

# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

CLINICA GINECOLOGICA ED OSTETRICA

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Tozzi

TESI DI LAUREA

## **RUOLO DELL'ECOGRAFIA TRIDIMENSIONALE TRANSVAGINALE NELLO STAGING PRE-OPERATORIO DEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO**

RELATORE: Prof. Marco Noventa

CORRELATORE: Dott. Matteo Marchetti

LAUREANDA: Vittoria Crema

Anno Accademico 2023-2024



# **INDICE**

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E     PROTETTIVI .....</b>	<b>5</b>
<i>1.1.1 Epidemiologia .....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.2 Fattori di rischio .....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.3 Fattori protettivi.....</i>	<i>6</i>
<b>1.2 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA.....</b>	<b>8</b>
<i>1.2.1 Bokhman: tipo I e tipo II.....</i>	<i>8</i>
<i>1.2.2 Classificazione Who.....</i>	<i>9</i>
<b>1.3 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA .....</b>	<b>15</b>
<i>1.4.1 Diagnosi clinica .....</i>	<i>15</i>
<i>1.4.2 Diagnosi radiologica .....</i>	<i>15</i>
<b>1.5 STADIAZIONE.....</b>	<b>20</b>
<i>1.5.1 Stadiazione FIGO .....</i>	<i>20</i>
<i>1.5.2 Stadiazione AJCC.....</i>	<i>22</i>
<i>1.5.3 Stadiazione strumentale .....</i>	<i>23</i>
<b>1.6 MANAGEMENT: CHIRURGIA E TERAPIA ADIUVANTE     .....</b>	<b>27</b>
<i>1.6.1 Intervento chirurgico.....</i>	<i>27</i>
<i>1.6.2 Trattamento adiuvante .....</i>	<i>28</i>
<i>1.6.3 Trattamento della recidiva e della malattia metastatica.....</i>	<i>31</i>
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>33</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>34</b>
<b>4. RISULTATI.....</b>	<b>37</b>
<b>5. DISCUSSIONE .....</b>	<b>44</b>
<b>6. CONCLUSIONI.....</b>	<b>49</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>50</b>



## RIASSUNTO

**Premesse dello studio:** Il carcinoma dell'endometrio (CE) è il più diffuso tumore maligno del sistema riproduttivo femminile in Europa, sesta neoplasia più comune tra le donne a livello globale e terza tra le donne tra i 50 e i 69 anni in Italia, con incidenza e mortalità in aumento. Attualmente, l'approccio terapeutico primario consiste in un intervento chirurgico di isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e dissezione del linfonodo sentinella/linfadenectomia sistematica dei linfonodi pelvici/para-aortici. La stadiazione anatomico-patologica viene effettuata analizzando il pezzo operatorio. Per decidere l'approccio chirurgico e valutare parametri prognostici come l'invasione miometriale, l'infiltrazione cervicale e le metastasi linfonodali, risulta fondamentale l'esecuzione di determinati esami strumentali quali la Risonanza Magnetica (RM), rappresentante il gold standard diagnostico, e la Tomografia Computerizzata (TC). Come evidenziato nella metanalisi "Three-dimensional transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for preoperative staging of deep myometrial and cervical invasion in patients with endometrial cancer: systematic review and meta-analysis" è emerso come l'ecografia tridimensionale transvaginale (3D-TVUS) rappresenti un metodo di imaging affidabile per valutare i medesimi aspetti prognostici.

**Scopo dello studio:** Valutare l'idoneità dell'utilizzo della 3DTV-US durante la valutazione preoperatoria del CE, a sostegno o come alternativa alla RM attuale gold standard diagnostico.

**Materiali e metodi:** Lo studio condotto adotta un approccio osservazionale prospettico, a doppio cieco senza scopo di lucro su pazienti con diagnosi istopatologica di carcinoma dell'endometrio che vengono indirizzati alla Clinica di Oncologia Ginecologica dell'Università di Padova presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino.

Per ciascuna paziente, sono stati raccolti dati clinici (data di nascita, altezza, peso, BMI, parità, menopausa ed età all'intervento), dati istologici derivati dalle biopsie diagnostiche (istotipo e grading) e dai pezzi operatori (istotipo e grading) e dati radiologici ottenuti tramite 3D-TVUS e RM (infiltrazione del miometrio, della cervice, della vagina e la presenza di linfonodi patologici).

Sulla base delle informazioni raccolte, è stata quindi valutata l'efficacia di 3D-TVUS e RM nel determinare il grado di invasione del miometrio e della cervice da parte del CE, attraverso il confronto tra i dati radiologici acquisiti prima dell'intervento ed i dati istologici ottenuti dai campioni operatori.

**Risultati:** Lo studio ha incluso 49 pazienti. La 3D-TVUS ha mostrato una specificità, un valore predittivo positivo e un valore predittivo negativo pari a quelli della RM nel valutare il grado di invasione del miometrio da parte del CE, con valori rispettivamente del 72,00%, 70,90% e 72,00%. Nell'analisi dell'invasione della cervice uterina la 3D-TVUS ha mostrato una specificità del 100% pari alla RM, mentre si è dimostrata superiore per quanto riguarda il valore predittivo negativo (89,10% 3D-TVUS vs 85,40% RM).

Per quanto riguarda invece la concordanza tra la stadiazione strumentale ottenuta con la RM e quella istologica, essa è pari a 0,43, rientrando nella fascia moderata mentre la concordanza tra la stadiazione radiologica con 3D-TVUS e quella istologica è risultata superiore, con un valore di 0,51, pur rientrando anch'essa nell'area moderata.

**Conclusioni:** Considerando la facile accessibilità, la non invasività, i tempi rapidi e gli altri vantaggi della 3D-TVUS rispetto alle modalità di imaging tradizionali, essa rappresenta una valida opzione per la stadiazione pre-chirurgica del CE, in combinazione con la TC, come alternativa alla combinazione di RM e TC, attuale gold standard. Questo nuovo binomio offrirebbe infatti un importante supporto ai medici nella pianificazione di trattamenti più efficaci e personalizzati, migliorando la qualità della diagnosi e la gestione della malattia.

## ABSTRACT

**Background:** Endometrial carcinoma (EC) stands as the most frequent gynecological malignant tumor in Europe, the sixth most common cancer among women globally, and the third most frequent among women aged 50 to 69 in Italy, with increasing incidence and mortality. Currently, the primary therapeutic approach consists of total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and sentinel lymph node dissection/systematic lymphadenectomy of pelvic/para-aortic lymph nodes. Pathological staging is performed by analyzing the surgical specimen. To determine the surgical approach and evaluate prognostic parameters such as myometrial invasion, cervical infiltration, and lymph node metastasis, it is essential to perform specific instrumental examinations such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), which represents the diagnostic gold standard, and Computed Tomography (CT). As highlighted in the meta-analysis “Three-dimensional transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for preoperative staging of deep myometrial and cervical invasion in patients with endometrial cancer: systematic review and meta-analysis,” three-dimensional transvaginal ultrasound (3D-TVUS) has emerged as a reliable imaging method for assessing the same prognostic aspects.

**Aim:** To assess the suitability of the use of three-dimensional transvaginal ultrasound (3DTV-US) during the preoperative assessment of endometrial cancer (EC), in support or as an alternative to Magnetic Resonance (MRI) which, for the International Guidelines, stands as the diagnostic gold standard.

**Materials and method:** A non-profit double-blind prospective observational study is conducted in patients with histopathological diagnosis of EC who are addressed to the Gynecologic Oncology Clinic of Padua University in Women’s and Child’s Health Department in Padua.

For each patient, clinical data (specifically date of birth, height, weight, BMI, parity, menopausal status and age at intervention), histological data derived from diagnostic biopsies (histotype and grading) and surgical samples (histotype and grading) and radiological data obtained through three-dimensional transvaginal

ultrasound and magnetic resonance imaging (including myometrial, cervical, vaginal and presence of pathological lymph nodes) were collected.

Based on the collected information, the effectiveness of 3D-TVUS and MRI in determining the degree of myometrial and cervical invasion by endometrial carcinoma was evaluated through comparison between radiological data acquired before surgery and histological data obtained from operative samples.

**Results:** The study included 49 patients. The 3D-TVUS demonstrated specificity, positive predictive value, and negative predictive value equivalent to those of MRI in evaluating the degree of myometrial invasion by EC, with values of 72.00%, 70.90%, and 72.00%, respectively.

In the analysis of cervical invasion, the 3D-TVUS showed a specificity of 100%, equal to that of MRI, while it proved superior in terms of negative predictive value (89.10% for 3D-TVUS vs 85.40% for MRI).

Regarding the concordance between instrumental staging obtained with MRI and histological staging, it was 0.43, falling within the moderate range, while the concordance between radiological staging with 3D-TVUS and histological staging was higher, with a value of 0.51 (also falling within the moderate range).

**Conclusions:** Considering the easy accessibility, non-invasiveness, quick procedure time, and other advantages of 3D-TVUS compared to traditional imaging methods, this exam represents a valid option for pre-surgical staging of EC, in combination with CT, as an alternative to the combination of MRI and CT (the current gold standard).

This combination provides significant support to doctors in planning more effective and personalized treatments for each patient, improving the quality of diagnosis and disease management.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E PROTETTIVI

### 1.1.1 Epidemiologia

Il carcinoma endometriale (CE) si configura come uno dei tumori più comuni tra le donne. Ciò che lo contraddistingue rispetto alla maggior parte delle altre neoplasie ginecologiche è il costante incremento sia dell'incidenza che della mortalità. (1)

Nel corso del 2023, sono stati diagnosticati circa 10.200 nuovi casi in Italia, corrispondenti al 5,5% di tutti i tumori femminili, posizionandosi come terza neoplasia più frequente nelle donne tra i 50 e i 69 anni, e nell'anno precedente, il 2022, si sono verificati complessivamente 2.500 decessi dovuti ai tumori dell'utero. Attualmente, in Italia, sono 122.600 le donne che sopravvivono dopo aver ricevuto una diagnosi di CE. (1)

Esiste una notevole disparità nei tassi di incidenza tra le diverse regioni del mondo, con una differenza che può estendersi fino a dieci volte. Le zone con i più elevati tassi d'incidenza includono l'America settentrionale, l'Europa, la Polinesia, l'Australia e la Nuova Zelanda, mentre i tassi più bassi si riscontrano principalmente nelle regioni africane e nell'Asia meridionale centrale. Per quanto riguarda i tassi di mortalità, la variabilità regionale è meno marcata, con picchi registrati soprattutto in Europa orientale, Micronesia/Polinesia, nei Caraibi e in America settentrionale.(2)

### 1.1.2 Fattori di rischio

La diversa distribuzione del CE nelle varie regioni geografiche è attribuibile all'eterogeneità dei fattori di rischio ad esso correlati.

L'associazione tra comportamenti sedentari e il cancro dell'endometrio, ad esempio, è stata supportata da prove suggestive in accordo con il rapporto del World Cancer Research Fund (WCRF).(3)

Obesità e condizioni correlate alla sindrome metabolica, come il diabete di tipo II, rappresentano dei fattori di rischio per lo sviluppo del CE (4): è stato evidenziato come tale correlazione aumenti al crescere del valore dell'indice di massa corporea (BMI), con un rischio aumentato da 3 a 4 volte per donne con BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.(5)

L'iperinsulinemia, precedente l'insorgenza del diabete, sembra anch'essa essere associata in modo causale al CE e ciò troverebbe spiegazione sia attraverso effetti mitogenici diretti che tramite un aumento dei livelli di estrogeno disponibile, dovuto alla riduzione dei livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).(6) Inoltre, situazioni caratterizzate da un eccesso di estrogeni, quali i tumori estrogenici o la terapia senza progesterone, aumentano il rischio di CE nelle donne. Il Tamoxifene, avente effetto anti-estrogenico nel seno e pro-estrogenico nell'utero, aumenta di circa il doppio il rischio di sviluppare sia il tipo endometrioidale che non-endometrioidale di CE, con un rischio che può essere fino a quattro volte superiore quando il suo utilizzo supera i 5 anni.(4)

Nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con cicli mestruali irregolari, l'effetto protettivo del progesterone viene meno, non riuscendo esso a svolgere un ruolo regolatorio efficace o essendo del tutto assente. Ne consegue una stimolazione incontrastata da parte degli estrogeni, con aumentato rischio di iperplasia, sanguinamenti imprevedibili e tumori endometriali.(7)

Oltre ai fattori di rischio comuni, un ruolo chiave per lo sviluppo di questa patologia è svolto dalla predisposizione genetica, in particolar modo nelle pazienti affette da Sindrome di Lynch di tipo II, in cui la neoplasia può manifestarsi in regioni quali l'endometrio, l'ovaio ed il seno. Di conseguenza il tumore stesso può essere considerato come un "evento sentinella", avviando ulteriori esami di screening e strategie preventive per ridurre la morbilità e la mortalità associata alla LS stessa.

