

# CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO IN ETÀ FERTILE

---

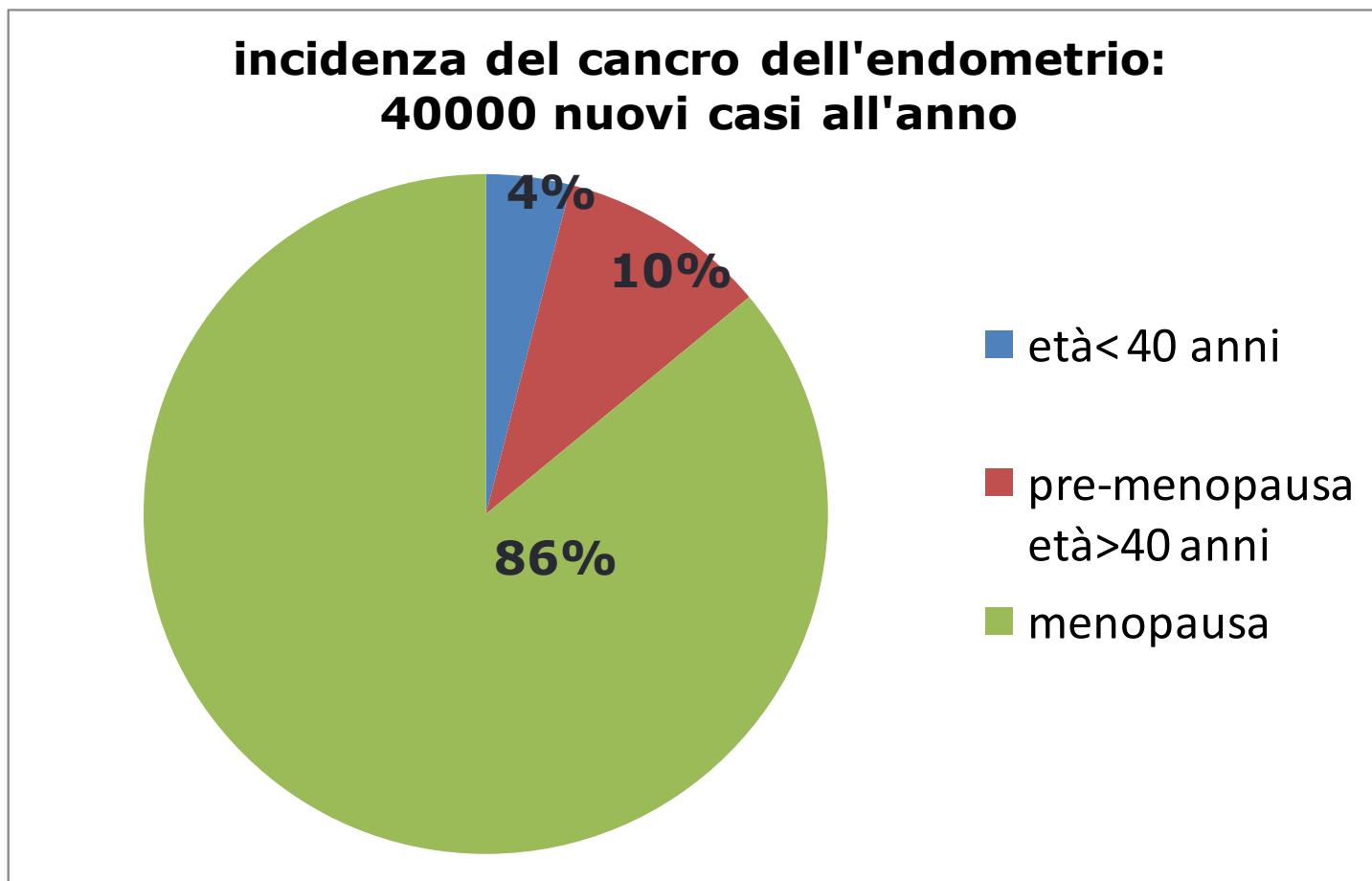


**Dott. M. Rolla**

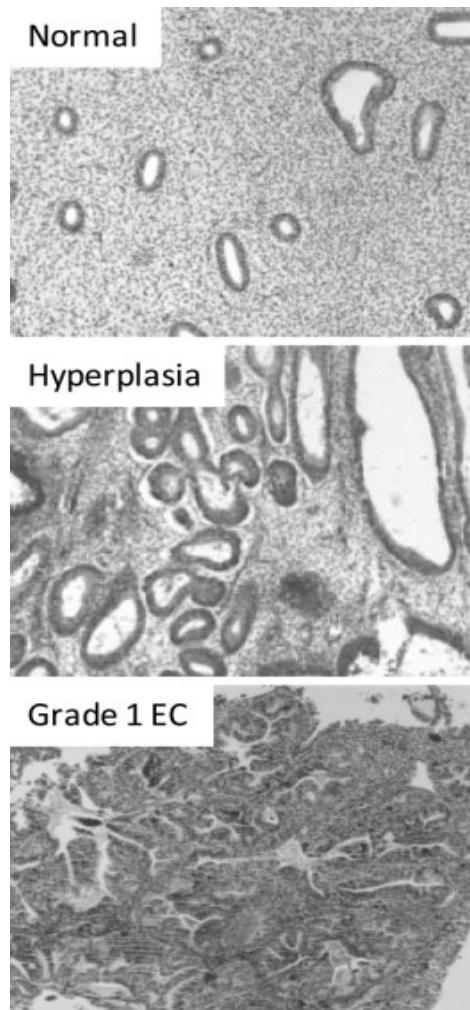
Il carcinoma dell'endometrio:  
dalla diagnosi al follow-up.  
Stato dell'arte e nuove frontiere.

