

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara

Carcinoma dell'endometrio:

Approccio Multidisciplinare

Nuovo Ospedale S.Anna – Cona, 09 Febbraio 2019

Epidemiologia e scienza di base

Prof Pantaleo Greco

Professore Ordinario di Ostetricia e Ginecologia

Università degli studi di Ferrara

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria

S. Anna, Cona - Ferrara

Carcinoma dell'endometrio

La più comune neoplasia ginecologica

Nel mondo:

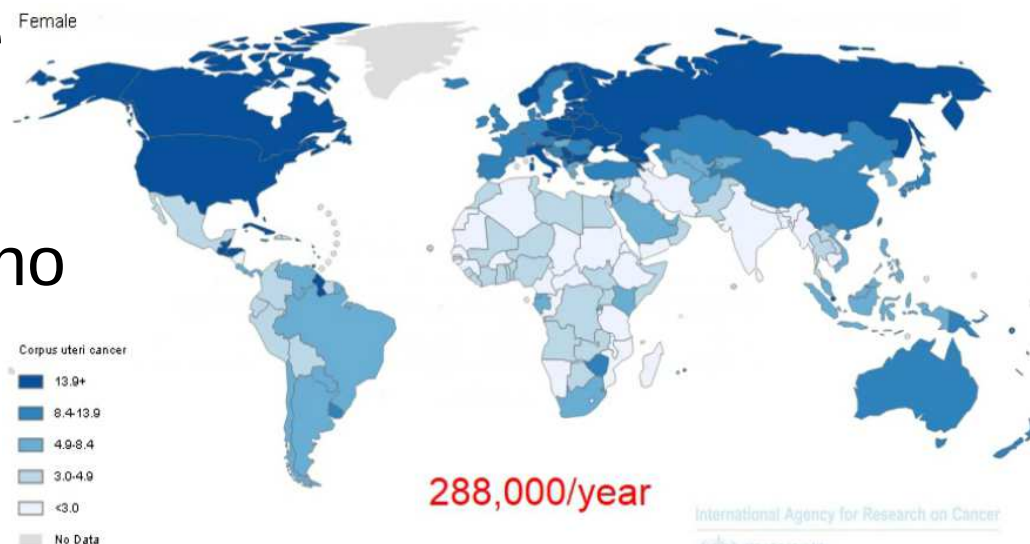
- 288 000 nuovi casi /anno
- 73 854 morti / anno
- Incidenza: 12 / 100 000 donne
- Mortalità: 2.4 / 100 000
- 2.7% di tutte le donne

In Europa:

- 55 941 nuovi casi / anno
- 12 903 morti / anno



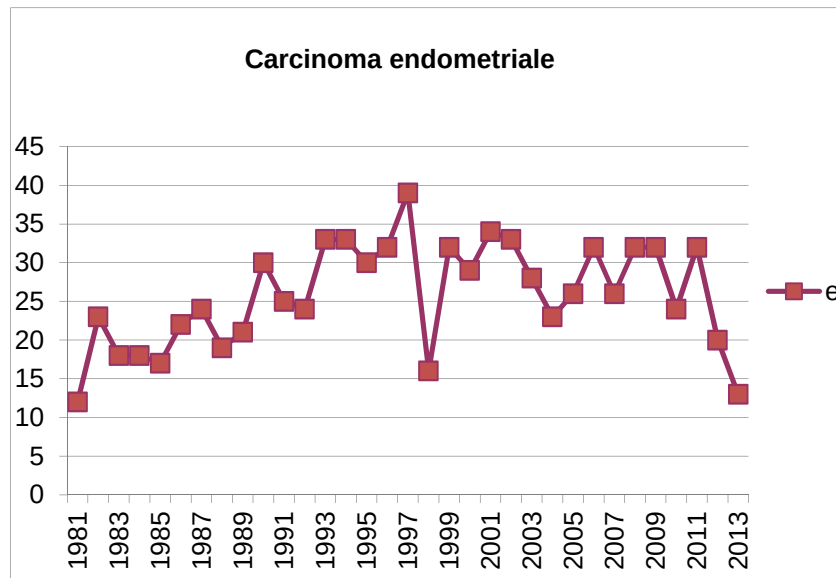
**Università
degli Studi
di Ferrara**



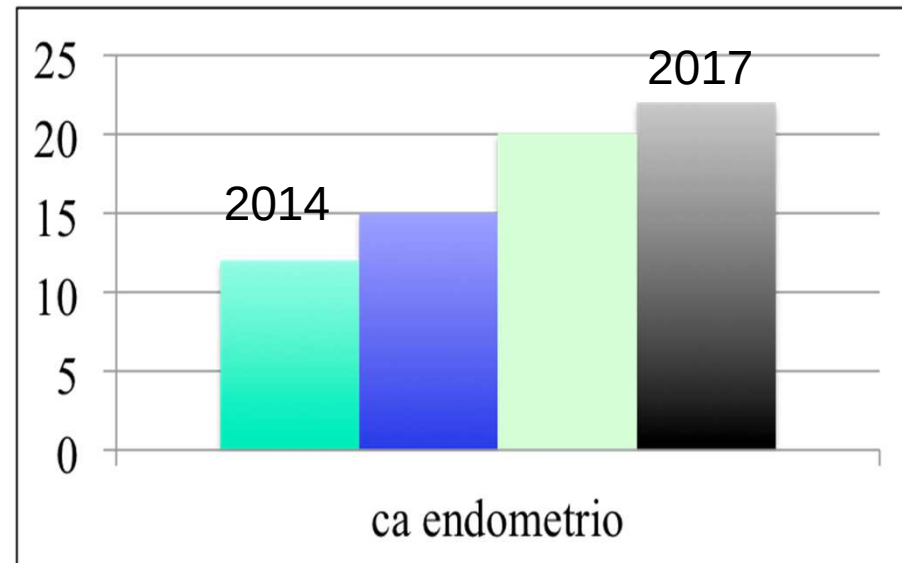
Carcinoma dell'endometrio a Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara

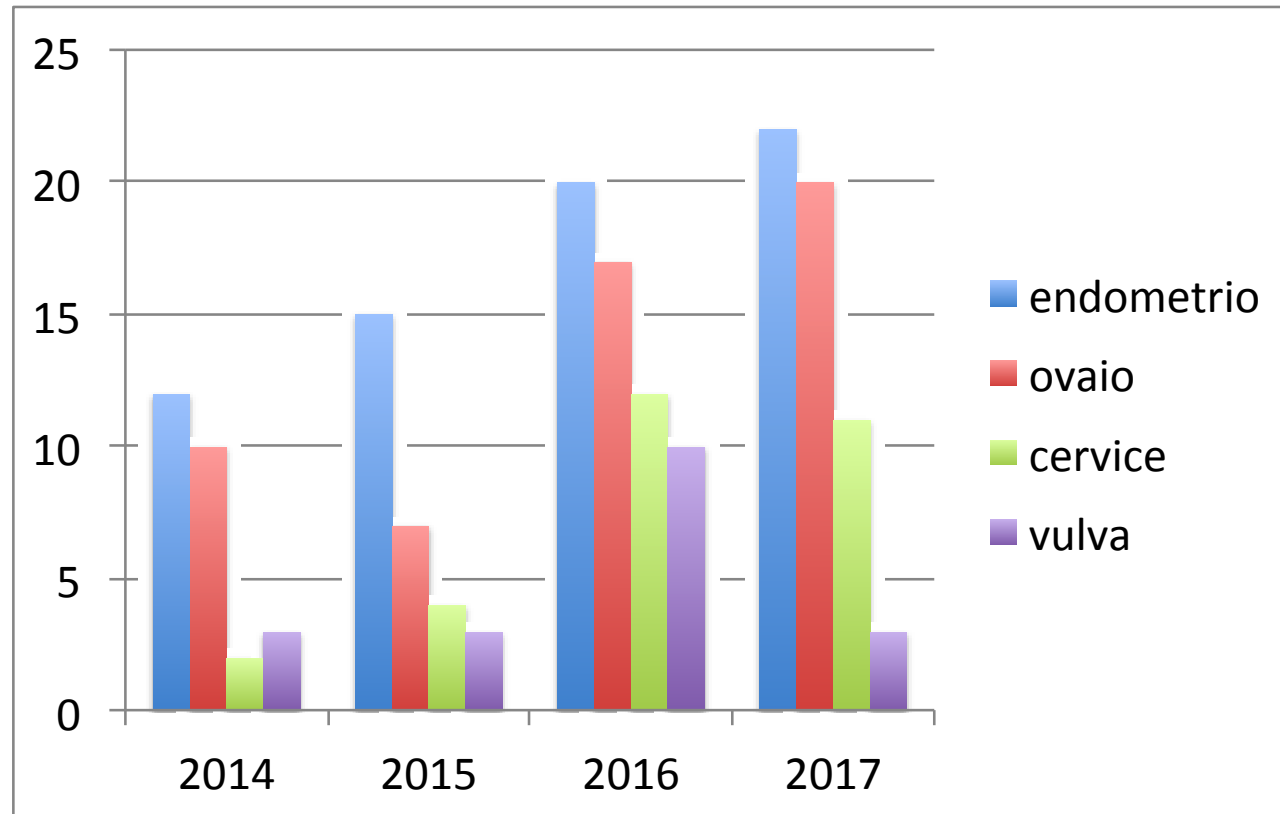


1981 - 2013



2014 - 2017

Neoplasie ginecologiche a Ferrara



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Epidemiologia



Università
degli Studi
di Ferrara

At a Glance

Estimated New Cases in 2018	63,230
% of All New Cancer Cases	3.6%

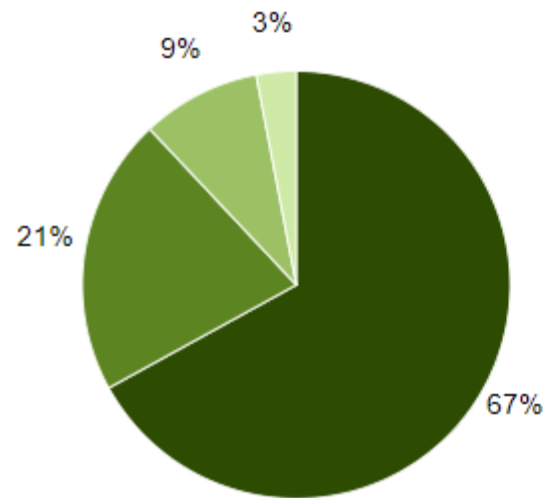
Estimated Deaths in 2018	11,350
% of All Cancer Deaths	1.9%