### **1.1.3 Fattori protettivi**

Qi-Jun Wu e colleghi hanno condotto un'analisi su 42 studi per valutare l'associazione tra il numero di gravidanze e lo sviluppo di CE. I risultati hanno mostrato una relazione inversa, indicando che donne pluripare hanno un rischio relativo (RR) di CE pari a 0.69 rispetto alle nullipare, con il rischio che tende a diminuire all'aumentare del numero di gravidanze(8). Durante il parto, infatti, si verifica un cambiamento nell'equilibrio ormonale con una diminuzione degli estrogeni ed un aumento del progesterone, che sopprime l'attività mitotica endometriale. Inoltre, ogni nascita successiva tra le donne già madri (dopo la nascita del secondo figlio) ha ridotto il rischio di sviluppare la malattia del 10% per ciascun nuovo figlio.(9)

È stato evidenziato inoltre come le donne che partoriscono a un'età più avanzata nel corso della loro vita riproduttiva presentino un rischio inferiore di sviluppare il CE rispetto alle madri giovani; partorire dopo i 40 anni risulta associato ad una riduzione del rischio di CE fino al 60%. L'effetto protettivo di una gravidanza geriatrica potrebbe essere attribuito all'esfoliazione meccanica dell'endometrio che avviene ad ogni parto, rimuovendo così le cellule epiteliali in fase precoce e avanzata di trasformazione maligna o premaligna.(10)

Così come un menarca precoce ed una tardiva menopausa sono correlati ad un aumento del rischio di CE, a dimostrazione del fatto che una durata più lunga del ciclo mestruale può essere un fattore influente, così un menarca tardivo e una menopausa precoce fungono da fattori protettivi. (11)

Inoltre, anche i contraccettivi orali offrono una protezione contro il cancro endometriale: l'uso della pillola contraccettiva orale combinata, contenente estrogeno e progestinico, ne riduce significativamente il rischio (proteggendo fino anche a 20 anni dopo l'interruzione del trattamento). (10)

## 1.2 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

### 1.2.1 Bokhman: tipo I e tipo II

Nel 1983, Bokhman identificò due varianti clinico-patologiche del carcinoma dell'endometrio basandosi su uno studio prospettico su 366 pazienti. Ipotizzò che le diverse caratteristiche biologiche, cliniche e prognostiche della malattia fossero dovute a differenti alterazioni endocrine e metaboliche alla base dello sviluppo di ciascuna tipologia di cancro, identificando così un tipo I e un tipo II di tumore. (12)

Il tipo I o carcinoma endometriode, si riscontra nel 60-70% dei pazienti studiati ed è associato ad una situazione di iperattività ipotalamo-ipofisaria ed ovarica causante l'iperestrogenia e a disturbi metabolici di lipidi e carboidrati. Generalmente si tratta di tumori ben differenziati, mantenenti caratteristiche simili ai tessuti normali e dipendenza ormonale. Le caratteristiche tipiche di tali pazienti, tipicamente donne in età peri-menopausale, includono sanguinamenti uterini anovulatori prolungati, iperplasia ovarica ed endometriale antecedente la neoplasia, miomi uterini, obesità, iperlipidemia, diabete mellito ed ipertensione.(12)

Il tipo II o carcinoma non-endometriode, presente nel 30-40% dei pazienti, non è caratterizzato invece dai disturbi endocrino-metabolici menzionati e si tratta più frequentemente di tumori poco differenziati, con un'alta frequenza di diffusione metastatica nei linfonodi pelvici. Si caratterizza per la breve durata dei sintomi, l'assenza di anomalie nelle funzioni mestruali e generative o di segni di iperestrogenia e per l'assenza di un antecedente iperplasia endometriale. Interessa inoltre generalmente donne in età post-menopausale.(12)(13)

Infine, è stato evidenziato che la prognosi dei pazienti con CE fosse migliore nel tipo I rispetto al tipo II (con una sopravvivenza a 5 anni del 85,6% nel tipo I vs il 58,8% del tipo II), suggerendo che i disturbi endocrino-metabolici avessero un ruolo positivo nella formazione di tumori ben differenziati.(12)

Il modello di Bokhman, per quanto concettualmente utile, presenta tuttavia numerosi limiti, per esempio non tiene conto dei tumori endometrioidi che si manifestano in pazienti con sindrome di Lynch, generalmente magri e la cui patologia non è spesso connessa all'iperplasia. Inoltre, le evidenze epidemiologiche indicano che l'obesità è associata anche ai tumori di tipo II, sebbene in misura minore rispetto ai tumori di tipo I. I tumori di tipo I e II presentano quindi diversi fattori di rischio (e.g: storia di diabete, età alla prima mestruazione) e di protezione

(aumento del numero di gravidanze, uso di contraccettivi orali ed esposizione al fumo) in comune. (14)

### 1.2.2 Classificazione Who

Negli ultimi dieci anni è risultato sempre più evidente che il CE consista in una varietà di tumori diversi dal punto di vista biologico, clinico, morfologico e genetico. Le classiche classificazioni non riescono a tener pienamente conto di questa diversità e, essendo principalmente prognostiche, presentano dei limiti nella predizione della risposta alla terapia.

Secondo l'attuale classificazione istologica del CE si distinguono VII differenti istotipi, rappresentati con diversa frequenza nella popolazione (Tabella I).(15) (16)

Tabella I, istotipi di carcinoma e relativa frequenza. (15)

ISTOTIPO	%
Adenocarcinoma endometriode	75-80%
Adenocarcinoma sieroso-papillare	<10%
Adenocarcinoma a cellule chiare	2-4%
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma squamoso	<1%
Adenocarcinoma misto	<1%
Adenocarcinoma Indifferenziato	<1%

- **Adenocarcinoma endometriode:** rappresenta il tipo istologico più frequente, può essere classificato come puro o misto in base alla presenza di una componente non-endometriode che costituisce meno o più del 10% del campione. Solitamente, la variante pura è la più comune. Il grado del tumore dipende dalla percentuale di aree solide non squamose presenti (G1: < 5%, G2: 6-50%, G3: > 50%); nella maggior parte dei casi, l'adenocarcinoma endometriode è di basso grado (G1/G2).(15)
- **Adenocarcinoma sieroso-papillare:** variante dell'adenocarcinoma non endometriode più frequente, si distingue per la sua tendenza a invadere il miometrio, i vasi sanguigni e i linfonodi pelvici e para-aortici (sino al 75% dei casi infatti si presenta allo stadio III o IV (17)), accompagnandosi ad una prognosi peggiore rispetto ad altre varianti come quella endometriode. Colpisce più spesso le donne anziane con una storia di irradiazione pelvica, terapia con tamoxifene e/o cancro alla mammella.

- **Adenocarcinoma a cellule chiare:** tipico dell'età avanzata, ha una prognosi negativa e può presentarsi con caratteristiche tipiche o atipiche, simili a quelle dei carcinomi a cellule chiare di altre parti genitali.(15) È considerato un carcinoma di alto grado.(18)
- **Adenocarcinoma mucinoso:** caratterizzato da scarsa presenza di mucina.
- **Adenocarcinoma squamoso:** caratterizzato da assenza di differenziazione ghiandolare. È importante che sia il tipo squamoso che il mucinoso vadano distinti da eventuali metastasi di tumori cervicali.
- **Adenocarcinoma misto:** denominato così perché sono presenti più tipi di neoplasie contemporaneamente, ciascuna costituente più del 10% del campione. (15)
- **Adenocarcinoma indifferenziato:** massa solida di cellule non differenziate, che può o meno includere una componente di adenocarcinoma endometrioidale o di adenocarcinoma a cellule chiare. Recentemente è stato identificato un nuovo sottotipo di carcinoma, chiamato "carcinoma dedifferenziato", caratterizzato dalla presenza di un mix di adenocarcinoma di basso o medio grado e cellule indifferenziate uniformi con nuclei grandi, cromatina vescicolare e nucleoli evidenti. Questo tipo di carcinoma è comunemente associato alla sindrome di Lynch.(19)

Il grado di differenziazione delle cellule tumorali influisce sulla diffusione del tumore, con tumori di grado G1 che tendono a rimanere confinati all'endometrio e tumori di grado G3 che coinvolgono maggiormente il miometrio. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi a distanza includono il grado istologico, l'estensione nel miometrio, l'invasione dei vasi linfatici e sanguigni, il coinvolgimento cervicale, la diffusione extrauterina del tumore e il tipo istologico. Le sedi più comuni di metastasi sono il polmone, il fegato, le ossa e il cervello. (15)

(16)

### 1.3 CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

Nel 2013, il TCGA (The Cancer Genome Atlas Research Network) ha condotto un'analisi approfondita dei tumori endometriali, utilizzando tecnologie avanzate di sequenziamento del DNA, analizzando le varie metilazione dello stesso, studiando le proteine e valutando l'instabilità dei microsatelliti. Lo studio ha coinvolto 373 campioni di tumori endometriali comuni, tra cui endometrioidi, sierosi e carcinomi misti. Sulla base della combinazione di diversi tipi di mutazioni ed anomalie genetiche, i tumori sono stati suddivisi in quattro categorie (POLE ultramutated, MSI hypermutated, Copy number low/p53-wild-type e Copy number high/p53-mutato) (20) :

- **I Tumori POLE ultramutated**, più frequenti in donne giovani e con un basso BMI (21), sono caratterizzati da elevati tassi di mutazione, in particolare da mutazioni hotspot nel dominio esonucleasico di POLE58, una subunità della DNA polimerasi  $\epsilon$  coinvolta nella replicazione del DNA. Questi tumori presentano poche aberrazioni del numero di copie, una frequenza aumentata di trasversioni C→A e mutazioni in geni come PTEN, PIK3R1, PIK3CA, FBXW7 e KRAS. Nonostante il loro elevato tasso mutazionale però, i tumori POLE godono generalmente di un esito favorevole rispetto ad altri tipi di tumori perché, anche se classificati come tumori di alto grado, si manifestano principalmente in stadi precoci con sintomi che si manifestano immediatamente.(14)
- **I tumori MSI hypermutated** rappresentano invece una serie di tumori endometrioidi caratterizzati da un'instabilità nei microsatelliti a causa della metilazione del promotore di MLH1. Questi tumori presentano alti tassi di mutazione, poche variazioni nel numero di copie del DNA, frequenti delezioni frameshift di RPL22 e mutazioni in KRAS e PTEN. Il principale processo che regola questa condizione è il silenziamento epigenetico del gene MLH1 (attraverso ipermetilazione del promotore). In una piccola percentuale dei casi, la mancanza di correzione degli errori nel mismatch viene causata da mutazioni genetiche nei geni MMR, che possono essere indicative della sindrome di Lynch (LS).(21)
- **I tumori copy number low (endometrioidi) / p53-wild-type** includono sia tumori di grado 1 sia di grado 2, con stabilità dei microsatelliti e

caratterizzati da un basso tasso di mutazione. Questi tumori sono caratterizzati da frequenti mutazioni del gene CTNNB1.

- **I tumori copy number high (serous-like) / p53-mutato** sono caratterizzati da estese aberrazioni del numero di copie, mutazioni ricorrenti in TP53, FBXW7 e PPP2R1A e mutazioni poco frequenti in PTEN e KRAS, presentano prognosi infausta.

Escludendo le mutazioni hotspot di POLE, non vi era alcuna mutazione esclusiva in nessuna delle quattro classi genomiche: più del 92% dei tumori MSI (iper-mutati) e a basso numero di copie (endometrioidi), e il 60% dei tumori ad alto numero di copie (simili al sieroso) dell'endometrio mostravano aberrazioni nella via PI3K. Le mutazioni in PIK3CA e PIK3R1 si escludevano a vicenda nella maggior parte dei casi così come anche le mutazioni in CTNNB1, KRAS, SOX17, FBXW7, FGFR2 e HER2 mentre la via del recettore tirosin-chinasi/RAS/ $\beta$ -catenina risultava alterata sia nei tumori a basso numero di copie, che negli iper-mutati e in quelli ad alto numero di copie (82%, 71% e 50%, rispettivamente).(14)

Tuttavia, vi sono importanti limitazioni nello studio: In primo luogo, poiché si è concentrato solo su alcuni tipi di carcinoma dell'utero, come l'endometriode, il sieroso e il misto, non si ha ancora una comprensione completa della diversità genomica degli altri tipi di carcinoma non-endometriode (come i carcinosarcoma e i carcinomi a cellule chiare).

In secondo luogo, i carcinomi endometriali ad alto grado categorizzati come sottotipo ad alta copia genica (simile al sieroso) potrebbero includere anche tumori misti, in cui è stata considerata solo la componente endometriode.(14)

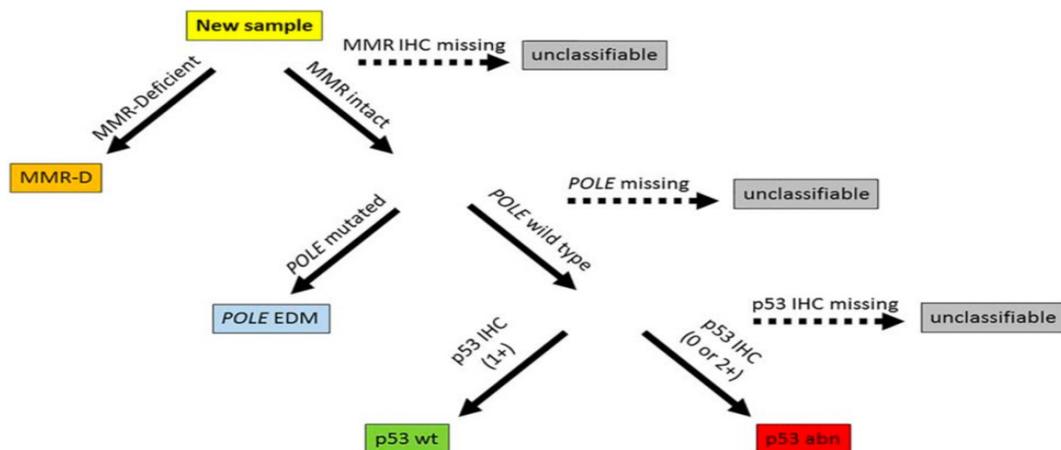
Partendo da questi dati, Talhouk et al. hanno dunque sviluppato nel 2015 l'algoritmo Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) con l'obiettivo di identificare sottogruppi simili utilizzando l'immunoistochimica e l'analisi delle mutazioni anziché i dati genomici. Oltre all'analisi delle mutazioni, nell'algoritmo è stata inclusa un'analisi della sopravvivenza, potenziali benefici clinici e considerazioni sui costi e l'accessibilità dei metodi.