**8 febbraio 2013**  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  
Aula Congressi – Monoblocco

# Carcinoma dell'endometrio - INCIDENZA

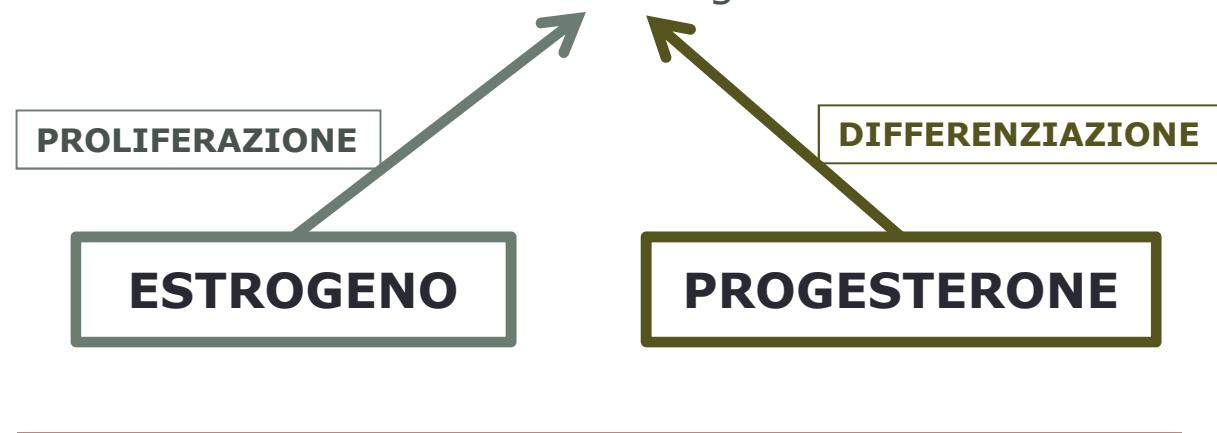


# Carcinoma dell'endometrio - PATOGENESI



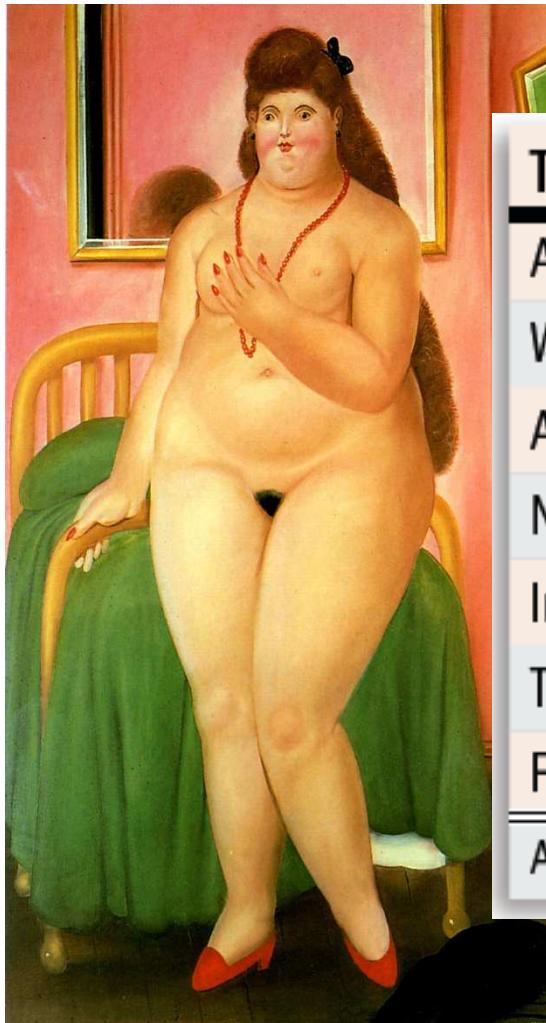
## ENDOMETRIO

Tessuto di revestimento della cavità uterina costituito da uno strato di **mucosa** colonnare luminale e uno **stroma** con ghiandole tubulari



L'80% dei **CARCINOMI DELL'ENDOMETRIO** sono ad istotipo endometrioido e originano dalla **componente ghiandolare**

# Carcinoma dell'endometrio – FATTORI DI RISCHIO



**Table 4. Risk factors for endometrial cancer**

Age >40

Weight  $\geq 90$  kg (200 lbs)

