

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili (DINOEMI)

**“Valutazione del linfonodo sentinella verso valutazione
del linfonodo sentinella più linfadenectomia pelvica in
pazienti con tumore dell’endometrio ad alto rischio”**

RELATORE
Prof. Simone Ferrero

CORRELATORE
Dot. Fabio Barra

CANDIDATA
Lucia Baio

Anno Accademico 2020-2021

Indice

Abstract	3
1. Introduzione	
1.1 Tumore dell'endometrio	4
1.2 Trattamento chirurgico del tumore dell'endometrio	17
1.3 Sampling del linfonodo sentinella e linfadenectomia pelvica nel trattamento chirurgico	21
2. Scopo del lavoro	23
3. Metodi	25
4. Analisi statistica	27
5. Risultati	29
6. Discussione	38
7. Conclusione	45
8. Bibliografia	46
 Ringraziamenti	

ABSTRACT

Obiettivo.

La mappatura del linfonodo sentinella (SNM) ha sostituito la linfadenectomia nella stadiazione chirurgica del tumore dell'endometrio a rischio basso ed intermedio. Oggi sono disponibili solo dati limitati sull'adozione della mappatura del linfonodo sentinella (SNM) nei casi di tumore dell'endometrio ad alto rischio. Qui valutiamo i risultati su pazienti con tumore dell'endometrio ad alto rischio sottoposti a mappatura del linfonodo sentinella (SNM) con o senza linfadenectomia di backup.

Metodi.

Si tratta di uno studio retrospettivo (internazionale multi-istituzionale), che valuta i dati di pazienti con tumore dell'endometrio ad alto rischio (FIGO grado 3 endometrioidi con invasione miometriale >50% e tumori con istologia non-endometrioidi) sottoposti a mappatura del linfonodo sentinella (SNM) seguita da linfadenectomia di backup e pazienti sottoposti solo a mappatura del linfonodo sentinella.

Risultati.

Sono state valutate le cartelle di 196 pazienti consecutivi. La popolazione dello studio comprendeva 83 e 113 pazienti rispettivamente con adenocarcinoma endometrioidi e non endometrioidi. La mappatura del linfonodo sentinella (SNM) da sola e la mappatura del linfonodo sentinella (SNM) seguita da linfadenectomia di backup sono state eseguite

rispettivamente in 50 e 146 pazienti. Tra i pazienti sottoposti a sola mappatura del linfonodo sentinella SNM, 14 (28%) hanno avuto diagnosi di interessamento linfonodale. Nel gruppo di pazienti sottoposti a mappatura linfonodale (SNM) più linfoadenectomia di backup, 34 (23.2%) hanno avuto diagnosi di interessamento linfonodale tramite (SNM). La linfoadenectomia di backup ha identificato ulteriori 2 (1%) pazienti con interessamento linfonodale (in sede para-aortica). La linfoadenectomia di backup ha permesso di rimuovere ulteriori linfonodi positivi in 16 (11%) pazienti. Dopo l'adozione di un algoritmo di propensione comparativa, abbiamo osservato che i pazienti sottoposti a mappatura linfonodale (SNM) più linfoadenectomia di backup hanno una sopravvivenza senza malattia ($p = 0,416$ log-rank test) e sopravvivenza complessiva ($p=0,940$ test di log-rank test) simile ai pazienti sottoposti a sola mappatura linfonodale (SNM).

Conclusioni.

Nonostante il campione di piccole dimensioni e il tipo di analisi retrospettiva, questo studio ha evidenziato che il tipo di valutazione linfonodale non ha mostrato un impatto sui risultati di sopravvivenza nei casi di cancro dell'endometrio ad alto rischio. In teoria, la linfoadenectomia di backup sarebbe utile per migliorare la rimozione di linfonodi positivi, ma il suo valore terapeutico rimane controverso. Sono necessarie ulteriori prove prospettiche

INTRODUZIONE

1.1 Tumore dell'endometrio

Il tumore dell'endometrio è la malattia ginecologica più diffusa nei paesi sviluppati, con oltre 65.000 nuovi casi stimati nell'anno 2020 negli Stati Uniti[1]. Negli Stati Uniti, la sua incidenza è aumentata di oltre 20.000 casi tra il 2010 e 2020. Rappresenta la neoplasia

più importante del corpo dell'utero e costituisce la quarta causa più comune di tumore nel sesso femminile.

È il tumore ginecologico più frequente nei Paesi Industrializzati, questo fa ipotizzare che fattori ambientale e dietetici, quali una dieta ricca di grassi, possono favorire un aumento del rischio del carcinoma dell'endometrio.

Questo tumore interessa principalmente le donne in post-menopausa. L'età media dei pazienti al momento della diagnosi è di 61anni. La maggior parte dei casi è diagnosticata in donne di età compresa tra 50 e 60 anni; il 92% dei casi si verifica nelle donne con età maggiore di 50anni.

Evidenze istopatologiche e molecolari suggeriscono l'esistenza di due diversi tipi di carcinoma dell'endometrio.

Un primo tipo, più frequente, generalmente conseguente ad iperplasia endometriale, [2,3] interessa donne relativamente più giovani, con le caratteristiche stimate dell'iperestrogenismo; nella maggior parte dei casi presenta un istotipo favorevole (adenocarcinoma endometriode) di basso grado. L'adenocarcinoma endometriode (grado1 e grado2) è l'istologia più frequente. Questi tumori possono mostrare instabilità dei microsatelliti e avere mutazioni PTEN, PIK3CA, KRAS e CTNNB1.