ProMisE è stato ampiamente validato su nuove coorti di pazienti con CE nel corso degli anni successivi per valutare la sua efficacia nel determinare i gruppi di rischio e predire la prognosi.(21)

L'algoritmo inizialmente valuta il deficit di mismatch-repair (MMR-d) tramite l'immunoistochimica (IHC) delle proteine MSH6 e PMS2 e, qualora presente

questo deficit di proteine, si parlerà di neoplasia MMR-D, facente parte del sottogruppo genomico MSI hypermutated. Successivamente, per i tumori MMR wild-type viene testato il dominio esonucleasico della Polimerasi Epsilon (POLE) attraverso il sequenziamento degli esoni 9-14 e, se presente mutazione, si parlerà di neoplasia POLE EDM (corrispondente al gruppo POLE ultramutated). Infine, se POLE-wt, viene eseguita un'immunoistochimica per p53 per distinguere i pazienti con espressione normale (punteggio IHC 1+, corrispondente al sottogruppo delle neoplasie copy number low) da quelli con completa assenza/nulla (punteggio IHC 0) o accumulo (punteggio IHC 2+, corrispondente al sottogruppo delle neoplasie copy number high). (Figura 1)(22)

Figura 1, algoritmo ProMiSe. (22)



Alla fine del 2020, dunque, le linee guida della European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) e l'European Society of Pathology (ESP) sono state aggiornate incoraggiando la determinazione del sottotipo molecolare e la classificazione di tutti i pazienti affetti da CE, visto il loro importante valore prognostico: per i pazienti con determinati sottotipi molecolari come POLE EDM, una de-escalation del trattamento adiuvante potrebbe essere considerata, mentre per altri sottotipi come p53 abn è raccomandato un trattamento adiuvante esteso. Inoltre, per determinare il rischio individuale e la necessità di trattamento per i gruppi MMRd e NSMP vengono presi in considerazione altri fattori come LVSI e grading.

Risulta quindi chiara l'urgenza dell'incorporazione della classificazione molecolare ProMiSe nei trial clinici per migliorare la stratificazione del rischio del paziente in esame (Tabella II).(23)

Tabella II, stratificazione prognostica CE. (23)

<b>GRUPPO DI RISCHIO</b>	<b>CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE NON NOTA</b>	<b>CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE NOTA</b>
<b>Basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio IA endometrioide, G1/G2, LSVI negativo o focale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma endometriale stadio I-II, POLE EDM, senza malattia residua</li> <li>- Stadio IA MMRd/p53wt endometrioide, G1/G2, LSVI negativo o focale</li> </ul>
<b>Intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio IB endometrioide, G1/G2, LSVI negativo o focale</li> <li>- Stadio IA endometrioide, G3, LSVI negativo o focale</li> <li>- Stadio IA non endometrioide, senza invasione miometriale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio IB MMRd/p53wt endometrioide, G1/G2, LSVI negativo o focale</li> <li>- Stadio IA MMRd/p53wt endometrioide, G3, LSVI negativo o focale</li> <li>- Stadio IA p53abn e/o non endometrioide, senza invasione miometriale</li> </ul>
<b>Alto-Intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio I endometrioide, LSVI sostanziale, indipendentemente dal grado e dalla profondità di invasione</li> <li>- Stadio IB endometrioide, G3, indipendentemente dallo stato LSVI</li> <li>- Stadio II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio I MMRd/p53wt endometrioide, LSVI sostanziale, indipendentemente dal grado e dalla profondità di invasione</li> <li>- Stadio IB MMRd/p53wt endometrioide, G3, indipendentemente dallo stato LSVI</li> <li>- Stadio II MMRd/p53wt endometrioide</li> </ul>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio III-IVA senza malattia residua</li> <li>- Stadio I-IVA non endometrioide (sieroso, a cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma, misto), con invasione miometriale, senza malattia residua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio III-IVA MMRd/p53wt endometrioide, senza malattia residua</li> <li>- Stadio I-IVA p53abn carcinoma endometriale con invasione miometriale, senza malattia residua</li> <li>- Stadio I-IVA p53wt/MMRd sieroso, carcinosarcoma con invasione miometriale, senza malattia residua</li> </ul>
<b>Avanzato Metastatico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio III-IVA con malattia residua</li> <li>- Stadio IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio III-IVA con malattia residua di qualsiasi tipo molecolare</li> <li>- Stadio IVB di qualsiasi tipo molecolare</li> </ul>

## 1.4 DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA

### 1.4.1 Diagnosi clinica

Il CE è un tipo di cancro il cui esordio generalmente si manifesta attraverso sanguinamenti genitali anomali, come perdite di sangue vaginali durante la menopausa o sanguinamenti irregolari durante l'età fertile. Più raramente invece la malattia può essere asintomatica e scoperta per caso. Data la crescente incidenza di casi di CE in giovani donne, è fondamentale che tutte le pazienti in età fertile con sanguinamenti mestruali anomali vengano sottoposte a controlli regolari.(15) (24) Nei casi avanzati, possono manifestarsi dolore e leucoxantorrea (dovuti a fenomeni necrotici-colliquativi), mentre un coinvolgimento significativo dei linfonodi può causare edema agli arti inferiori, al pube e alla vagina. Sintomi tardivi di metastasi includono dolori addominali, pelvici, lombosacrali, ai glutei, sindrome oclusiva, dolori ossei e difficoltà respiratorie. (15)

### 1.4.2 Diagnosi radiologica

L'esame ecografico è il primo esame diagnostico sfruttato per ricercare un eventuale CE per via della sua disponibilità, economicità ed alta sensibilità. In genere viene svolto per via trans-vaginale e permette di apprezzare, nella maggior parte delle donne, la cavità uterina e l'endometrio. Grazie all'ecografia transvaginale (TVUS) è possibile infatti misurare lo spessore dell'endometrio e, sebbene non vi sia un consenso unanime riguardo il valore ottimale di spessore da considerare come normale, diversi studi hanno indicato come un valore di 5 mm o inferiore sia associato ad una sensibilità del 96% di rilevazione di CE nelle donne post-menopausali, con una probabilità post-test dello 2,5%.(25)

Secondo il comitato ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), dunque, un valore di spessore dell'endometrio di 4 mm o inferiore dovrebbe essere considerato normale negli esiti di un'ecografia transvaginale, mentre nei casi con spessore superiore a 5 mm, soprattutto se associato alla presenza di sanguinamento, è consigliabile procedere con una biopsia del tessuto per valutare eventuali condizioni patologiche. (25)

Un approccio trans-addominale potrebbe essere necessario in presenza di voluminosi fibromi o utero globalmente ingrandito; infine, si può prendere in considerazione l'utilizzo di una sonda trans-rettale quando l'ecografia trans-

vaginale è considerata inappropriata (ad esempio in caso di paziente virgo, vaginismo o stenosi vaginale secondaria) e l'approccio trans-addominale è inconclusivo.

Inoltre, l'utilizzo del color e power Doppler permette di ottenere informazioni dettagliate sulla vascolarizzazione dei tessuti, siano essi sani o malati. È stata infatti evidenziata una correlazione tra gli aspetti ecografici e le caratteristiche del carcinoma endometriale: tumori di stadio IB o superiore, di grado 3 o con un rapporto anatomopatologico (AP) tumore/utero  $\geq 50\%$ , presentano spesso un aspetto ipoecogeno o un'ecogenicità mista e sono maggiormente vascolarizzati. Al contrario, i tumori di stadio IA, di grado 1 o 2, o con un rapporto AP tumore/utero  $< 50\%$ , sono più frequentemente iperecogeni, con una bassa o assente vascolarizzazione.(26)

Queste osservazioni evidenziano quindi come il CE a basso rischio presenti un diverso aspetto ecografico rispetto a quello ad alto rischio, correlando tale aspetto allo stadio della malattia o alla presenza di eventuali metastasi linfonodali.(26)

Per indagare meglio il sospetto ecografico si procede dunque, salvo impossibilità anatomiche, con l'isteroscopia diagnostica con prelevamento biotico. (25)

In base, dunque, al livello di rischio clinico e patologico associato al paziente in esame, si procederà con ulteriori indagini radiologiche, quali la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

Per quanto riguarda quest'ultime, poiché si è rilevato che la TC presenta una sensibilità limitata nella visualizzazione dell'CE, il suo ruolo nella valutazione dell'invasione miometriale, soprattutto per carcinomi di piccole dimensioni e a basso rischio (stadio IA) risulta abbastanza limitato.(27) Seung H. Kim, Hong D. Kim et Al, nel loro studio hanno confrontano la TC con l'ecografia e la RM, riportando un'accuratezza del 58-61% per la TC rispetto al 68-69% per l'ecografia e all'88-89% per la RM nella valutazione dell'invasione miometriale. (28)

La RM pelvica, infatti, è considerata una metodica di imaging molto utile nello staging del CE. Rispetto all'ecografia e alla TC, la RM offre una valutazione più precisa dell'estensione del tumore pelvico prima del trattamento. In particolare, la RM con mezzo di contrasto è più efficace della RM senza contrasto e dell'ecografia nella valutazione della profondità dell'invasione miometriale; la rottura della zona giunzionale con bassa intensità di segnale sulle immagini in T2 indica l'invasione del miometrio. L'invasione profonda del miometrio è diagnosticata quando il

tumore mostra un'intensità di segnale intermedia coinvolgendo almeno il 50% dello spessore del miometrio sulle immagini in T2. (29)

Uno studio ha dimostrato che la TVUS, se performata da operatori esperti, può essere altrettanto accurata nella valutazione dell'invasione miometriale e cervicale rispetto alla RM; tuttavia, in pazienti con un alto indice di massa corporea, miomi o adenomiosi, tumori voluminosi, utero verticale o retroflesso, la TVUS può avere difficoltà nel valutare la cavità uterina, suggerendo pertanto lo svolgimento della RM solo in pazienti in cui la TVUS aveva dato immagini di poca qualità. (30)

Di recente introduzione è l'ecografia transvaginale tridimensionale (3D-TVUS), metodica di imaging inizialmente utilizzata principalmente in ambito ostetrico ma il cui utilizzo in ambito ginecologico si dimostra particolarmente utile nello studio di una sospetta neoplasia dell'endometrio.(31) Con la 3D-TVUS vengono infatti superati alcuni limiti dell'ecografia bidimensionale (2D-TVUS) grazie alla possibilità di ottenere qualsiasi piano desiderato attraverso un organo. È inoltre possibile acquisire e memorizzare un volume di una regione di interesse che può poi essere analizzato in diversi modi, quali la navigazione virtuale o la visualizzazione multiplanare. Un'altra importante capacità della 3D-TVUS è il calcolo del volume utilizzando l'Analisi computerizzata di organi virtuali assistita (VOCALTM) anche in strutture di forma irregolare. Questo metodo è dimostrato essere più preciso rispetto alla stima del volume bidimensionale.(32)

La valutazione della vascolarizzazione dei tessuti localizzati nella regione di interesse può essere effettuata utilizzando la 3D-TVUS Power-Doppler (3D-TVUS PD) insieme al programma VOCALTM. Questa metodologia permette di ottenere una rappresentazione tridimensionale della rete vascolare e di calcolare tre indici vascolari 3D-TVUS PD: l'indice di vascolarizzazione (VI), l'indice di flusso (FI) e l'indice di vascolarizzazione-flusso (VFI).(33)

La 3D-TVUS permette in generale una visualizzazione più dettagliata dell'endometrio e delle eventuali masse tumorali, consentendo una diagnosi più accurata e soprattutto più precoce del CE rispetto alla tecnica 2D. Questo può aiutare i medici a pianificare il trattamento in modo più efficace e personalizzato per ciascun paziente, rappresentando un importante strumento nella lotta contro il CE e migliorando la qualità della diagnosi e la gestione della malattia.(31)

Un limite della tecnica 2D è rappresentato dalla formazione di una vista tridimensionale dell'anatomia analizzata attraverso immagini bidimensionali durante un esame diagnostico; ciò risulta laborioso, spesso inefficiente e soprattutto soggettivo, potendo portare a errori nella diagnosi e nella terapia. Inoltre, il movimento naturale dell'organo durante la visita può causare ulteriori difficoltà nel mantenere la stessa posizione del piano immagine nel tempo.