Percent Surviving 5 Years
81.1%
2008-2014



Stadio alla diagnosi e sopravvivenza per stadio

Percent of Cases by Stage

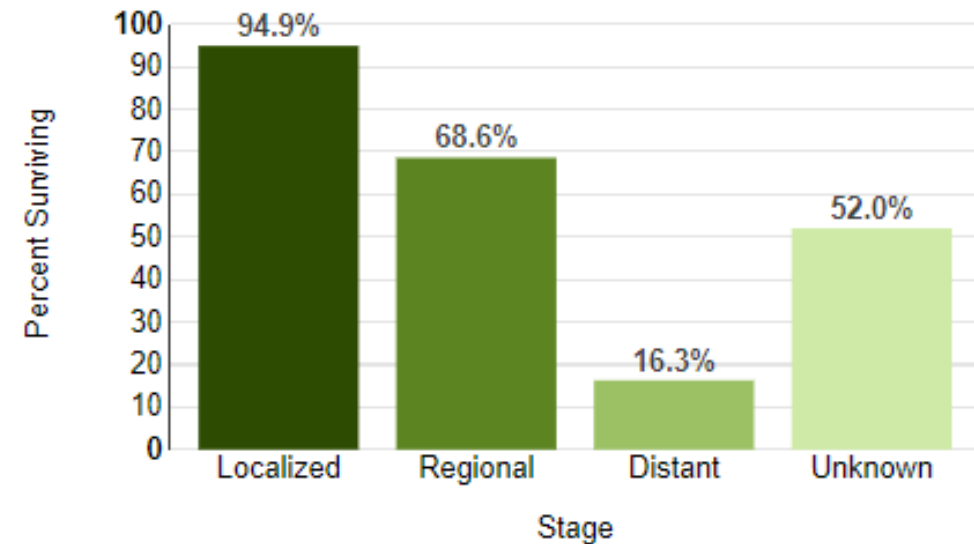


- **Localized (67%)**
Confined to Primary Site
- **Regional (21%)**
Spread to Regional Lymph Nodes
- **Distant (9%)**
Cancer Has Metastasized
- **Unknown**
Unstage



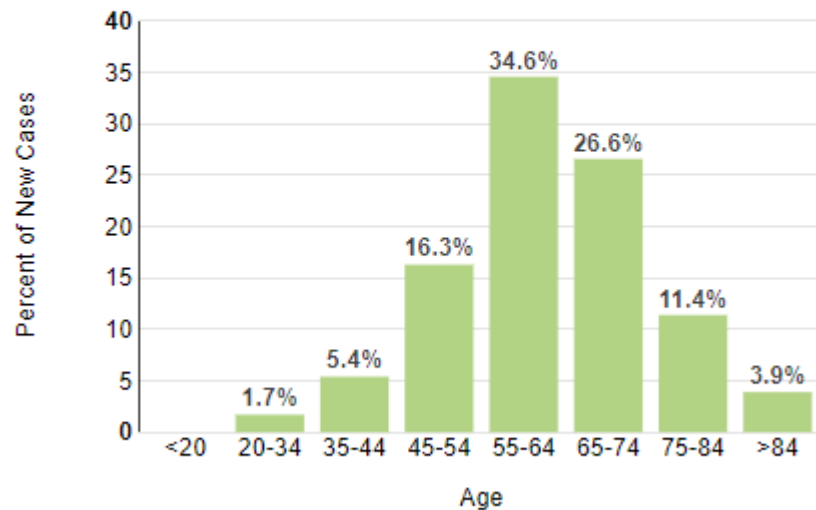
**Università
degli Studi
di Ferrara**

5-Year Relative Survival



Età di incidenza e mortalità

Percent of New Cases by Age Group: Uterine Cancer

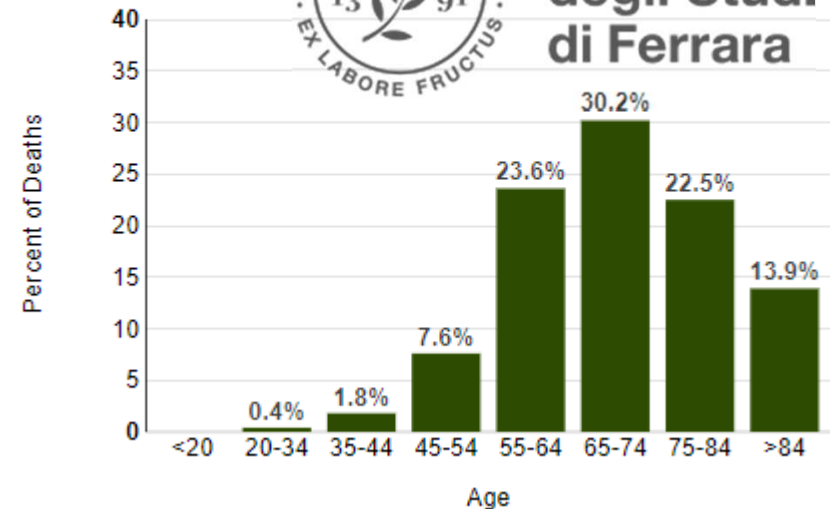


Uterine cancer is most frequently diagnosed among women aged 55-64.