Anovulatory cycles

Nulliparity

Infertility

Tamoxifen use

Family history of endometrial or colon cancer

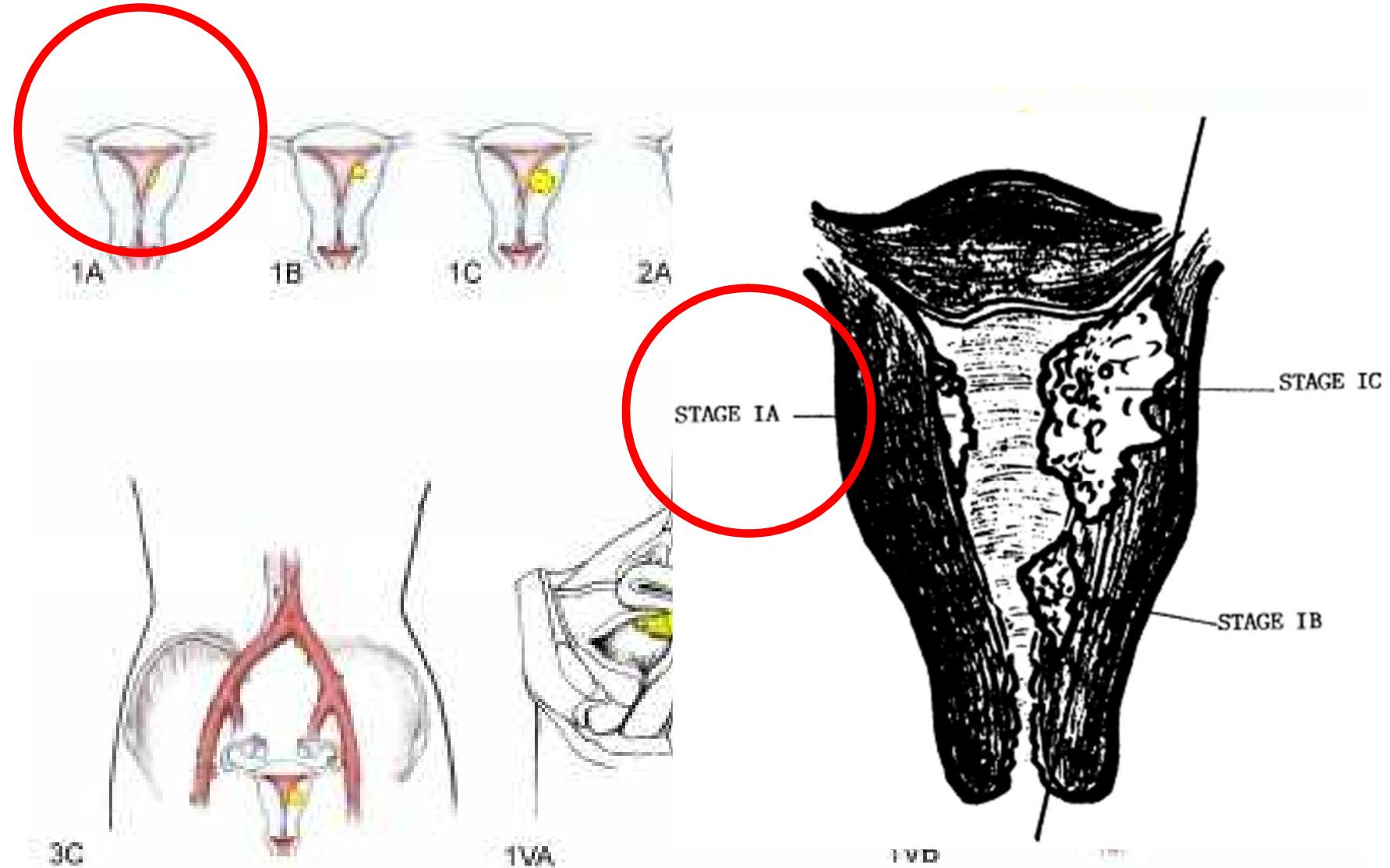
Adapted from Vilos et al.<sup>2</sup>

# Carcinoma dell'endometrio – DONNE IN ETÀ FERTILE

## Carcinoma endometriale basso rischio

- grado istologico 1 e 2
- limitato all'endometrio (stadio IA)
- carcinoma endometrioides tipo 1 (escluso il tipo 2 ad alto rischio)

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) esclude neoplasie interessanti il segmento uterino inferiore perché a prognosi più sfavorevole con più probabile coinvolgimento del segmento uterino inferiore



# Fertility-sparing treatment

## CRITERI DI INCLUSIONE

---

### **A Well-Differentiated Endometrial Carcinoma, Grade 1 (Diagnosed by Expert Pathologist)**

---

No myometrial invasion

No extrauterine involvement (no synchronous ovarian tumor or metastases, no suspicious retroperitoneal nodes)

Recommended methods of assessment

- D&C
- Contrast-enhanced MRI
- Office H/S (optional)
- Estrogen-progesterone receptor status, molecular prognostic markers such as p53 (optional)
- Laparoscopic staging (optional)

Strong desire for fertility sparing

No contraindications for medical treatment

Patient understands and accepts that this is not standard treatment (informed consent)

---

# Fertility-sparing treatment

## SELEZIONE DELLE PAZIENTI



Leitao MM Jr et al.;Gynecol Oncol. 2009  
Apr;113(1):105-8. Epub 2009 Jan 23.