Ciò limita la capacità della 2D-TVUS nel fornire una visualizzazione accurata e ripetibile delle strutture anatomiche in un eventuale follow-up.(34)

Per via di queste limitazioni, quest'ultima viene utilizzata principalmente per ottenere immagini diagnostiche di base, ma per la pianificazione ed il follow up sarebbe preferibile utilizzare tecniche più avanzate come la 3D-TVUS o l'Eco-Doppler. È fondamentale pertanto valutare attentamente l'opportunità di utilizzare tecniche più moderne per garantire una diagnosi accurata ed una guida terapeutica ottimale.(34)

Sotto determinati aspetti la 3D-TVUS risulta preferibile anche alla RM, infatti, al contrario di quest'ultima, più costosa ed ingombrante rispetto alla 3D-TVUS e non sempre utilizzabile per problemi legati all'adipe, al disagio o alla claustrofobia, la 3D-TVUS risulta più rapida, meno costosa e più comoda per il paziente.(35)

Secondo uno studio di Christensen, Julie W. et al., condotto tra il 2008 e il 2011 su un campione di 111 pazienti, la 3D-TVUS è accurata quanto la RM se vengono escluse le immagini di bassa qualità (36). In particolare la sensibilità della 3D-TVUS risultava simile a quella della RM, mentre la specificità leggermente inferiore, concludendo che si potrebbe aggiungere l'utilizzo della RM in donne con un coinvolgimento miometriale inferiore al 50% (lo studio riconosceva comunque che il campione limitato di immagini di alta qualità rendesse difficile trarre conclusioni definitive).(36)

Per quanto riguarda il ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata (PET/TC) con 18-FDG (fluoro-desossiglucosio) nell'imaging del CE anch'esso sta cambiando. Secondo una recente metanalisi, la sensibilità, la specificità e l'accuratezza di utilizzo di FDG-PET/CT per la rilevazione di metastasi linfonodali nel CE sono rispettivamente del 72,0%, 94,0% e 88,0% (37). Tuttavia, poiché molti CE sono diagnosticati in G1 (ed assorbono meno FDG), l'uso regolare della PET-TC nello staging preoperatorio di queste neoplasie in fase precoce non è

particolarmente raccomandato (può però essere utile in pazienti con sospette metastasi a distanza).(38)

Un altro esame diagnostico per valutare la cavità endometriale, non comunemente utilizzato ma che può essere preso in considerazione nei casi in cui la biopsia endometriale o la TVUS non siano sufficienti, è l'isterosonografia; questo esame prevede l'infusione di soluzione fisiologica nella cavità endometriale, seguita da ecografia, al fine di ottenere una migliore visualizzazione di eventuali alterazioni strutturali presenti, specialmente in presenza di irregolarità focali come polipi, fibromi sottomucosi o iperplasia endometriale.(25)

## 1.5 STADIAZIONE

Nel corso degli anni è stato evidenziato come nel 13 - 22 % la patologia venisse classificata in uno stadio inferiore rispetto a quello di appartenenza; per risolvere questa problematica, sono state redatte due classificazioni per il cancro: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer). (15)

Entrambe le classificazioni si basano sull'esame anatomico-patologico di un campione di tumore; l'intervento chirurgico standard raccomandato dalle linee guida della European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO e l'European Society of Pathology (ESP) comprendono l'isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e la biopsia del linfonodo sentinella (per pazienti con rischio basso o intermedio) o l'asportazione sistematica dei linfonodi pelvici e para-aortici (per tumori ad alto rischio). (39)

Inoltre, le linee guida più recenti dell'ACR (American College of Radiology), del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e dell'ESUR (Società Europea di Radiologia Uro-Genitale) raccomandano sempre più frequentemente l'uso dell'imaging dedicato per la stadiazione preoperatoria.(15)

### 1.5.1 Stadiazione FIGO

La stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) rappresenta la classificazione più comunemente utilizzata. L'ultima revisione di questa classificazione risale al 2023, nata dalla necessità di integrare la nuova classificazione molecolare ESGO- ESTRO- ESP del 2021.(40)

Essendoci vari elementi differenti rispetto alla precedente del 2009 (Tabella III), non è ancora totalmente entrata nell'uso quotidiano.

Grazie a ciò è possibile ottenere una classificazione che considera sia l'istotipo che il grado di differenziazione (tipi istologici non aggressivi, come i tumori endometriali di basso grado, vs tipi istologici aggressivi quali tumori endometrioidi di alto grado, carcinoma sieroso, carcinoma a cellule chiare, carcinoma misto, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, carcinoma mesonephric-like, carcinoma mucinoso gastrointestinal-type), l'invasione degli spazi linfovaskolari ("negativa" se assente interessamento vascolare, "focale" se interessati <5 vasi,

“sostanziale” se  $\geq 5$  vasi interessati) e la classificazione molecolare (POLE mutato, MMRd, p53 mutato, NSMP) (Tabella IV).(40)

Tabella III, Adenocarcinoma endometriale, stadiazione FIGO 2009. (15)

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

Tabella IV, Adenocarcinoma endometriale, stadiazione FIGO 2023. (40)

<b>STADIO I</b>	
<b>IA</b>	IA1: Polipi endometriali o tumori confinati all'endometrio ad istotipo non aggressivo
	IA2: Coinvolgimento $< 50\%$ del miometrio, senza o con “focale” LVSI, ad istotipo non aggressivo
	IA3: Tumore endometriale di basso grado limitato all'utero ( $< 50\%$ del miometrio, LVSI negativa o “focale”) e con singola localizzazione ovarica (senza invasione o rottura della capsula)
<b>IB</b>	Tumori con invasione $\geq 50\%$ del miometrio, senza o con “focale” LVSI, ad istologia non aggressiva
<b>IC</b>	Polipi endometriali o tumori limitati all'endometrio, ad istologia aggressiva
<b>IAm<sub>POLEmut</sub></b>	Tumori POLE mutati confinati all'utero o con estensione cervicale, indipendentemente dall'LVSI, dall'invasione miometriale e dall'istotipo
<b>STADIO II</b>	
<b>IIA</b>	Tumori che invadono lo stroma cervicale, ad istologia non aggressiva
<b>IIB</b>	Tumori con LVSI “sostanziale”, ad istotipo non aggressivo
<b>IIIC</b>	Tumori con invasione miometriale ( $< o \geq$ del $50\%$ ), ad istotipo aggressivo
<b>IIIC<sub>m<sub>p53abn</sub></sub></b>	Tumori p53 mutati confinati all'utero o con estensione cervicale, indipendentemente dagli altri fattori prognostici

<b>STADIO III</b>	
<b>IIIA</b>	IIIA1: Interessamento di ovaio e tuba (quando non rispettati i criteri per lo stadio IA3)
	IIIA2: Interessamento della sottosierosa uterina o diffusione attraverso la sierosa
<b>IIIB</b>	IIIB1: Diffusione diretta o metastasi alla vagina e/o ai parametri
	IIIB2: Metastasi al peritoneo pelvico (definito dalla linea che unisce le due spine iliache antero-superiori)
<b>IIIC</b>	IIIC1: Tumori con interessamento dei linfonodi pelvici con micrometastasi (IIIC1i) o con macrometastasi (IIIC1ii)
	IIIC2: Tumori con interessamento dei linfonodi para-aortici fino ai vasi renali, con o senza interessamento dei linfonodi pelvici, con la distinzione tra micrometastasi (IIIC2i) e macrometastasi (IIIC2ii)
<b>STADIO IV</b>	
<b>IVA</b>	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
<b>IVB</b>	Metastasi peritoneali al di fuori della pelvi
<b>IVC</b>	Metastasi a distanza (inclusi i linfonodi extra addominali o addominali che si trovano al di sopra dei vasi renali)

### 1.5.2 Stadiazione AJCC

Un altro metodo di stadiazione attualmente in uso, seppur meno diffuso rispetto al metodo precedente, è il sistema AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Questo sistema di classificazione categorizza il tumore in base a tre elementi: il grado di estensione del tumore (T), il coinvolgimento dei linfonodi (N) e la presenza di metastasi a distanza (M) (Tabella V).(15)

Tabella V, Stadiazione AJCC del carcinoma endometriale.(15)

<b>PARAMETRO T</b>	<b>Estensione del tumore</b>
<b>Tx</b>	Tumore primitivo non definibile
<b>T0</b>	Tumore primitivo non evidenziabile
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumore limitato al corpo dell'utero
T1a	Tumore confinato all'endometrio o invadente meno della metà (<50%) del miometrio
T1b	Tumore invadente metà o più (>50%) del miometrio
<b>T2</b>	Tumore esteso alla cervice ma senza estensione oltre l'utero

<b>T3</b>	Tumore con diffusione locale e/o regionale
T3a	Invasione della sierosa e/o degli annessi attraverso estensione diretta e/o metastasi
T3b	Interessamento della vagina mediante estensione diretta o metastasi
<b>T4</b>	Invasione della mucosa vescicale e/o intestinale
<b>PARAMETRO N</b>	<b>Coinvolgimento linfonodale</b>
<b>Nx</b>	Metastasi linfonodali non valutabili
<b>N0</b>	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Coinvolgimento dei linfonodi pelvici
<b>N2</b>	Coinvolgimento dei linfonodi aortici, senza o in combinazione con metastasi nei linfonodi pelvici
<b>PARAMETRO M</b>	<b>Presenza di metastasi a distanza</b>
<b>Mx</b>	Metastasi a distanza non valutabile
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza (incluse le metastasi ai linfonodi inguinali, intra peritoneo, polmone, fegato e osso; sono escluse le metastasi ai linfonodi para-aortici, vagina, sierosa pelvica o annessi)

### 1.5.3 Stadiazione strumentale

Per determinare la corretta gestione chirurgica, è essenziale valutare le seguenti caratteristiche della neoplasia: il grado del tumore, la classificazione molecolare, l'invasione dello spazio linfo-vascolare (LSVI), l'istologia non-endometrioide, l'invasione miometriale profonda, l'invasione cervicale, il coinvolgimento dei linfonodi e la presenza di metastasi a distanza. Mentre le prime due caratteristiche possono essere studiate attraverso l'istologia, le rimanenti sono identificabili anche mediante trasversali tecniche di imaging come l'RM, la TVUS, la TC e la PET. (41) In particolare, si raccomanda la RM senza e con mezzo di contrasto, considerata attualmente la tecnica di imaging più accurata per la valutazione preoperatoria del CE, superando l'ecografia e la TC (con una precisione dall' 83% al 92% (42) ) per la stadiazione della suddetta patologia. L'RM consente infatti un'analisi dettagliata grazie all'eccellente informazione anatomica e alla risoluzione dei tessuti molli, l'assenza di esposizione a radiazioni e la possibilità di utilizzare diverse sequenze per valutare in modo quantitativo e qualitativo i tumori.(43)

Le immagini pesate in T2 sono fondamentali per valutare l'anatomia dell'utero, della cervice e della vagina, nonché per identificare il tumore primario; infatti, si osserva un forte contrasto tra i tessuti del tumore endometriale/miometriale e lo stroma

cervicale. Al contrario, nelle immagini pesate in T1 senza mezzo di contrasto endometrio, zona giunzionale e miometrio presentano un'intensità di segnale molto simile risultando pertanto difficilmente distinguibili).(42)

Nelle immagini pesate in T2 è possibile distinguere chiaramente i 3 strati del corpo uterino: l'endometrio, con un'intensità di segnale elevata che varia nel suo spessore da 1 a 7 mm durante il ciclo mestruale, la zona giunzionale, con un'intensità di segnale bassa (rappresenta il miometrio interno) ed il miometrio periferico, con un'intensità di segnale intermedia (lo spessore della zona giunzionale e del miometrio esterno va da 14 a 21 mm). Queste differenze di intensità di segnale sono dovute al diverso contenuto di acqua nei vari strati dell'utero).(42)

La valutazione della zona giunzionale è essenziale per evidenziare un eventuale infiltrazione da parte dell'CE. La sua integrità, infatti, esclude in modo affidabile un'infiltrazione miometriale, mentre la sua interruzione ne indica l'invasione.

Nelle donne in post-menopausa, l'endometrio e il miometrio si assottigliano e il segnale del miometrio appare più debole nelle immagini pesate in T2 rispetto alle donne in premenopausa, rendendo l'anatomia meno chiara. Questo è importante perché il carcinoma endometriale è più comune dopo la menopausa. (42)

Per quanto riguarda dunque i tumori endometriali di stadio I, il tumore può essere limitato all'endometrio (stadio IA) o estendersi nel miometrio fino e oltre il 50% (stadio IB). Nel caso di malattia di stadio IC, il tumore invade la zona di giunzione, la superficie esterna dell'endometrio o il legamento sacro-uterino, estendendosi oltre il 50% dello spessore del miometrio (generalmente dovrebbe essere presente una striscia di tessuto miometriale esterno intatto e sano).(44)

Nella malattia di stadio II il tumore si estende oltre il corpo dell'utero nel collo dell'utero. Nel dettaglio, nello stadio IIA si può osservare una dilatazione dell'orifizio uterino interno e del canale endocervicale con conservazione dello stroma fibrocervicale (l'ampliamento del canale endocervicale può essere causato da diverse condizioni, come un'estensione polipoide di un cancro endometriale, detriti o un polipo cervicale preesistente, che non devono essere interpretate come invasione cervicale. Scansioni con mezzo di contrasto, in particolare con immagini dinamiche, possono fornire ulteriori dettagli nella valutazione dell'ampliamento del canale endocervicale). Per lo stadio IIB, vi è invece una rottura dello stroma fibrocervicale, e l'invasione cervicale microscopica potrebbe non essere facilmente individuata).(44)

Nello stadio III il tumore si diffonde al di fuori dell'utero, senza però raggiungere la vera pelvi. Nei casi di malattia IIIA, il tumore invade la sierosa o gli annessi, le citologie peritoneali sono positive, il miometrio esterno mostra alterazioni irregolari o interruzioni e le ovaie possono essere coinvolte direttamente o come metastasi separate. Il coinvolgimento parametrico si manifesta con interruzioni della sierosa ed estensione nel grasso circostante. Nella malattia di stadio IIIB, il tumore si estende nella parte superiore della vagina con rilevazione di segmenti della parete vaginale a bassa intensità di segnale.(44) Nello stadio IIIC sono interessati anche i linfonodi; linfonodi >1 cm sono considerati patologici. Il ruolo della risonanza magnetica nella rilevazione dei linfonodi è dibattuto, nello studio di Manfredi et al., infatti, la sensibilità della risonanza magnetica per la rilevazione di metastasi linfonodali era del 50% (potenziabile con l'uso di contrasti specifici) mentre la specificità del 90%.(45) Secondo lo studio di Lin et al., l'impiego della DWI risulta vantaggioso nella valutazione dei linfonodi, poiché permette di ottenere una maggiore sensibilità (83% rispetto al 25% della risonanza magnetica convenzionale) mantenendo una specificità simile (99% rispetto al 98%).(43)