Median Age
At Diagnosis

62

Percent of Deaths by Age Group: Uterine Cancer

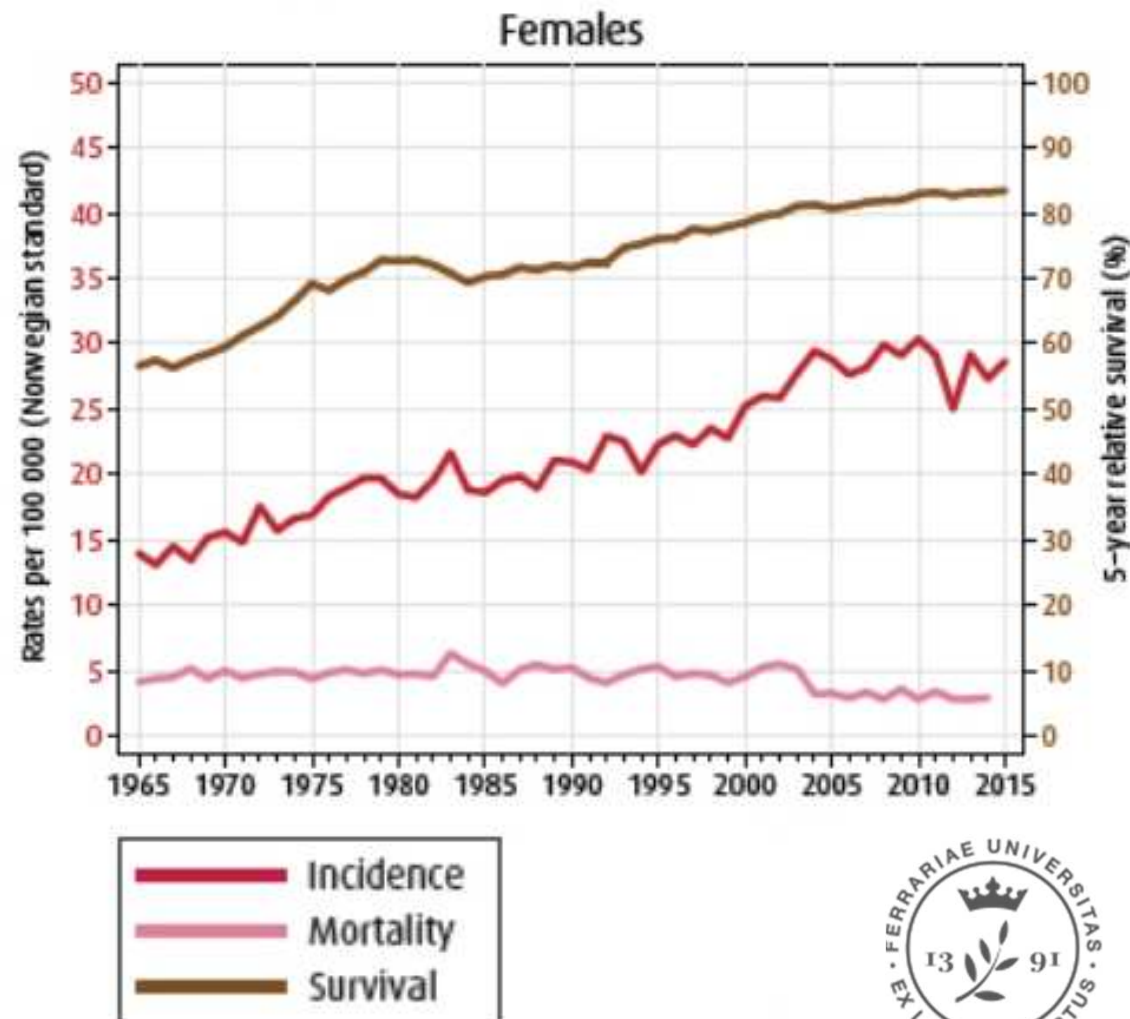


The percent of uterine cancer deaths is highest among women aged 65-74.