# Fertility-sparing treatment

## I RISCHI

**inadeguata stadiazione strumentale preterapia**

**Tumore ovarico sincrono o metacrono**

**Predisposizione genetica all'oncogenesi  
(Lynch Syndrome)**

**Mancanza di uniformità nel protocollo  
terapeutico e di follow up**

# Fertility-sparing treatment

## DIAGNOSTICA PRE-TRATTAMENTO A CONFRONTO

	RMN	CT-scan	ECO TV	LAPAROSCOPIA
STUDIO ANNESSI (SENSIBILITA' DIAGNOSI DI MASSA OVARICA)	ottimo	buono	ottimo	78%
INVASIONE MIOMETRIO/CERVICE	46-97%	10%	95%	/
METASTASI LINFONODALI	Sens 72% Spec 97%	50%	Non permette studio dei linfonodi pelvici e paraortici	Permette sampling ed esame istologico

# Fertility-sparing treatment LA RISONANZA MAGNETICA

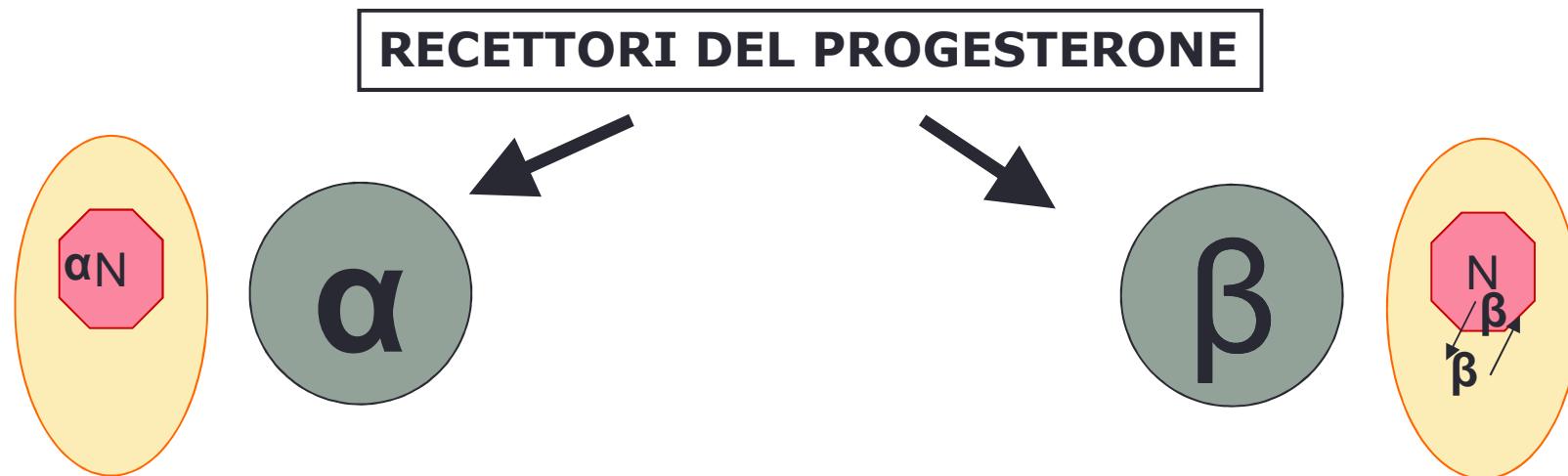
		SENSIBILITA'	SPECIFICITA'
INVASIONE MIOMETRIALE	Tumore confinato all'endometrio	57%	96%
	Invasione superficiale < 50%	74%	74%
	Invasione profonda > 50%	85%	88%
		89%	100%
		87%	91%
INVASIONE CERVICE		61%	100%
		80%	96%
METASTASI LINFONODALI		50%	95%

# Fertility-sparing treatment LA TERAPIA MEDICA

## TERAPIA PROGESTINICA

“Progesterone treatment acts by suppressing cell proliferation in endometrial carcinoma through tumour cell differentiation.”

# Fertility-sparing treatment - MECCANISMO AZIONE PROGESTERONE



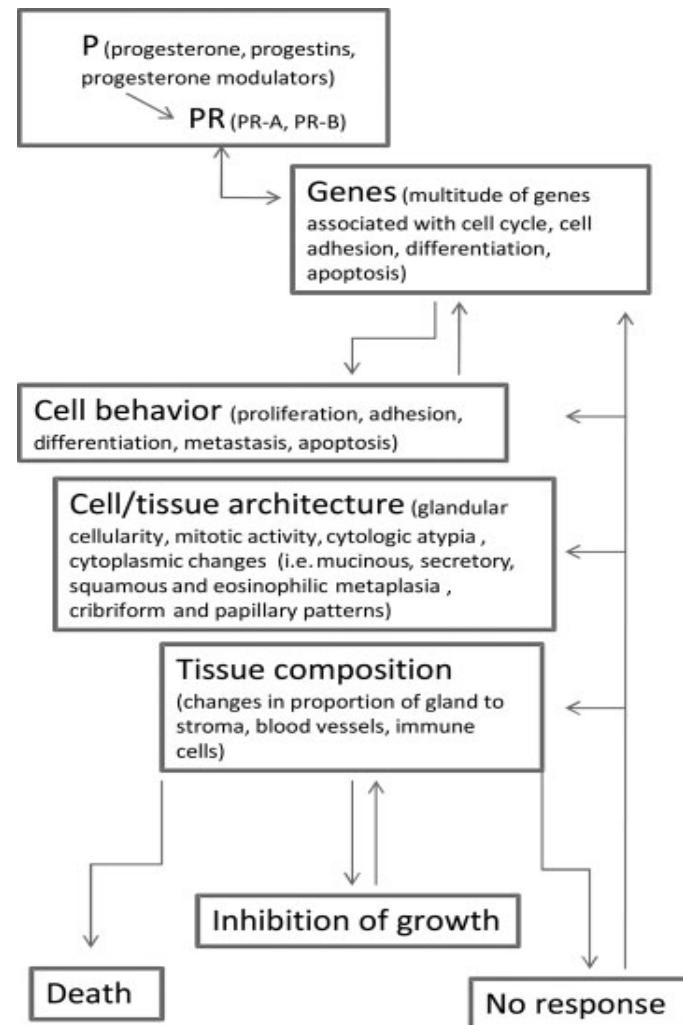
Sede: NUCLEO

- Induce la senescenza cellulare
- Induce l'apoptosi e l'inibizione del ciclo cellulare