Il tumore in stadio IV si estende oltre la pelvi, invade la vescica o il retto. Nello stadio IVA si riscontra una perdita di segnale nella parete della vescica o del retto, rendendo difficile distinguere il tumore dall'invasione normale. Lo stadio IVB indica metastasi a distanza, con segni come ascite e depositi peritoneali nelle immagini con gadolinio T1-W sopprimendo il grasso.(44)

Mentre dunque la RM offre, come analizzato, un'ottima metodica di imaging nella stadiazione del CE, la TC è caratterizzata da una minore precisione diagnostica nell'analisi dell'utero per via delle sue prestazioni locali subottimali nell'analisi dei tessuti molli, ma è estremamente utile per individuare eventuali patologie extrauterine (e.g: studio di linfonodi e fegato attraverso una TC addominale). (15) In particolare, la TC ha mostrato una sensibilità del 83% ed una specificità del 42% nel rilevare l'invasione miometriale profonda (stadio IC), mentre ha presentato una sensibilità del 25% e una specificità del 70% nel rilevare l'invasione cervicale (stadio II).(44)

Per quanto riguarda invece la 3D-TVUS, essa offre numerosi vantaggi nella valutazione dell'infiltrazione miometriale, consentendo una navigazione virtuale con display multiplanari che producono immagini simili a quelle ottenute con la

RM e questo metodo è stato dimostrato essere meno influenzato dall'operatore rispetto alla 2D-TVUS. (31)

Uno studio condotto da Lindauer et al. ha dimostrato che la distanza senza tumore dalla sierosa uterina (TFD) (definita come la distanza dalla sierosa alla parte più profonda dell'invasione nel miometrio) è più accurata ed affidabile nel prevedere la ricorrenza della malattia, la sopravvivenza e i fattori chirurgici-patologici rispetto all'indice di profondità di invasione miometriale (DOI, definita come la distanza dalla giunzione endometriale-miometriale alla parte più profonda dell'invasione nel miometrio).(35) Sulla base di questo studio, Alcazar et al. ha ipotizzato che si potesse misurare in modo affidabile questa distanza utilizzando la 3D-TVUS ed eseguendo una navigazione virtuale in tutto l'utero per poter misurare la porzione priva di malattia tra la sierosa uterina e la porzione più profonda del miometrio.

Questo dovrebbe essere eseguito in tutti i piani ortogonali perché i tumori possono infiltrare qualsiasi regione del miometrio e, se l'utilizzo della 2D-TVUS è comune per valutare il piano sagittale, presenta delle difficoltà nel visualizzare il piano coronale dell'utero; al contrario la 3D-TVUS permette di fare ciò in modo più efficace e preciso.(31)

La visualizzazione coronale consente dunque di identificare con precisione l'invasione miometriale negli angoli uterini, mentre le tecniche 3D migliorano il contrasto tra i tessuti, facilitandone la delineazione(36). Inoltre, l'acquisizione e la conservazione di immagini tridimensionali per via transvaginale richiede solo pochi secondi, è relativamente semplice e permette di condurre analisi offline, eventualmente da parte di esperti, riducendo le possibili discrepanze dovute alla soggettività nell'analisi dell'endometrio. (36)

## 1.6 MANAGEMENT: CHIRURGIA E TERAPIA ADIUVANTE

### 1.6.1 Intervento chirurgico

L'intervento chirurgico proposto varia a seconda dello stadio della neoplasia e delle condizioni generali del paziente stesso, mirando ad un approccio personalizzato al fine di ottenere i migliori risultati possibili.

Per il CE di stadio I il trattamento chirurgico standard prevede l'isterectomia classe A (un'isterectomia extra-fasciale, associata a rimozione completa del collo dell'utero, obiettivo principale, senza liberare gli ureteri dai loro letti. I legamenti uterosacrali e vescico-uterini non vengono sezionati lontano dall'utero e la resezione vaginale è minima, di solito inferiore a 10 mm, senza rimuovere la parte vaginale del para-cervice (46)), l'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia.(15)

Dalle evidenze raccolte, emerge che l'approccio laparoscopico per il trattamento dello stadio I risulta favorito rispetto a quello laparotomico in termini di minor perdita ematica durante l'intervento, minor uso di analgesici, e minore durata del ricovero. Inoltre, a lungo termine, la qualità di vita sembra essere superiore per le pazienti trattate con l'isterectomia laparoscopica rispetto a quella addominale. Pur mantenendo una sopravvivenza globale comparabile, la chirurgia mininvasiva è associata ad una minore incidenza di eventi avversi post-operatori significativi. Pertanto, si può concludere che i benefici dell'approccio laparoscopico superano i rischi nella gestione chirurgica del CE.(15)

In giovani donne selezionate, che non hanno ancora soddisfatto il loro desiderio di maternità e con tumori endometriali di basso grado (di stadio IA) con recettori progestinici presenti e senza coinvolgimento metastatico, il mantenimento dell'utero è un'opzione attuabile. È importante una valutazione accurata da parte di un medico esperto per confermare l'assenza di invasione miometriale ed il trattamento di scelta consiste nell'uso di progestinici, eventualmente associati all'isteroscopia con monitoraggio a lungo termine (47); l'intervento isteroscopico conservativo prima della terapia ormonale potrebbe migliorare il tasso di recidiva quando i margini di resezione sono liberi, sebbene siano necessari ulteriori studi. (47) I candidati devono essere accuratamente scelti e informati sui rischi oncologici legati alla deviazione dalla cura standard. Inoltre, la consulenza precoce sulla riproduzione e sulla genetica dovrebbe essere considerata obbligatoria.(48) Va sottolineato che il trattamento conservativo è temporaneo e mirato all'ottenimento

della gravidanza, quest'ultima va incoraggiata una volta ottenuta una risposta tumorale completa e, qualora la malattia progredisce o non si ottenesse una risposta completa entro 12 mesi dalla gravidanza, è consigliato il trattamento chirurgico standard. Diversi studi dimostrano che la conservazione delle gonadi non influisce sulla sopravvivenza rispetto all'asportazione bilaterale (a meno che non si parli di istotipi particolari quali il sieroso o di pazienti con familiarità per cancro all'utero o all'ovaio). (15)

Per quanto riguarda le pazienti con CE in stadio II l'approccio chirurgico prevede un'isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale. Per quanto riguarda la linfadenectomia, devono essere prese in considerazione le stesse considerazioni applicate allo stadio I.(15)

In presenza di un tumore di grado III-IV è opportuno procedere con una terapia multimodale nel trattamento del cancro, che solitamente inizia con un intervento chirurgico citoreducente radicale. Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato che una citoreduzione ottimale porta a risultati migliori in termini di sopravvivenza senza progressione e sopravvivenza complessiva. Tuttavia, non tutti i pazienti sono candidati alla citoreduzione ottimale a causa delle loro condizioni generali o dell'estensione tumorale. (15) Nei pazienti con malattia non operabile, l'approccio chirurgico ha dunque principalmente un ruolo palliativo, poiché il trattamento di scelta è la chemioterapia sistemica (Carboplatino e Paclitaxel), in alcuni casi la radioterapia primaria può essere preferibile, specialmente nel trattamento della malattia vaginale metastatica al fine di preservare la funzione vaginale.(39) (15)

### **1.6.2 Trattamento adiuvante**

I fattori di rischio clinico-patologici tradizionali, come l'età, il tipo e il grado istopatologici, nonché l'invasione miometriale e l'invasione linfovaskolare (LVSI), sono cruciali nella valutazione della prognosi.(15) Studi più recenti hanno dimostrato che la presenza di una marcata LVSI è associata a un aumento significativo del rischio di recidiva e mortalità. (49)

Posto che i quattro sottogruppi molecolari identificati dal TCGA presentano differenze prognostiche significative, studi successivi hanno dimostrato che è possibile identificare sottogruppi equivalenti utilizzando marcatori surrogati in tessuti paraffinati, senza la necessità di un sequenziamento esteso. Questa alternativa si basa su un piccolo numero di marcatori immunohistochimici ben

consolidati in combinazione con il sequenziamento mirato. L'integrazione di questa classificazione molecolare con i dati clinico-patologici ha portato a un sistema aggiornato di classificazione del rischio di recidiva per le donne con EC in fase I-IVA e senza malattia residua macroscopica dopo l'intervento chirurgico (Tabella VI).(15)

Tabella VI, classe di rischio di recidiva.(15)

<b>CLASSE DI RISCHIO</b>	
<b>Basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio IA (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assenti o focali</li> <li>- Stadio I/II POLEmut</li> </ul>
<b>Intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio IA G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale</li> <li>- Stadio IA non endometrioidi (sieroso, a cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o tumori p53abn senza invasione miometriale e nessuna o focale LVSI</li> <li>- Stadio IB (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale</li> <li>- Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale</li> </ul>
<b>Intermedio/Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio I endometrioidi (MMRd e NSMP) di qualsiasi grado e qualsiasi profondità di infiltrazione con LVSI sostanziale</li> <li>- Stadio IB G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) indipendentemente da LVSI</li> <li>- Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) con LVSI sostanziale</li> <li>- Stadio II Grado 2-3 endometrioidi (MMRd e NSMP)</li> </ul>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tutte gli stadi e tutte le istologie con p53abn e invasione miometriale</li> <li>- Tutte gli stadi di carcinoma sieroso o indifferenziato compreso il carcinosarcoma con invasione miometriale</li> <li>- Tutti gli stadi III e IVA senza tumore residuo, indipendentemente dall'istologia e indipendentemente dal sottotipo molecolare</li> </ul>

Non vi sono indicazioni ad un trattamento adiuvante in presenza di un CE a basso rischio (50), poiché la maggior parte dei casi (circa il 70%) presenta una recidiva limitata esclusivamente alla vagina, con una sopravvivenza a cinque anni compresa tra il 50% e il 70%. Studi hanno dimostrato che la presenza di una mutazione del gene POLE è associata a una prognosi favorevole; quindi, anche pazienti con tumori

allo stadio I-II e POLE mutato sono considerati a basso rischio e non necessitano di ulteriore trattamento aggiuntivo.(15)

Per quanto riguarda i pazienti a rischio intermedio, vari studi hanno dimostrato che la radioterapia pelvica e la brachiterapia sono efficaci nel ridurre il rischio di recidiva loco-regionale (localizzata principalmente a livello della cupola vaginale). I dati di sopravvivenza tra la brachiterapia vaginale (VBT) e la radioterapia a fasci esterni (EBRT) hanno mostrato tassi simili di controllo vaginale, recidiva pelvica isolata, metastasi a distanza e sopravvivenza complessiva (15). Inoltre, anche se l'omissione della brachiterapia vaginale può aumentare il rischio di recidiva loco-regionale, la sopravvivenza complessiva non risulta influenzata grazie all'efficace trattamento delle eventuali recidive (51).

Nel caso dei pazienti con rischio intermedio/alto, questi presentano un rischio di recidiva maggiore rispetto agli altri e pertanto, in questo contesto, la radioterapia a fasci esterni (EBRT) è il trattamento consigliato.

I risultati a lungo termine del trial clinico PORTEC 2 hanno confermato che la presenza di un coinvolgimento vascolare significativo (LVSI) è strettamente associata a un rischio più elevato di recidiva. Tra i pazienti con questo fattore di rischio sfavorevole, l'EBRT ha dimostrato di garantire un migliore controllo della malattia rispetto alla VBT.(15)(50) Inoltre, si è dimostrato che l'associazione di brachiterapia del terzo superiore della vagina (vaginal cuff brachytherapy, VCB) e tre cicli di chemioterapia a base di Carboplatino e Paclitaxel non è superiore alla radioterapia ma, anzi, è associata a una tossicità acuta più frequente e grave.(52)

Per quanto riguarda invece la categoria ad alto rischio, ovvero pazienti con tumore in stadio III-IVA senza malattia residua, stadio I-IVA p53abn o carcinomi non-endometrioidi senza malattia residua con invasione miometriale (39), lo studio NSGO/EORTC ha dimostrato che l'aggiunta sequenziale di chemioterapia alla radioterapia ha portato a una riduzione del rischio del 36% di recidiva o morte e del 49% di morte per tumore dell'endometrio.(53)

Nello studio Gogh-258, 813 donne con CE allo stadio III-IV sono state assegnate casualmente a ricevere chemio-radioterapia o sei cicli di Carboplatino e Paclitaxel e, sebbene non siano state rilevate differenze significative nella sopravvivenza complessiva o nella sopravvivenza libera da recidive tra le pazienti trattate con chemioterapia sola e quelle trattate con chemioterapia in combinazione con radioterapia, è stato osservato che le pazienti trattate solo con chemioterapia

presentavano un rischio maggiore di recidive vaginali e pelviche o para-aortiche rispetto a coloro che hanno ricevuto anche radioterapia. (54)

Un altro recente studio multicentrico retrospettivo, condotto da Angeles Alvarez Secord et al. su 265 pazienti affetti da malattia di stadio IIC e trattati con chemioterapia, radioterapia o entrambi, ha evidenziato risultati simili: è emerso infatti che i pazienti sottoposti solo a chemioterapia presentavano un rischio significativamente maggiore di sviluppare recidive vaginali (35%) rispetto a coloro trattati con radioterapia (18%) o chemio-radioterapia (5%). Inoltre, presentavano un rischio doppio di recidive pelviche isolate rispetto ai pazienti trattati con radioterapia (18% vs 9% vs 7%). Questi dati confermano l'importanza della combinazione di radioterapia e chemioterapia per garantire un migliore controllo delle recidive vaginali e pelviche e migliorare la sopravvivenza dei pazienti. (55)

Inoltre, è stato osservato che l'utilizzo della radioterapia a intensità modulata (IMRT) può ridurre la tossicità acuta gastrointestinale e genitourinaria rispetto alla radioterapia standard, consentendo ai pazienti di sperimentare una migliore qualità di vita durante il trattamento stesso (56).

