mortalità legata al trattamento (4% vs 2%) – Studio GOG 122(47).

Nei casi non operabili può essere presa in considerazione la chirurgia palliativa derivativa, trattamenti radioterapici e la chemioterapia.

Per lo stadio IVB il trattamento è generalmente chemioterapico, con un ruolo secondario della chirurgia, che può essere impiegata per rimuovere il primitivo in presenza di risposta alla chemioterapia o per palliazione.

Le recidive

Allo stadio I con basso fattore di rischio, in cui non sia stata eseguita radioterapia, le recidive in letteratura variano tra il 3 ed il 6%, e 2 recidive su tre possono essere adeguatamente trattate. Il trattamento delle recidive centropelviche può essere chirurgico e radioterapico, quando la radioterapia non sia già stata utilizzata.

Le recidive in caso di stadi III e IV sono in relazione anche al residuo di malattia alla chirurgia, e possono raggiungere oltre il 50% dei casi.

Nei casi inoperabili o con recidiva non operabile il GOG ha condotto studi clinici controllati sui chemioterapici utilizzabili, con risposta tra il 20 ed il 35% per singoli farmaci e fino al 75% per terapie di combinazione; malgrado l'alta risposta con le nuove terapie di combinazione, la progression free survival si è dimostrata nelle recidive tra i 5 e i 7 mesi, con alta tossicità e morbilità. Questi trial, di cui alcuni sono ancora in corso, stanno valutando combinazioni o sequenze di farmaci associati o meno a radioterapia. La ricerca, in considerazione dell'aumento di mortalità da carcinoma endometriale che si è evidenziata negli ultimi 20 anni, sta cercando di focalizzarsi su farmaci in grado di interagire con le diverse tappe delle vie oncogenetiche (target therapy). Si rinvia ad una recente review (50) per i singoli farmaci, utilizzabili da soli o in associazione alle chemioterapie tradizionali all'interno di studi clinici controllati.

Bibliografia

1. Jemal A et al.: Cancer Statistics, 2008.CA: A Cancer Journal for Clinicians 2008;58:71-96
2. Creasman WT et al.: Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage 1 carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 2004;95(3):593-6
3. Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynecological cancer. BJOG 1989;96(8):889-92
4. Jobsen JJ et al.: Multicentric cohort study on treatment results and risk factors in stage II endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2008;18:1071-78
5. Zaino RJ.: FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. Int J Gynecol Pathol 2009;28(1):1-9
- 5-bis. Tebeu PM et al.:Positive peritoneal cytology in early stage endometrial cancer does not influence prognosis. Br J Cancer 2004;19:720-4
6. PecorelliS.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009;105(2):103-104
7. Creasman WT et al.: Surgical

- pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987;60(8):2035-2041
8. Mariani A et al.: High risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:120-6
 9. McMeekin S et al.: Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:375-79
 10. Hoekstra AV et al.: FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;114:273-278
 11. Frumovitz M et al.: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;463-8
 12. Boruta II DM et al.: Management of women with uterine papillary serous cancer: a society of gynecologic oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115:142-153
 13. Creasman WT et al.: Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):79-118
 14. Mariani A et al.: Low risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1506-1519
 15. Trimble EL et al.: Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):340-3
 16. Chi DS et al.: The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequate surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):269-273
 17. Ben Shachar I et al.: Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):487-493.
 18. Montalto SA et al.: Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):435-40
 19. Cho H et al.: Accuracy of preoperative tests in clinical stage I endometrial cancer: the importance of lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(2):175-81
 20. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425
 21. Creutzberg CL et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy In Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404-1411
 22. Keys HM et al.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-751
 23. Panici PB et al.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma. *J NCI* 2008;100(23):1707-16
 24. Walsh C. et al.: Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *JNCI* 2008;100(23):1660-61
 25. Hidaka T et al.: Systemic lymphadenectomy cannot be recommended for low-risk corpus cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010;doi:10.1155/2010/490219
 26. Chan JK et al.: Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12333 patients. *Cancer* 2006;107(8):1823-30
 27. May K et al.: Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer (review). *The Cochrane Library* 2010;1:1-45
 28. Kitchener HC et al.: Efficacy of systemic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Lancet* 2009;373(9658):125-136
 29. Creasman WT et al.: ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293-94
 30. Lee TS et al.: Benefit of lymphadenectomy in endometrial cancer: can the truth be obtained by randomized controlled trial after ASTEC?. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(8):1467
 31. Gynecologic Oncology Group, Surgical Manual, July 25, 2005; p 11-12
 32. Toda Y et al.: Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;DOI:10.1016/S0140-6736(09)62002-x
 33. Kong A et al.: Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2007, vol 2
 34. Kong A. et al.: Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2007;18(10):1595-604
 35. Bottke D et al.: Stage IB endometrial cancer. Does lymphadenectomy replace adjuvant radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 2007;183(11):600-4
 36. Watanabe Y et al.: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009;115:456-9
 37. Vandenput I et al.: Ineffective attempt to preserve fertility with a levonorgestrel-releasing intrauterine device in young woman with endometrioid endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(3):313-6
 38. Zivanovic O et al.: A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:504-9
 39. Soliman PT et al.: Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94:456-62
 40. Walsh C et al.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:693-9
 41. Lee TS et al.: Feasibility of ovarian prevention in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104:52-7
 42. Richter CE et al.: Ovarian preservation and staging in reproductive-age endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2009;114:99-104
 43. Yoo SC et al.: Premenopausal early stage endometrial carcinoma patients with low CA125 levels and low tumor grade may undergo ovary-saving surgery. *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):181-6
 44. Ayhan A et al.: The long term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:9-13
 45. Onda T et al.: Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation. *Br J Cancer* 1997;75:1836-1841
 46. Hoskins PJ et al.: Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4048-53
 47. Randall ME et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24(1):36-44
 48. Creasman WT et al.: International Federation of Gynecology and Obstetrics, annual report of treatment in gynecologic cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:45-86
 49. Jobson JJ et al.: The number of metastatic site for stage IIIA endometrial carcinoma, endometrioid cell type, is a strong negative prognostic factor. *Gynecol Oncol* 2010;117:32-36
 50. Gehrig PA et al.: Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:187:194