Sede: MIGRA TRA NUCLEO E CITOPLASMA

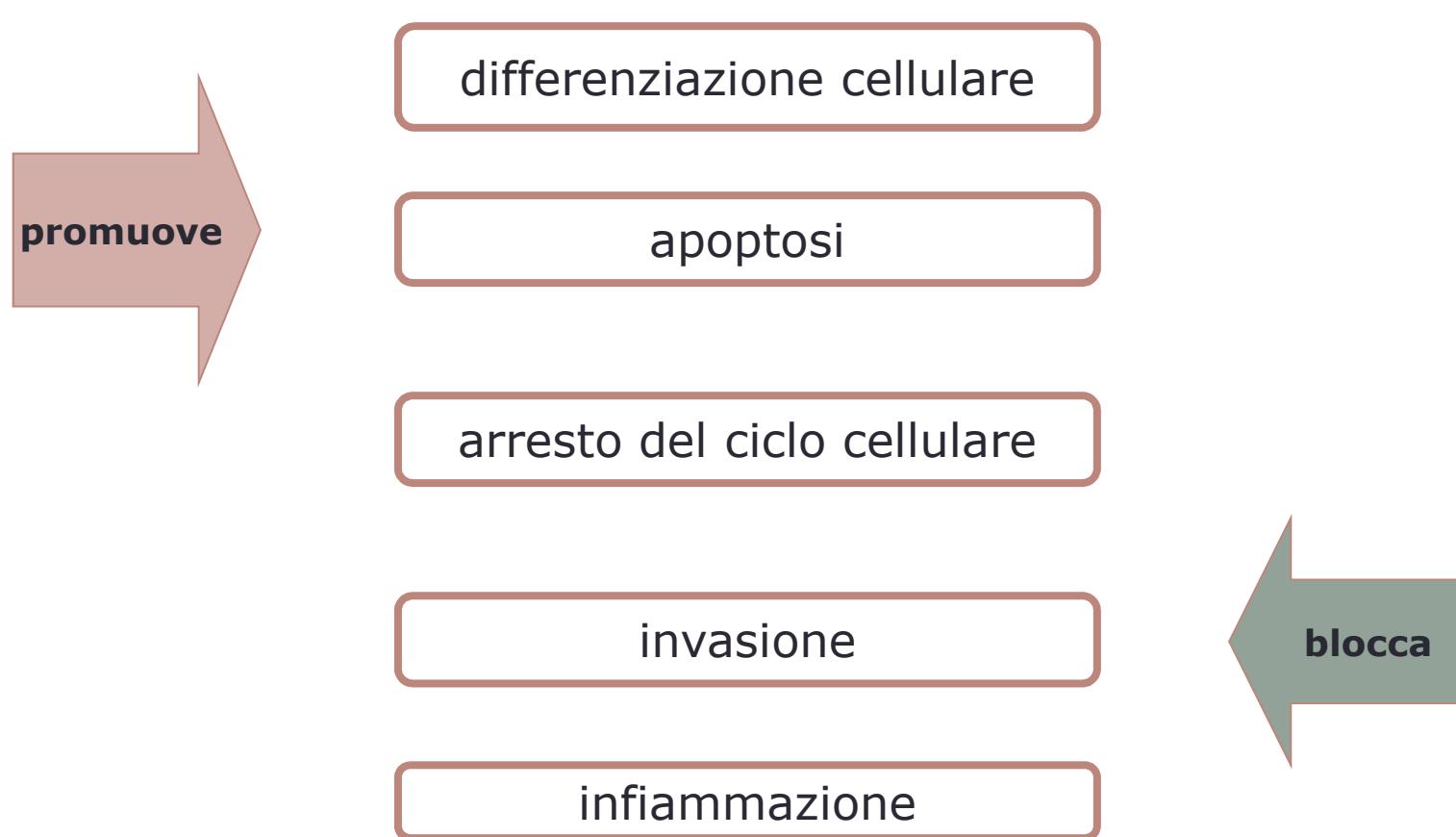
- E' maggiormente espresso dalla componente ghiandolare
- Induce la differenziazione in senso secretorio
- Induce l'apoptosi e l'inibizione del ciclo cellulare
- in vitro sembra essere il principale inibitore della crescita nel carcinoma endometriale umano