In conclusione, la combinazione di radioterapia e chemioterapia è raccomandata per le pazienti ad alto rischio, mentre la sola radioterapia può essere considerata in casi di comorbidità maggiori o controindicazioni alla chemioterapia. (15)

### **1.6.3 Trattamento della recidiva e della malattia metastatica**

I pazienti con recidiva di CE rappresentano una categoria molto variegata, che va da soggetti con una recidiva vaginale isolata curabile con radioterapia, ad una malattia metastatica trattata con intento palliativo. Secondo il trial PORTEC 1, nel caso di recidiva vaginale isolata e senza precedente trattamento radiante, la EBRT e/o brachiterapia può portare ad una remissione completa nel 89% dei casi e ad un tasso di sopravvivenza del 65% a cinque anni.(57)

Invece, i pazienti con metastasi a distanza isolate, come ad esempio una recidiva sui linfonodi para-aortici, sembrano trarre beneficio dalla resezione chirurgica, con un prolungato periodo senza ulteriori progressioni della malattia.(15)

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, le pazienti presentano metastasi multifocali o a distanza; quindi, la chemioterapia o l'ormonoterapia sistemica sono le uniche opzioni terapeutiche disponibili. Attualmente, le pazienti in ricaduta che non hanno precedentemente ricevuto un trattamento chemioterapico sistemico vengono

sottoposte ad un regime di Carboplatino e Paclitaxel, considerato il trattamento standard per il carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico.(15)

Lo studio clinico di fase III DUO-E ha dimostrato che l'integrazione dell'immunoterapia alla chemioterapia di prima linea porta a benefici clinici significativi, in quanto è stato dimostrato che il trattamento con Durvalumab in combinazione con Carboplatino e Paclitaxel seguito da Durvalumab in mantenimento con o senza Olaparib porta ad una significativa riduzione del rischio di progressione della malattia o morte rispetto alla chemioterapia da sola nei pazienti con tumore all'endometrio avanzato appena diagnosticato o ricorrente.(58)

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Il nostro scopo è valutare se l'ecografia transvaginale con integrazione volumetrica e studio tridimensionale possa essere utilizzata in modo appropriato per la stadiazione preoperatoria del CE, confrontando le prestazioni di questa tecnica con la RM, attualmente raccomandata dalle Linee guida internazionali.

### **Obiettivo primario**

- Ricavare l'agreement tra l'infiltrazione miometriale e cervicale ricavate con 3D-TVUS e RM e l'effettiva infiltrazione miometriale istologica, calcolare l'accuratezza diagnostica espressa come sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) della 3D-TVUS nel valutare il grado di infiltrazione del miometrio e della cervice uterina in pazienti con CE.

### **Obiettivo secondario**

- Valutare l'efficacia diagnostica della 3D-TVUS nella determinazione del grado di invasione del miometrio e della cervice uterina da parte del CE, confrontando la sua accuratezza con quella della RM.
- Fornire dati a supporto del potenziale contributo della 3D-TVUS nel processo di valutazione preoperatoria delle pazienti affette da CE affinché possa affermarsi come una tecnica diagnostica di prima scelta.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **Disegno e luogo dello studio**

Lo studio si figura come osservazionale prospettico di coorte ed i dati che lo costituiscono sono stati raccolti presso l'ambulatorio di Ginecologia Oncologica e di Ecografia ginecologica di II livello della Clinica Ginecologica ed Ostetrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedale - Università di Padova. Le pazienti considerate sono state trattate in un periodo di tempo compreso tra gennaio 2023 e aprile 2024.

#### **Caratteristiche del campione**

Il nostro studio ha coinvolto donne con diagnosi di CE ottenuta tramite tecniche diagnostiche strumentali e confermata tramite isteroscopia con prelevamento biptico, trattate chirurgicamente secondo la più recenti Linee Guida.

I dati clinici sono stati estratti dalle cartelle cliniche digitali delle pazienti, previa autorizzazione delle stesse all'utilizzo dei dati personali per scopi scientifici.

I criteri di inclusione scelti sono:

- risultato istopatologico di CE disponibile;
- pazienti sottoposti a TVUS con ricostruzione volumetrica tridimensionale ed a risonanza magnetica nucleare pre-intervento chirurgico;
- pazienti sottoposti a intervento chirurgico presso il nostro centro e follow-up clinico presso l'ambulatorio di Ginecologia Oncologica della Clinica Ginecologica ed Ostetrica o presso altre strutture previa autorizzazione all'uso dei dati relativi.

I criteri di esclusione, invece, sono:

- Interruzione del percorso diagnostico presso la Clinica Ginecologica ed Ostetrica di Padova.
- Mancata effettuazione della 3D-TVUS associata alla RM.
- Rifiuto all'esecuzione dell'intervento chirurgico.
- Trasferimento delle cure o del follow up presso altre strutture.

#### **Raccolta dati**

Per ogni paziente sono stati raccolti dalla cartella clinica elettronica i seguenti dati pre-chirurgici:

- Dati clinici: data di nascita, peso, altezza, BMI, parità, menopausa, età al momento dell'intervento;
- Dati istologici ottenuti dalla biopsia diagnostica, attraverso isteroscopia operativa: istotipo e grado. La diagnosi istologica del pezzo bioptico è stata eseguita da parte dell'U.O.C di Anatomia e Istologia Patologica dell'Azienda Ospedale - Università di Padova;
- Dati radiologici ricavati dalla 3D-TVUS e dalla RM della pelvi con mezzo di contrasto: stadiazione radiologica, infiltrazione del miometrio, infiltrazione della cervice, infiltrazione della vagina e linfonodi patologici. Le indagini radiologiche sono state eseguite presso l'U.O.C Radiologica dell'Azienda Ospedale - Università di Padova.

Successivamente all'intervento chirurgico, sono stati raccolti dati relativi a ciascuna paziente dalla cartella clinica elettronica per l'analisi e la valutazione dei risultati:

- Dati operatori: data dell'intervento.
- Dati istologici ottenuti attraverso studio anatomopatologico sul pezzo operatorio: istotipo e grado, stadiazione chirurgica, infiltrazione del miometrio, della cervice, della vagina e infiltrazione linfonodale.

### **Management e trattamento**

Nell'ambito della Clinica Ginecologica ed Ostetrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, le pazienti sono state sottoposte a valutazione tramite 3D-TVUS (associata a 2D-TVUS) e RM.

Le due tecniche diagnostiche sono state eseguite in maniera cieca, senza che gli operatori avessero accesso ai risultati degli altri esami radiologici. Successivamente, i referti sono stati discussi in MDT da un team multidisciplinare composto da oncologi, radiologi, anatomopatologi e ginecologi oncologi, che settimanalmente valuta i casi di neoplasie ginecologiche. Questo approccio permette una valutazione completa e approfondita di ciascuna paziente, basata su dati radiologici e istologici.

Le decisioni terapeutiche, conformi alle linee guida internazionali ESGO-ESTRO-ESP ed associate una stadiazione accurata secondo la classificazione FIGO, garantiscono quindi un trattamento personalizzato e di alta qualità per le pazienti affette da neoplasie ginecologiche.

**Analisi statistica**

Acquisiti i dati, è stata condotta un'analisi sull'accuratezza della 3D-TVUS nella valutazione dell'infiltrazione del miometrio e della cervice uterina da parte del CE attraverso il confronto tra i dati radiologici preoperatori e quelli istologici postoperatori. In seguito, è stata condotta una comparazione dell'accuratezza diagnostica della 3D-TVUS con quella della RM pelvica con mezzo di contrasto.

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il software MedCalc<sup>®</sup> versione 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

I dati sono stati espressi, per le variabili categoriche, come frequenza e percentuale mentre come mediana  $\pm$  range interquartile (IQR) per le variabili numeriche continue. L'accuratezza è stata espressa come SE, SP, VPP e VPN, con relativi intervalli di confidenza al 95% (CI).

## 4. RISULTATI

Lo studio ha coinvolto 49 pazienti, tutte con diagnosi istologica di CE confermata tramite biopsia isteroscopica e successivamente sottoposte ad intervento chirurgico nel periodo compreso tra gennaio 2023 e aprile 2024.

Il Body Mass Index (BMI) mediano delle pazienti è stato di 28,00 (IQR 26,00 – 34,75). L'altezza mediana pari a 163 cm (IQR 158,75 - 166,25) e la mediana del peso 73,00 kg (IQR 62,75 - 88,25). L'età mediana delle pazienti al momento dell'intervento è stata di 63 anni (IQR 55,00 - 73,75).

Il 69,40% (34 pazienti su 49) delle pazienti ha avuto almeno un figlio, mentre il 30,60% (15 su 49) è risultata nullipara. Il 16,30% delle pazienti (8 su 49) non sono ancora in menopausa, mentre il 69,40% (41 su 49) lo è al momento della diagnosi. Il 98,00% dei pazienti ha ricevuto un intervento laparoscopico (48 su 49). Tra questi, il 75,50% (37 su 49) ha subito un'isterectomia con annessiectomia bilaterale e asportazione del linfonodo sentinella.

In Tabella VII sono riportate le variabili continue relative ai pazienti e le variabili categoriche relative ai dati istologici ricavati dalla biopsia diagnostica, ottenuta attraverso un'isteroscopia operativa.

Tabella VII, dati istologici ricavati dalla biopsia diagnostica isteroscopica e variabili categoriche.

VARIABILE	MEDIANA	RANGE INTERQUARTILE (IQR)
Età	63	55,00 - 73,75
Altezza	163	158,75 - 166,25
Peso	73	62,75 - 88,25
BMI	28	26,00 – 34,75
VARIABILE	FREQUENZA	PERCENTUALE
<b>Istotipo</b>		
Endometriode	45	91,8%
Non endometriode	4	8,2%
<b>Grado</b>		
Basso (G1/G2)	39	79,6%
Alto (G3)	10	20,4%

I dati radiologici, raccolti durante la fase pre-chirurgica, ed i dati istologici, ricavati dall'analisi del pezzo operatorio, sono presentati nelle Tabelle VIII a, VIII b e VIII c.

Tabella VIII a, b e c. Dati radiologici (RM e 3D-TVUS) ed istologici circa l'invasione del miometrio, della cervice e della vagina.

<b>VIII A</b>	<b>VARIABILE</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
	<b><u>Infiltrazione del miometrio</u></b>		
<b><u>RM</u></b>	Assente	25	51,0%
	Presente	24	49,0%
<b><u>3D-TVUS</u></b>	Assente	25	51,0%
	Presente	24	49,0%
<b><u>ISTOLOGICO</u></b>	Assente	25	51,0%
	Presente	24	49,0%
<b>VIII B</b>	<b>VARIABILE</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
	<b><u>Infiltrazione della cervice</u></b>		
<b><u>RM</u></b>	Assente	47	95,9%
	Presente	2	4,1%
<b><u>3D-TVUS</u></b>	Assente	45	91,8%
	Presente	4	8,2%
<b><u>ISTOLOGICO</u></b>	Assente	40	81,6%
	Presente	9	18,4%
<b>VIII C</b>	<b>VARIABILE</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
	<b><u>Infiltrazione della vagina</u></b>		
<b><u>RM</u></b>	Assente	48	98,0%
	Presente	1	2,0%
<b><u>3D-TVUS</u></b>	Assente	49	100,0%
	Presente	0	0%
<b><u>ISTOLOGICO</u></b>	Assente	49	100,0%
	Presente	0	0%

Sono state dunque calcolate le frequenze relative ai diversi stadi tumorali ricavati attraverso la stadiazione strumentale (con RM e 3D-TVUS, considerando solamente fino allo stadio IIIB, ovvero stadi senza infiltrazione linfonodale) e l'analisi del pezzo operatorio secondo la stadiazione FIGO 2009. (Tabella IX a, IX b e IX c)

Tabella IX a e b, stadiazione strumentale, RM e 3D-TVUS.

<b>TABELLA IX a: RM</b>		
<b>STADIO</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
<b>1 (IA)</b>	26	53,1%
<b>2 (IB)</b>	21	42,9%
<b>3 (II)</b>	1	2,0%
<b>5 (IIIB)</b>	1	2,0%
<b>TOTALE</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>
<b>TABELLA IX b: 3D-TVUS</b>		
<b>STADIO</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
<b>1 (IA)</b>	25	51,0%
<b>2 (IB)</b>	20	40,8%
<b>3 (II)</b>	4	8,2%
<b>TOTALE</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

Tabella IX c, stadiazione chirurgica FIGO 2009.

<b>STADIO</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>PERCENTUALE</b>
<b>1 (IA)</b>	26	53,1%
<b>2 (IB)</b>	9	18,4%
<b>3 (II)</b>	8	16,3%
<b>4 (IIIA)</b>	1	2,0%
<b>5 (IIIB)</b>	1	2,0%
<b>6 (IIIC)</b>	3	6,1%
<b>7 (IV)</b>	1	2,0%
<b>TOTALE</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

È stata quindi valutata la concordanza tra la stadiazione radiologica, effettuata attraverso la RM e la 3D-TVUS, e la stadiazione chirurgica secondo la classificazione FIGO 2009. (Tabelle X a e X b).