Median Age
At Death

70

Carcinoma endometriale negli anni



Università
degli Studi
di Ferrara

Fattori di rischio



**Università
degli Studi
di Ferrara**

- ✓ Età > 50 aa
- ✓ Condizioni di eccesso di estrogeni:
- ✓ BMI elevato: RR per sovrappeso + 1.32, RR per obesità + 2.54
- ✓ Sindrome metabolica: ipertensione, Iperglicemia, sedentarietà, DM tipo II
- ✓ Nulliparità, infertilità, PCOS
- ✓ Terapia estrogenica non bilanciata
- ✓ Neoplasie estrogeno-secrenti (es tumori ovarici a cell della granulosa)
- ✓ Menarca precoce / menopausa tardiva
- ✓ Tamoxifene
- ✓ Sindromi genetiche: Sindrome di Lynch (HNPCC)

Fattori di rischio



Università
degli Studi
di Ferrara

Risk factor	Relative risk (RR) (other statistics are noted when used)
Increasing age	1.4% endometrial cancer prevalence in women 50 to 70 years old
Unopposed estrogen therapy	2 to 10
Tamoxifen therapy	2
Early menarche	NA
Late menopause (after age 55)	2
Nulliparity	2
Polycystic ovary syndrome (chronic anovulation)	3
Obesity	For type I endometrial cancer: OR 1.5 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m ²), 2.5 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m ²), 4.5 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m ²), and 7.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m ²). For type II: OR 1.2 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m ²), 1.7 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m ²), 2.2 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m ²), and 3.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m ²).
Diabetes mellitus	2
Estrogen-secreting tumor	NA
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	22 to 50% lifetime risk
Cowden syndrome	13 to 19% lifetime risk
Family history of endometrial, ovarian, breast, or colon cancer	NA

BMI: body mass index; OR: odds ratio; NA: RR not available.

Classificazione clinico-patologica

TIPO I

80-90% dei casi

Istotipo endometrioidale

Condizioni estrogeno-
correlate

Pazienti obese

Ispessimento endometriale



**Università
degli Studi
di Ferrara**

TIPO II

10-20% dei casi

Istotipi non endometrioidi

(sieroso, cellule chiare,
indifferenziato, carcinosarcoma
tumori misti mulleriani)

Non ormono-correlato

Endometrio atrofico

Classificazione molecolare

TIPO I

Mutazioni a carico di

PTEN,
KRAS,
CTNNB1
PIK3CA

MLH1 promoter
hypermethylation

TIPO II

Mutazioni a carico di

Her 2/NEU,
p53



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Classificazione molecolare



Università
degli Studi
di Ferrara

Tumour marker	Alteration	Type 1 (%)	Type 2 (%)
PTEN	Mutation, LOH, loss of expression	37-77	0-11
PIK3CA	Mutation	30-53	20-42
PIK3CA	Amplification	2-14	46
PIK3R1	Mutation	43	12
KRAS	Mutation	26	2
FGFR2	Mutation	11-16	1
CTNNB1	Mutation	36	0-5
L1CAM	High expression	7-17	55-75
E-Cadherin	Loss of expression (LOH, promoter hypermethylation)	53	83
TP53	Mutation	10-20	90
HER2 (ERBB2)	Amplification, overexpression	3-8	18-31
ER/PR	Loss of expression	13-21	56-69
Aneuploidy		17-28	38-49
POLE	Mutation	5-10	2

Classificazione molecolare

Limitazioni del modello dualistico legate
all'eterogeneità molecolare → nuova classificazione

- 1) POLE ultramutated
- 2) MSI hypermutated – instabilità dei microsatelliti
- 3) Copy number low
- 4) Copy number high



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Classificazione molecolare



Università
degli Studi
di Ferrara

Table 1 Characteristics of four genomic classes of endometrioid and serous carcinomas defined by the TCGA