# Fertility-sparing treatment - MECCANISMO AZIONE PROGESTERONE

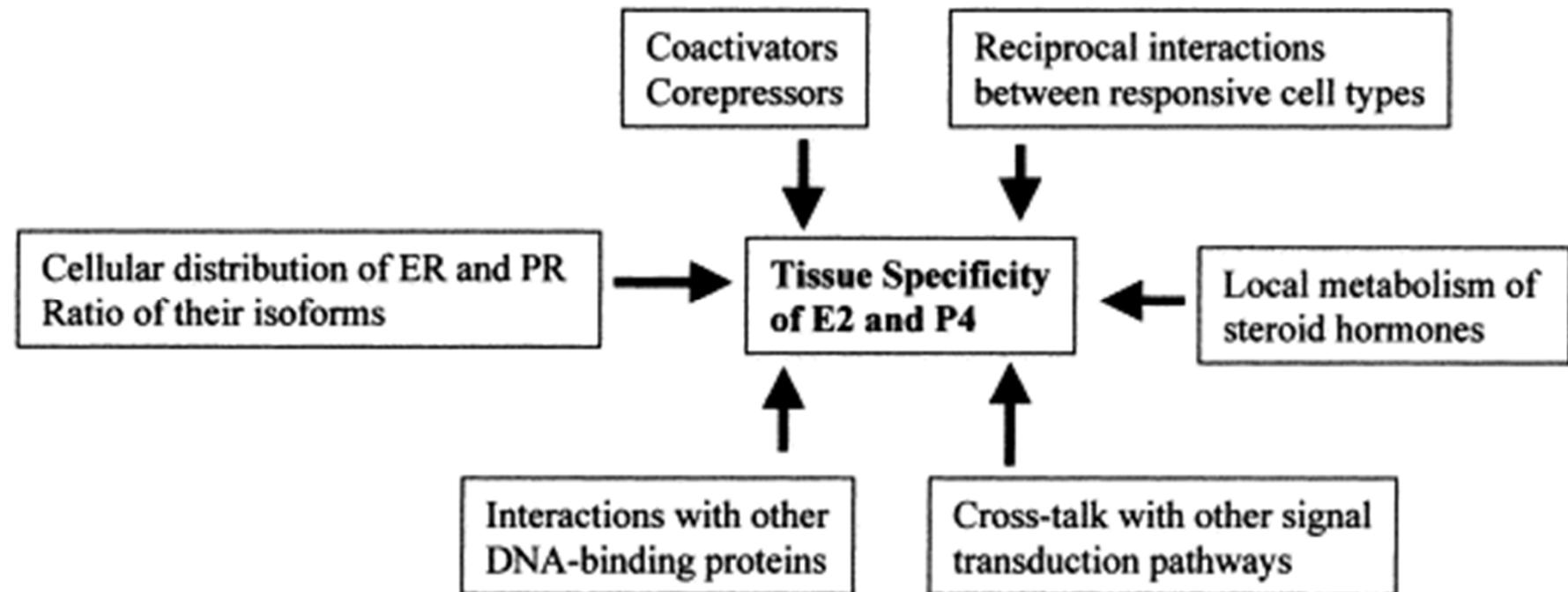


Julie Kim et al.; Role of Progesterone in endometrial Cancer: Semin Reprod Med 2010;28:81-9

# Fertility-sparing treatment - MECCANISMO AZIONE PROGESTERONE



# Fertility-sparing treatment - Meccanismi regolatori che contribuiscono agli effetti degli ormoni steroidei sul tessuto bersaglio



# Fertility-sparing treatment LO STATO DELL'ARTE

**DIPENDENTE DALLA ESPRESSIONE DEI RECETTORI DEL PROGESTERONE DELLA NEOPLASIA**

PROGESTERONE-RICH TUMOURS

PROGESTERONE-POOR TUMOURS

72%

12%

**NON TUTTI I TUMORI SENSIBILI AL PROGESSRERONE RISPONDONO ALLA TERAPIA:  
ALTRI FATTORI PREDITTIVI**

ANEUPLOIDIA: fattore predittivo negativo

Espressione PTEN: fattore predittivo favorevole

Espressione di MLH1: fattore predittivo negativo

Espressione di phospho-AKT: fattore predittivo favorevole

Yang S, Thiel KW &  
Leslie KK. Progesterone:  
the ultimate endometrial  
tumor suppressor.  
Trends Endocrinol  
Metabol 2011;22: 145–  
152

# Fertility-sparing treatment

## LO STATO DELL'ARTE

- In letteratura sono presenti 17 studi prospettici e studi retrospettivi
- In letteratura sono presenti 2 meta-analisi

### TUTTAVIA

- Non esistono studi prospettici randomizzati controllati
- Gli studi fatti sono stati condotti su di un numero esiguo di pazienti
- Non esistono ancora linee guida e protocolli condivisi