Analizzando i dati ottenuti attraverso la stadiazione radiologica, effettuata con la RM, e la stadiazione chirurgica è risultato un Kappa di Cohen di 0,43 (95% IC), mentre dai dati ottenuti attraverso la stadiazione strumentale con la 3D-TVUS, e la stadiazione chirurgica si è ottenuto un Kappa di Cohen di 0,51 (95% IC).

Entrambi i coefficienti rientrano nella fascia di concordanza moderata ( $0,41 \leq K \leq 0,60$ ), risultando tuttavia evidente che la concordanza ottenuta con la 3D – TVUS sia superiore a quella con la RM.

Tabella X a e X b, concordanza tra la RM e la stadiazione chirurgica e tra la 3D-TVUS e la stadiazione chirurgica.

X a STAGING FIGO 2008	RADIOLOGICAL STAGING RMN			
	1 (IA)	2 (IB)	3 (II)	
1 (IA)	20 (46,5%)	6 (14,0%)	0	26 (60,5%)
2 (IB)	2 (4,7%)	7 (16,3%)	0	9 (20,9%)
3 (II)	2 (4,7%)	5 (11,6%)	1 (2,3%)	8 (18,6%)
	24 (55,8%)	18 (41,9%)	1 (2,3%)	43

X b STAGING FIGO 2008	RADIOLOGICAL STAGING 3D - TVUS			
	1 (IA)	2 (IB)	3 (II)	
1 (IA)	20 (46,5%)	6 (14,0%)	0	26 (60,5%)
2 (IB)	2 (4,7%)	7 (16,3%)	0	9 (20,9%)
3 (II)	1 (2,3%)	5 (11,6%)	2 (4,7%)	8 (18,6%)
	23 (53,5%)	18 (41,9%)	2 (4,7%)	43

Successivamente, per entrambe le tecniche (RM e 3D-TVUS), è stata valutata la concordanza tra i risultati relativi all'invasione miometriale e cervicale ottenuti con queste metodiche e quelli derivati dall'analisi istologica dei campioni operatori. (Tabelle XI a e XI b, XI c e XI d).

Osservando i dati in tabella XI a e XI b, si evidenzia come il Kappa di Cohen ricavato dall'analisi della concordanza tra l'invasione miometriale vista con l'RM e l'effettiva invasione istologica sia di 0,43 (95% IC), pari a quello ottenuto con la 3D-TVUS. Entrambi i Kappa di Cohen, dunque, si collocano nella fascia di "concordanza moderata" ( $0,41 \leq K \leq 0,60$ ). (Tabelle XI a e XI b).

Nel dettaglio, in 18 su 25 casi, l'assenza di infiltrazione rilevata sia dalla RM che dalla 3D-TVUS è stata confermata dall'esame istologico. Tuttavia, in 7 casi,

l'istologico ha contraddetto l'imaging rilevando l'invasione. Al contrario, in 7 su 24 casi, l'invasione evidenziata radiologicamente non è stata confermata dall'istologico, mentre in 17 casi, l'istologico ha concordato con l'imaging riguardo alla presenza di infiltrazione.

Tablelle XI a e XI b, concordanza per l'invasione miometriale tra RM ed istologico e tra 3D - TVUS ed istologico.

XI a	RM INFILTRAZIONE MIOMETRIO		
ISTOLOGICO INVASIONE MIOMETRIALE	0 (Assente)	1 (Presente)	
0 (Assente)	18 (36,7%)	7 (14,3%)	25 (51,0%)
1 (Presente)	7 (14,3%)	17 (34,7%)	24 (49,0%)
	25 (51,0%)	24 (49,0%)	<b>49</b>

XI b	3D - TVUS INFILTRAZIONE MIOMETRIALE		
ISTOLOGICO INVASIONE MIOMETRIALE	0 (Assente)	1 (Presente)	
0 (Assente)	18 (36,7%)	7 (14,3%)	25 (51,0%)
1 (Presente)	7 (14,3%)	17 (34,7%)	24 (49,0%)
	25 (51,0%)	24 (49,0%)	<b>49</b>

Analizzando i dati in tabella XI c e XI d, relativi all'infiltrazione della cervice, si evidenzia come il Kappa di Cohen ricavato dall'analisi della concordanza tra l'invasione cervicale vista con l'RM e l'effettiva invasione istologica sia pari a 0,32 (95% IC), posizionandosi nell'area di "concordanza discreta" ( $0,21 \leq K \leq 0,40$ ).

Per quanto riguarda invece la concordanza ricavata con la 3D-TVUS il Kappa di Cohen risulta di 0,57 (95% IC), collocandosi nella fascia di concordanza moderata ( $0,41 \leq K \leq 0,60$ ) ed emergendo come nettamente superiore rispetto a quello ottenuto con la RM. (Tablelle XI c e XI d).

Nel dettaglio, in 47 pazienti, la RM ha concordato con l'istologico nell'escludere l'invasione cervicale in 40 casi, sbagliando in 7 pazienti. La 3D-TVUS ha invece giudicato assente l'infiltrazione in 40 pazienti, sbagliandosi in 5 casi.

Tabelle XI c e XI d, concordanza per l'invasione cervicale tra RM ed istologico e tra 3D - TVUS ed istologico.

XI c		RM INFILTRAZIONE CERVICE		
ISTOLOGICO INVASIONE CERVICE	0 (Assente)	1 (Presente)		
0 (Assente)	40 (81,6%)	0	40	(81,6%)
1 (Presente)	7 (14,3%)	2 (4,1%)	9	(18,4%)
	47 (95,9%)	2 (4,1%)	49	

XI d		3D - TVUS INFILTRAZIONE CERVICE		
ISTOLOGICO INVASIONE CERVICE	0 (Assente)	1 (Presente)		
0 (Assente)	40 (81,6%)	0	40	(81,6%)
1 (Presente)	5 (10,2%)	4 (8,2%)	9	(18,4%)
	45 (91,8%)	4 (8,2%)	49	

È stata quindi valutata l'efficacia della RM e della 3D-TVUS nel determinare il grado di infiltrazione del miometrio e della cervice uterina da parte del CE, confrontando i dati radiologici preoperatori con quelli istologici ottenuti dal campione operatorio (Tabelle XII a, XII b, XII c, XII d).

Tabella XII a e b, dati relativi all'infiltrazione del miometrio, valutata attraverso RM e 3D-TVUS.

TABELLA XII a: RM		
VARIABILE	VALORE	95% IC
Sensibilità	70,83%	48,90% - 87,40%
Specificità	72,00%	50,60% - 87,90%
Valore predittivo positivo	70,90%	55,20% - 82,70%
Valore predittivo negativo	72,00%	56,80% - 83,40%

<b>TABELLA XII b: 3D-TVUS</b>		
<b>VARIABILE</b>	<b>VALORE</b>	<b>95% IC</b>
Sensibilità	70,83%	48,90% - 87,40%
Specificità	72,00%	50,60% - 87,90%
Valore predittivo positivo	70,90%	55,20 - 82,70%
Valore predittivo negativo	72,00%	56,80% - 83,40%

Tabella XII c e d, dati relativi all'infiltrazione della cervice, valutata attraverso RM e 3D-TVUS.

<b>TABELLA XII c: RM</b>		
<b>VARIABILE</b>	<b>VALORE</b>	<b>95% IC</b>
Sensibilità	22,22%	2,80% - 60,00%
Specificità	100,00%	91,20% - 100,00%
Valore predittivo positivo	100,00%	
Valore predittivo negativo	85,40%	80,5 %- 89,30%

<b>TABELLA XII d: 3D-TVUS</b>		
<b>VARIABILE</b>	<b>VALORE</b>	<b>95% IC</b>
Sensibilità	44,44%	13,70% - 78,80%
Specificità	100,00%	91,20% - 100,00%
Valore predittivo positivo	100,00%	
Valore predittivo negativo	89,10%	82,10% - 93,60%

Infine, dai dati costituenti il nostro oggetto di studio, è stato osservato come la tomografia computerizzata sia stata in grado di rilevare in 8 pazienti la presenza di infiltrazione linfonodale, di cui solamente in 1 caso tali metastasi linfonodali sono state evidenziate anche con la 3D-TVUS e la RM.

## 5. DISCUSSIONE

### *Razionale*

Attualmente le principali tecniche di imaging raccomandate nelle Linee Guida sono la 2D-TVUS e la RM per la valutazione dell'invasione miometriale, dell'invasione cervicale e dei piani di clivaggio chirurgico tra vescica e utero negli stadi avanzati, e TC addominale totale per la valutazione del coinvolgimento linfonodale.

### *Sintesi dei risultati e confronto con la letteratura:*

Una tecnica emergente è la 3D-TVUS che, sebbene ad oggi principalmente impiegata per l'analisi delle anomalie uterine, potrebbe offrire dei vantaggi rispetto alla RM nella valutazione dell'invasione miometriale in soggetti con CE.

Il nostro studio, che ha incluso 49 pazienti (45 con carcinoma endometrioidale e 4 con carcinoma non endometrioidale), oltre alla SE e SP relative a 3D-TVUS e RM, ha indagato anche il grado di concordanza tra la stadiazione strumentale ottenuta sia con la RM che con la 3D-TVUS e la stadiazione istologica secondo la classificazione FIGO 2009.

Dai nostri dati è emerso un Kappa di Cohen pari a 0,43 per la RM e 0,51 per la 3D-TVUS. Basandosi su questa analisi, sebbene entrambi i coefficienti appartengano a un'area di concordanza moderata ( $0,41 \leq K \leq 0,60$ ), si osserva come il Kappa di Cohen relativo alla 3D-TVUS sia superiore a quello della RM. Ciò indica che, nonostante un buon livello di coerenza, persistono alcune discrepanze diagnostiche e pertanto, pur riconoscendo la superiorità complessiva della 3D-TVUS, è opportuno sottolineare che vi è ancora un margine di miglioramento per raggiungere una concordanza più elevata ed uniforme tra le metodologie.

Nel dettaglio, l'analisi della concordanza tra l'invasione miometriale e cervicale, rilevata con metodiche radiologiche (RM e 3D-TVUS), e quella istologica ha rivelato che, per l'invasione miometriale, la concordanza ottenuta con la RM è uguale a quella ottenuta con la 3D-TVUS, con un valore di 0,43 corrispondente ad una "concordanza moderata". Al contrario, nello studio dell'invasione cervicale la 3D-TVUS è nettamente superiore alla RM; la prima, infatti, risulta caratterizzata da un Kappa di Cohen di 0,57, collocandosi dunque nell'area di "concordanza moderata" ( $0,41 \leq K \leq 0,60$ ) come nel caso dell'invasione miometriale, mentre attraverso la RM si è ottenuta una concordanza pari a 0,32, quasi la metà rispetto alla 3D-TVUS, collocandosi nell'area di "concordanza discreta" ( $0,21 \leq K \leq 0,40$ ).

Per quanto riguarda invece i valori di SE, SP, VPP e VPN diagnostica ricavati dal nostro studio, la 3D-TVUS risulta pari alla RM nel valutare l'invasione del miometrio da parte del CE, entrambe con valori di SE del 70,83%, SP del 72,00%, VPP pari a 70,90% e VPN di 72,00%.

Per la SP relativa all'invasione cervicale è invece emerso un valore di 100% per entrambe le metodiche. Questi dati risultano coerenti con la letteratura, dove si evidenzia come grazie alla elevata SP (> 100%) queste tecniche siano ottimali più per escludere la presenza di CE a livello cervicale (41) piuttosto che per porne diagnosi. Ciò è supportato ulteriormente dall'alto VPN, superiore nella 3D-TVUS che nella RM (89,10% vs 85,40%), che suggerisce a sua volta come un soggetto con un risultato negativo al test sia verosimilmente libero dalla patologia.

Diversi studi presenti in letteratura, simili al nostro, si sono concentrati sull'efficacia della 3D-TVUS nella stadiazione pre-chirurgica del CE, confrontandola con altre modalità di imaging come la 2D-TVUS, la RM e la TC.