	POLE (ultramutated)	MSI (hypermuted)	Copy-number low (endometrioid)	Copy-number high (serous-like)
Copy-number alterations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed MSI high, low, stable	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high (232×10^4 mutations/Mb)	High (18×10^4 mutations/Mb)	Low (2.09×10^4 mutations/Mb)	Low (2.3×10^4 mutations/Mb)
Molecular profile	POLE (100 %) PTEN (94 %) PIK3CA (71 %) PIK3R1 (65 %) FBXW7 (82 %) ARID1A (76 %) KRAS (53 %) ARID5b (47 %) PD1/PD-L1 overexpression	PTEN (88 %) RPL22 (37 %) KRAS (35 %) PIK3CA (54 %) PIK3R1 (40 %) ARID1A (37 %) PD1/PD-L1 overexpression	PTEN (77 %) CTNNB1 (52 %) PIK3CA (53 %) PIK3R1 (33 %) ARID1A (42 %) FGFR2 (10.9 %)	TP53 (92 %) PPP2R1A (22 %) FBXW7 (22 %) PIK3CA (47 %) PTEN (11 %) FGFR amplifications and mutations (7 %) HER2 amplified 25 %
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid, and mixed serous and endometrioid
Tumor grade	Mixed (grades 1–3)	Mixed (grades 1–3)	Grade 1–2	Grade 3
Prognostic	Good	Intermediate	Intermediate	Poor
Potential drugs	PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway inhibitors PARP inhibitors Anti-PD1/PD-L1 inhibitors HDAC inhibitors (against FBXW7 mutations) Hormonal therapies	PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway inhibitors PARP inhibitors Anti-PD1/PD-L1 inhibitors Hormonal therapies	PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway inhibitors PARP inhibitors Hormonal therapies FGFR inhibitors	HER2 targeted inhibitors PI3K inhibitors PARP inhibitors Wee-1 inhibitors HDAC inhibitors (against FBXW7 mutations) FGFR inhibitors

Mb megabase, *MSI* microsatellite instability, *HDAC* Histone deacetylases

Stratificazione del rischio

Biomarkers prognostici:

- Istotipo
- Grado di differenziazione
- Stadio FIGO
- Invasione miometriale
- Invasione linfovaskolare
- Età
- Biomarkers molecolari

FASCIA DI RISCHIO	DESCRIZIONE
BASSO	IA, EEC G1-2 LVSI -
INTERMEDIO	IB, EEC G1-2 LVSI -
INTERMEDIO - ALTO	IA EEC G3 LVSI +/- I EEC G1-2 LVSI +
ALTO	IB EEC G3 LVSI +/- II, III no residuo NON EEC
AVANZATO / METASTATICO	III con residuo/IVA IB



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Carcinoma endometriale: crucial points



Università
degli Studi
di Ferrara

Patologia complessa

Nel preoperatorio:

- Valutazione del rischio di interessamento linfonodale
- Differenziazione tra lesioni preneoplastiche e maligne

Nel postoperatorio:

- Necessità di terapia adiuvante?
- Quale follow up?

Identificazione delle
pz

**STRATIFICAZIONE
DEL RISCHIO**

**Personalizzazione
del trattamento**



Linfadenectomia sì / no ?

Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study



*The writing committee on behalf of the ASTEC study group**

Lancet 2009; 373: 125-36

Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial

Pierluigi Benedetti Panici, Stefano Basile, Francesco Maneschi, Andrea Alberto Lissoni, Mauro Signorelli, Giovanni Scambia, Roberto Angioli, Saverio Tateo, Giorgia Mangili, Dionyssios Katsaros, Gaetano Garozzo, Elio Campagnutta, Nicoletta Donadello, Stefano Greggi, Mauro Melpignano, Francesco Raspagliesi, Nicola Ragni, Gennaro Cormio, Roberto Grassi, Massimo Franchi, Diana Giannarelli, Roldano Fossati, Valter Torri, Mariangela Amoroso, Clara Crocè, Costantino Mangioni

J Natl Cancer Inst 2008;100:1707-1716

E' una malattia “SINTOMATICA”

La DIAGNOSI è facilmente eseguibile

Perché una MORTALITÀ DEL 5-20%?