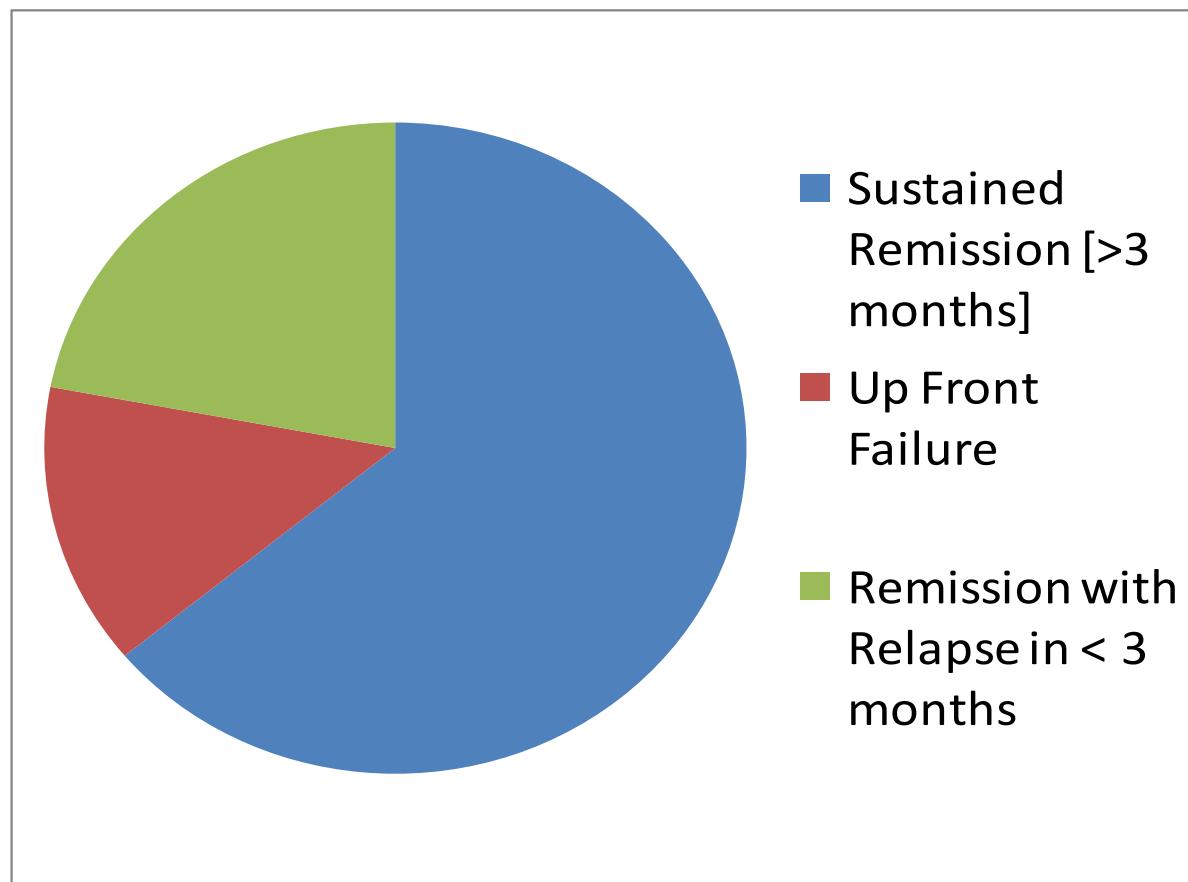
# Fertility-sparing treatment LO STATO DELL'ARTE

Eskander. Fertility preservation in patients with gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol 2011

Author	Patients	Regression	Relapse	Live births	Progesterone
Randall and Kurman	12	9	1	6	Megestrol or MPA
Duska et al	12	10	1	5	MPA
Imai et al	14	8	3	3	MPA
Kaku et al	12	9	2	1	MPA
Wang et al	9	8	4	3	Megestrol
Niwa et al	12	12	8	5	MPA
Lowe et al	2	2	0	8	Megestrol
Sardi et al	4	3	0	3	MPA
Yang et al	6	4	2	2	Megestrol
Farhi et al	4	3	1	2	Progestin
Gotlieb et al	13	13	6	9	Megestrol
Total	100	81 (81%)	28 (28%)	47 (47%)	

# Fertility-sparing treatment LO STATO DELL'ARTE

Eskander. Fertility preservation in patients with gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol 2011



# Fertility-sparing treatment LA SCELTA TERAPEUTICA



## MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO

Più utilizzato

POSOLOGIA= 600(200-800) mg/die per os



## MEGESTROLO ACETATO

POSOLOGIA= 160(80-320) mg/die per os



## LEVONORGESTREL RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM (MIRENA)

Rilascia 20 mcg/die di levonorgestrel. Buona efficacia nella terapia dell'iperplasia dell'endometrio, necessari maggiori studi sulla terapia del carcinoma endometrioido I stadio

## IDROSSIPROGESTERONE

## AGONISTI RECETTORIALI: LETROZOLO

# Fertility-sparing treatment LA SCELTA TERAPEUTICA

## EFFETTI COLLATERALI

- incremento ponderale
- disfunzione epatica
- trombosi
- embolia polmonare

## CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

- anamnesi personale di tromboembolia
- pregresso carcinoma mammario
- insufficienza epatica

# Fertility-sparing treatment LA SCELTA TERAPEUTICA

**Completa risposta  
alla terapia**

**Concepimenti**

**Recidive**

76%



**TEMPO MEDIO DI RISPOSTA= 12 settimane**  
**(range 4-40 settimane)**

24%

24%



**TEMPO MEDIO DI RECIDIVA= 19 mesi**

## Metanalisi di 27 studi

Pazienti complessivi=81 con ADK grado 1  
44% trattate con Medrossiprogesterone acetato  
35% trattate con Megestrol acetato

# Fertility-sparing treatment LA SCELTA TERAPEUTICA

	REGRESSIONE	RECIDIVA	GRAVIDANZE A TERMINE CON NATO VIVO
CANCRO ENDOMETRIO	76.2%	40.6%	28%
IPERPLASIA COMPLESSA ATIPICA	85.6%%	26%%	26.3%%