Basandosi su un certo numero di ricerche presenti in letteratura, J.L. Alcazár, B. Gáston et al. hanno eseguito una meta-analisi dalla quale è emerso che la RM ha mostrato una SE più elevata per la valutazione dell'invasione miometriale e cervicale, con un tasso che varia dal 76% all'89%, mentre la 2D-TVUS si associa ad un tasso di SE leggermente inferiore, compreso tra il 67% e l'82%.(59)

Globalmente la RM ha presentato una SE migliore rispetto alla 2D-TVUS nel rilevare l'invasione miometriale profonda in donne con CE, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. Considerando il costo, l'invasività, la minore compliance della RM ed i risultati della suddetta metanalisi, J.L. Alcazár, B. Gáston et al. hanno concluso che la TVUS potesse fungere da prima tecnica di imaging per valutare l'invasione miometriale, specialmente in casi a basso rischio.(59)

Secondo la metanalisi condotta da T. Costas, R. Belda et al., la cui principale limitazione era il basso numero di studi coinvolti, la performance diagnostica della 3D-TVUS nel rilevare l'invasione miometriale profonda in donne con CE è caratterizzata da una SE dell'84% e una SP dell'81%. (60)

Confrontando questi dati con quelli ricavati dalla metanalisi di Alcazár et al., per i quali la 2D-TVUS presenta una SE del 78% e una SP dell'81%, la 3D-TVUS si mostra superiore rispetto alla tecnica 2D. Inoltre, considerando la SE della RM, che

da studi diversi varia tra l'81% e il 90%, si evidenzia che, nella presente metanalisi, la 3D-TVUS ha dimostrato una performance diagnostica simile alla RM.(60)

Simili risultati sono stati ottenuti in un'ulteriore metanalisi eseguita dai ricercatori della Clinica Ginecologica di Padova, da cui è emerso come la 3D-TVUS avesse una buona accuratezza diagnostica nella valutazione dell'invasione miometriale in pazienti con CE, dimostrandosi comparabile alla RM in termini di SE e SP. Si è inoltre sottolineato come l'introduzione di un metodo obiettivo per la valutazione dell'invasione miometriale tramite 3D-TVUS ed una curva di apprendimento che massimizzi le prestazioni del test rappresentassero degli argomenti da approfondire per migliorare le prestazioni della suddetta metodica. (41)

Un aspetto positivo è che nessun caso ha riportato risultati falsamente negativi per entrambi gli esami. Ciò significa che, utilizzando sia la RM che la 3D-TVUS, ogni infiltrazione miometriale significativa da parte del CE è stata identificata prima dell'intervento chirurgico. Inoltre, solo 3 su 49 pazienti hanno mostrato risultati falsamente positivi o falsamente negativi tra RM e/o 3D-TVUS rispetto all'esame istologico. Questo suggerisce che le caratteristiche radiologiche che influenzano falsi positivi e falsi negativi varino a seconda della tecnica di imaging utilizzata.

La letteratura indica che l'esperienza dell'operatore nell'uso dell'ecografia è cruciale per evidenziare l'invasione dello stroma cervicale, migliorando la concordanza con l'istopatologia effettiva e aumentando la riproducibilità inter-osservatore.(61) Pertanto, si suggerisce che un maggiore addestramento e pratica possano aiutare i ginecologi a superare queste limitazioni, rendendo la 3D-TVUS uno strumento diagnostico ancora più efficace.(62)

Diversi studi, inclusa la nostra ricerca, indicano che la TC non sia idonea come esame di prima scelta per rilevare l'infiltrazione miometriale e cervicale nel CE. La sua precisione diagnostica è inferiore nell'analisi dell'utero a causa delle sue prestazioni subottimali nell'analisi dei tessuti molli.

Tuttavia, emerge come essa sia estremamente utile nell'individuazione di eventuali patologie extrauterine (e.g: metastasi linfonodali) prima dell'intervento chirurgico, rappresentando la metodica di imaging principale a tal scopo. (15)

Sebbene non fosse l'obiettivo del nostro studio, facendo riferimento ai nostri dati, è stato osservato come la TC sia stata in grado di rilevare in 8 pazienti la presenza di infiltrazione linfonodale, causando di conseguenza un upstaging chirurgico.

Ne consegue che sebbene essa non possa porsi come metodica sostitutiva né alla 3D-TVUS né alla RM si conferma un'importante tecnica di imaging da affiancare alle precedenti nella stadiazione pre-chirurgica del CE.

### ***Implicazioni cliniche:***

Alla luce dei risultati ottenuti, la 3D-TVUS emerge come una risorsa innovativa per la stadiazione pre-chirurgica del CE, rappresentando un'alternativa valida alla RM. Si può infatti ragionevolmente affermare che la 3D-TVUS può essere utilizzata come esame di primo livello insieme alla 2D-TVUS per valutare l'estensione locale della malattia nelle donne con CE. Grazie alla rapidità di ottenimento delle informazioni con questa tecnica, sarebbe possibile definire il grado di estensione locale del CE già durante la prima visita ginecologica, permettendo una stratificazione delle pazienti in classi di rischio diverse ed una pianificazione più personalizzata del percorso diagnostico e terapeutico per ciascuna paziente. Questo potrebbe ridurre sia il numero di esami preoperatori per le pazienti a basso rischio sia i tempi di attesa per la RM nelle pazienti ad alto rischio, offrendo un vantaggio cruciale nella gestione oncologica, dove il tempo è un fattore critico.

La 3D-TVUS risulta superiore alla 2D-TVUS grazie alla sua capacità di fornire una visualizzazione tridimensionale dell'anatomia senza dover ricorrere alla ricostruzione da immagini bidimensionali, evitando così processi laboriosi e soggettivi che possono causare errori diagnostici. Queste limitazioni compromettono l'efficacia della 2D-TVUS nella visualizzazione anatomica precisa e nel follow-up, suggerendo che sia più adatta per immagini diagnostiche di base. Al contrario, la 3D-TVUS risulta più vantaggiosa per la pianificazione ed il follow-up. Tuttavia, è essenziale precisare che la 3D-TVUS non mira a sostituire la 2D-TVUS; entrambe le tecniche dovrebbero infatti essere integrate per assicurare un'indagine completa ed accurata per il paziente.

### ***Punti di forza e limiti del nostro studio***

I principali punti di forza del nostro studio derivano dalla metodologia applicata: si tratta di uno studio osservazionale prospettico, con criteri clinici di inclusione ed esclusione definiti. Gli operatori sono "blinded", eliminando possibili fattori

confondenti, e tutte le 3D-TVUS sono state eseguite dallo stesso operatore nello stesso reparto, riducendo la variabilità ed aumentando la riproducibilità inter-osservatore.

Le maggiori limitazioni del nostro studio invece sono relative al numero limitato di pazienti inclusi e alla stretta dipendenza diagnostica dalle capacità dell'operatore.

Un ulteriore potenziale limite associato all'utilizzo della 3D-TVUS, non valutato da noi ma descritto in letteratura, include la sua dipendenza dal BMI della paziente, il quale potrebbe rendere difficile la diagnosi di neoplasia in pazienti con BMI elevato. A causa della ridotta numerosità campionaria, infatti, non è stata condotta un'analisi in sottogruppi per esaminare se determinate caratteristiche potessero influenzare i risultati, da ciò è ragionevole supporre che un'analisi multivariata più approfondita potrebbe consentire una valutazione più precisa dei risultati.

Infine, la limitata disponibilità di letteratura rappresenta un'altra limitazione, ma quest'ultima potrà essere superata attraverso ulteriori ricerche in questo campo.

## 6. CONCLUSIONI

La 3D-TVUS si configura come un'aggiunta preziosa nella valutazione pre-chirurgica del CE. Ha dimostrato infatti una SE e SP comparabili a quelle della RM nella valutazione preoperatoria dell'infiltrazione del miometrio da parte del CE e si è dimostrata invece superiore nell'analisi della cervice uterina.

L'impiego della 3D-TVUS emerge come una risorsa fondamentale nell'evoluzione verso una gestione personalizzata delle pazienti, che considera le loro singole caratteristiche e la natura della malattia.

Data la sua facile accessibilità, rapidità e non invasività, si prevede che il ruolo della 3D-TVUS nel definire il percorso diagnostico e terapeutico ideale per le pazienti con CE sia destinato ad aumentare nel corso degli anni.

Tuttavia, dato il limitato campione coinvolto in questo studio, riteniamo che sia necessario condurre ulteriori trial clinici per delineare più chiaramente l'efficacia di questo esame e per chiarire il suo ruolo nella gestione pre-chirurgica delle pazienti con CE, in relazione alle pratiche di imaging comuni raccomandate dalle Linee Guida internazionali.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maggio 2021;71(3):209–49.
3. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* ottobre 2019;145(7):1719–30.
4. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. Longo DL, curatore. *N Engl J Med.* 19 novembre 2020;383(21):2053–64.
5. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, Obesity and Endometrial Cancer Risk: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Biol Markers.* gennaio 2014;29(1):e21–9.
6. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer. *Diabetes Care.* 1 luglio 2010;33(7):1674–85.
7. Soares Lopes IMR, Baracat MCP, Jesus Simões M, Santos Simões R, Baracat EC, Jr JMS. Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Assoc Médica Bras.* novembre 2011;57(6):702–9.
8. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 16 settembre 2015;5(1):14243.
9. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, Ekbom A, Kristinsson SY, Björkholm M, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control.* ottobre 2009;20(8):1441–9.
10. Ali AT. Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* marzo 2014;24(3):384–93.
11. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* agosto 2009;18(4):316–21.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* febbraio 1983;15(1):10–7.
13. Dilman VM, Berstein LM, Bobrov YF, Bohman YV, Kovaleva IG, Krylova NV. Hypothalamopituitary hyperactivity and endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* novembre 1968;102(6):880–9.
14. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* giugno 2014;15(7):e268–78.
15. [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-486-AIOM\\_Ca-Cervice-Endometrio](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-486-AIOM_Ca-Cervice-Endometrio).
16. WHO classification of tumours editorial board. Tumours of the uterine corpus in Female Genital tumours. WHO Classification of Tumors – 5 th edition 2020.
17. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* dicembre 2004;95(3):593–6.
18. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The Outcome of Stage I–II Clinically and Surgically Staged Papillary Serous and Clear Cell Endometrial Cancers When Compared with Endometrioid

Carcinoma. *Gynecol Oncol.* aprile 2000;77(1):55–65.

19. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol.* giugno 2010;23(6):781–9.
20. The Cancer Genome Atlas Research Network, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2 maggio 2013;497(7447):67–73.
21. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers.* 23 marzo 2021;13(6):1478.
22. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* marzo 2017;123(5):802–13.
23. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers.* 26 maggio 2021;13(11):2623.
24. Sobel M, Simpson AN, Ferguson SE. Endometrial cancer. *Can Med Assoc J.* 13 settembre 2021;193(36):E1423–E1423.
25. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 15 marzo 2016;93(6):468–74.
26. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini F, MÅsbäck A, Kannisto P, Ameye L, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre 2011;38(5):586–93.
27. Lakhman Y, Katz SS, Goldman DA, Yakar D, Vargas HA, Sosa RE, et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography for Preoperative Staging of Patients with Non-endometrioid Carcinomas of the Uterine Corpus. *Ann Surg Oncol.* aprile 2016;23(4):1271–8.
28. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of Deep Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma: Comparison of Trans vaginal Ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr.* settembre 1995;19(5):766–72.
29. Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, Bhosale PR, Dudiak KM, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer. *J Am Coll Radiol.* novembre 2020;17(11):S472–86.
30. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* maggio 2008;31(5):560–6.
31. Alcázar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* marzo 2011;120(3):340–6.
32. Farrell T, Leslie JR, Chien PFW, Agustsson P. The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an *in vitro* balloon and *in vivo* uterine model. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* giugno 2001;108(6):573–82.
33. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* agosto 1999;14(2):139–43.
34. Fenster A, Downey DB, Cardinal HN. Three-dimensional ultrasound imaging. *Phys Med Biol.* 1 maggio 2001;46(5):R67–99.
35. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, Copeland LJ, Eaton LA, Ramirez

NC, et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* dicembre 2003;91(3):547–51.

36. Christensen JW, Dueholm M, Hansen ES, Marinovskij E, Lundorf E, Ørtoft G. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand.* gennaio 2016;95(1):55–64.

37. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med.* giugno 2016;57(6):879–85.

38. Tanaka T, Terai Y, Yamamoto K, Yamada T, Ohmichi M. The diagnostic accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and sentinel node biopsy in the prediction of pelvic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* settembre 2018;97(38):e12522.

39. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* gennaio 2021;31(1):12–39.

40. <https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2023/10/PDTA-endometrio-2023.pdf>.

41. Spagnol G, Noventa M, Bonaldo G, Marchetti M, Vitagliano A, Laganà AS, et al. Three-dimensional transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for preoperative staging of deep myometrial and cervical invasion in patients with endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre 2022;60(5):604–11.

42. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging.* ottobre 2005;30(5):626–36.

43. Saleh M, Virarkar M, Bhosale P, El Sherif S, Javadi S, Faria SC. Endometrial Cancer, the Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System, and the Role of Imaging. *J Comput Assist Tomogr.* settembre 2020;44(5):714–29.

44. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am.* maggio 2002;40(3):563–76.

45. Aracki-Trenkic A, Stojanov D, Petric A, Benedeto-Stojanov D, Trenkic M, Ignjatovic J. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of endometrial carcinoma. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2016;21(3):542–8.

46. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* marzo 2008;9(3):297–303.

47. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 23 dicembre 2019;90(4):405–10.

48. Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e2.

49. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* settembre 2015;51(13):1742–50.

50. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial

Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* gennaio 2016;27(1):16–41.

51. Ørtoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer Increases the Rate of Locoregional Recurrences but Has no Effect on Long-Term Survival: The Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer.* ottobre 2013;23(8):1429–37.

52. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, Von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 20 luglio 2019;37(21):1810–8.

53. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* settembre 2010;46(13):2422–31.

54. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* marzo 2018;19(3):295–309.

55. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao N y, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* gennaio 2013;128(1):65–70.

56. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. A Phase III Randomized Trial Comparing Patient-Reported Toxicity and Quality of Life (QOL) During Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy as Compared to Conventional Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* ottobre 2016;96(2):S3.

57. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial☆. *Gynecol Oncol.* maggio 2003;89(2):201–9.

58. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 20 gennaio 2024;42(3):283–99.

59. Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e86.

60. Costas T, Belda R, Alcazar JL. Transvaginal three-dimensional ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 16 febbraio 2022;24(1):77.

61. Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol.* aprile 2015;45(4):476–82.

62. Turkgeldi E, Urman B, Ata B. Role of Three-Dimensional Ultrasound in Gynecology. *J Obstet Gynecol India.* maggio 2015;65(3):146–54.