Metanalisi di 32studi

Trattamenti effettuati: **medrossiprogesterone acetato** per os 600mg/die per 3 mesi; **LNG IUD**; **Megestrolo acetato** 160 mg/die per os per 6 mesi, **Ietrozolo** 2.5 mg/die per 3 mesi; **idrossiprogesterone** 500 mg/die per 3 mesi

**TEMPO DI FOLLOW UP:** median ranging da 11 a 76.5 mesi

**Incidenza di tumori maligni dell'ovaio durante il follow up 3.6%**

# Fertility-sparing treatment

## LA SCELTA TERAPEUTICA

	N. Pz	Risposta	Follow-up (Mes)	Recidiva	Gravidanze	Autore
<b>MPA e MA combinato con trattamento di fecondazione assistita</b>	154	73%	22	36%	40%	Kalogiannidis et al 2011
	22	77%	12	18%	47%	Koskas et al 2012
	408	76.2%	40	40.6%	28%	Gallos et al 2012
<b>MPA o MA</b>	9	78%	39	28%	50%	Yamazawa et al 2007
	43	81.4%	49	5.7%	41.9%	Dursun et al 2012
	35	62.9%	39	40.9%	83.3%	Hahn et al 2012
<b>Basse dosi progesterone naturale (terapia ciclica)</b>	21	<b>57%</b>	98	<b>71%</b>	43%	Signorelli et al 2009
<b>Alte dosi progesterone con o senza LNG-IUD</b>	27	<b>89%</b>	36	<b>62%</b>	51%	Perri et al 2011
<b>IUD</b>	12	<b>50%</b>	36	<b>25%</b>	-	Montz et al 2002
<b>HSC+MA o LNG-IUD</b>	14	<b>85%</b>	40	<b>20%</b>	33.3%	Laurelli et al 2011
<b>HSC resection+MA</b>	6	<b>100%</b>	50.5%	<b>0%</b>	66%	Mazzon et al 2010

# Fertility-sparing treatment LA SCELTA TERAPEUTICA

Nei pazienti responders la regressione si verifica  
nella maggioranza entro 16 settimane

Fattore predittivo positivo: assottigliamento rima endometriale ecografica



## OPZIONI TERAPEUTICHE

1. Medrossiprogestrone acetato 600 mg/die per 3 mesi
2. Megestrol acetato 160 mg/die per 3 mesi



DOPO 3 MESI

## BIOPSIA ENDOMETRIO PER CURETTAGE PER CONTROLLO RISPOSTA

RESISTENZA

PROGRESSIONE

REGRESSIONE

ISTERECTOMIA

TERAPIA ORMONALE ALTRI 6-9 MESI

BIOPSIA ENDOMETRIO

RECIDIVA

REGRESSIONE  
PERSISTENTE

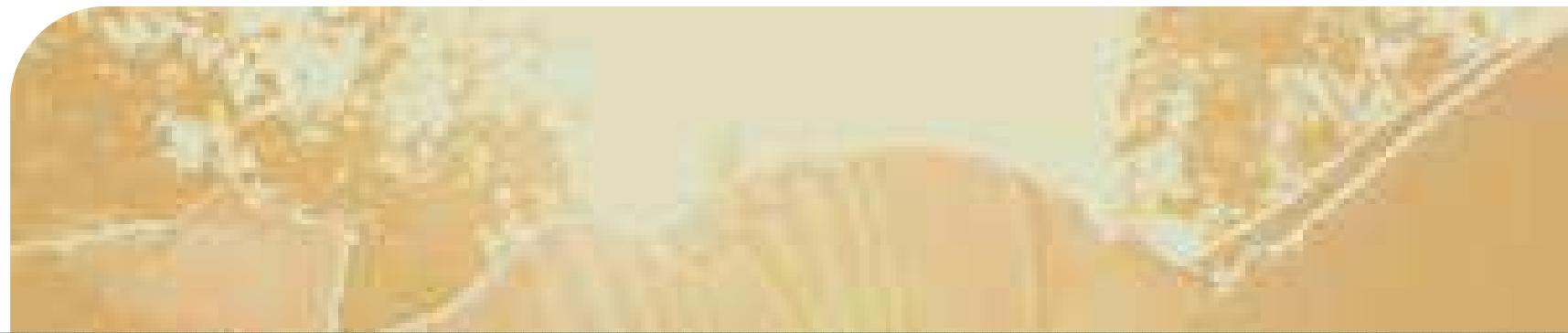
## RICERCA PROLE MEDIANTE PMA

- Minimizzare intervallo di concepimento
- Pazienti con possibile infertilità secondaria

# Fertility-sparing treatment - PROSPETTIVE TERAPEUTICHE FUTURE

---

- **Progestinici di 4 generazione (Dienogest):**  
Alto effetto progestinico, effetto antitumorale, antiandrogeni (non effetti collaterali androgenici)
  - **Metformina:**  
Inibizione IGF1 e IGF2, no espressione hTERT. Possibile associazione e potenziamento con MPA
  - **Inibitori mTOR**
  - **Micro-RNAs**
  - **Inibitori deacetilasi istonica (HDAC)**
-



Grazie per l'attenzione