I tumori di tipo II sono di solito di alto grado e comprendono carcinomi endometrioidi di grado 3 e tumori con istologia non endometriode (p. es., sierosi, a cellule chiare, a cellule miste, indifferenziati, carcinosarcoma). Tendono a colpire le donne anziane. Dal 10 al 30% circa ha mutazioni *p53*. Fino al 10% dei carcinomi endometriali è di tipo II. La prognosi è sfavorevole.

Tabella1: Classificazione Istologica del Carcinoma Endometriale

Adenocarcinoma Endometrioido	75-80%
Carcinoma sieroso-papillare	<10%
Carcinoma a cellule chiare	4%
Carcinoma mucinoso	1%
Carcinoma squamoso	<1%
Carcinoma misto	10%

L'adenocarcinoma endometrioido è l'istotipo più frequente. Per lo più si riscontra in forme abbastanza ben differenziate, con ghiandole tubulari rivestite da cellule stratificate contenenti scarsa mucina. Nei casi più differenziati questa forma è distinguibile con difficoltà dalla iperplasia endometriale atipica severa. I caratteri di elevata differenziazione e la morfologia delle papille (*variante villoghiandolare*) permettono di distinguere questa variante a buona prognosi dal carcinoma sieroso-papillifero che è a prognosi nettamente più sfavorevole. Nella variante secretiva nel citoplasma delle cellule sono presenti vacuoli ripieni di una sostanza ricca di glicogeno, simili a quelli che si riscontrano nelle cellule endometriali nella fase secretiva del ciclo mestruale. Tale variante è per lo più a prognosi favorevole, è particolarmente frequente nelle donne più giovani e va distinta dal carcinoma a cellule chiare che ha prognosi più infausta. La variante a cellule ciliate è piuttosto rara e grossolanamente non differisce da un comune carcinoma endometriale di tipo endometrioido. Essa viene per lo più rilevata in donne che hanno fatto uso in precedenza di estrogeni, ed è a prognosi favorevole. Per quanto riguarda la variante con differenziazione squamosa (*carcinoma adenosquamoso*), va precisato che aree di differenziazione squamosa sono reperibili in circa il 25% dei casi. Essa non va confusa con il carcinoma endometriale a cellule squamose, che è caratteristico dell'età senile, a comportamento aggressivo e prognosi molto sfavorevole. *L'adenocarcinoma mucinoso*

presenta molti punti di somiglianza con il carcinoma mucinoso dell'ovaio e dell'endocervice. Questo tumore si differenzia da quello a cellule chiare e dall'endometriode secretivo perché è molto più ricco di mucina e più povero di glicogeno. Mentre è molto raro come forma pura di carcinoma endometriale, è piuttosto frequente (5% del totale dei casi) come aspetto istologico dominante. La sua prognosi non differisce da quella dell'adenocarcinoma endometriode.

Il carcinoma sieroso segue per frequenza l'istotipo endometriode con le sue varianti: costituisce infatti il 10% del totale dei carcinomi endometriali e si riscontra soprattutto in età avanzata, in donne in post menopausa che non presentano un clima iperestrogenico, in genere magre e pluripare. La diagnosi viene effettuata spesso in stadi avanzati. La neoplasia presenta un'architettura papillifera (*carcinoma siero-papillifero*) con cellule fortemente atipiche e pleiomorfe che rivestono un ampio peduncolo vascolare. Il carcinoma sieroso assume di solito un aspetto vegetante e tende ad infiltrare il miometrio precocemente e ad invadere gli spazi linfovaskolari. Il che rende ragione della prognosi estremamente sfavorevole, anche per i casi nei quali, almeno inizialmente, il tumore è confinato in una formazione polipoide. *Il carcinoma a cellule chiare è piuttosto raro (1-5%),* di origine paramesonefrica piuttosto che paramesonefrica, del tutto simile istologicamente all'adenocarcinoma a cellule chiare dell'ovaio, ma anche a quello della cervice e della vagina. Questa neoplasia presenta in genere un elevato grado di atipie e tende ad invadere precocemente gli spazi linfoghiandolari, per cui ha prognosi estremamente sfavorevole. *Il carcinoma squamoso è molto raro (2-7%)* ed è caratteristico dell'età senile avanzata. E' dotato di malignità molto elevata ed è spesso associato a stenosi cervicale, espressione forse di metaplasma squamosa tipica dell'epitelio cilindrico endocervicale. L'istotipo indifferenziato comprende un piccolo gruppo di neoplasie la cui differenziazione è così scarsa da non consentire l'inquadramento in nessuno degli istotipi

precedentemente descritti. [4,5]

I carcinomi di tipo misto sono caratterizzati dalla presenza di almeno due tipi cellulari, ciascuno dei quali deve rappresentare più del 10% della neoplasia. E'probabile che la prognosi dipenda dalla componente meno favorevole, anche se ciò non è stato ancora provato con certezza.

NUOVA CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE: Ultimamente ha preso piede una nuova classificazione dei carcinomi endometriali basata sulle

modificazioni genomiche alla base della neoplasia, applicabile solo nei laboratori più moderni [6]:

- forma POLE ultramutated (mutazioni di POLE, PTEN o KRAS) ha prognosi migliore, anche a fronte di un aspetto talora persino G3!
- forma con instabilità dei microsatelliti (mutazioni di MLH1/MSH2, tipici della sindrome di Lynch),
- forma endometrioide low copy number (mutazioni di PTEN),
- forma sierous-like high copy number (mutazione di p53; è la forma che corrisponde al tipo 2 ormono-indipendente di Bockman).

Inoltre, oltre ai tumori con pura differenziazione epiteliale, esistono anche forme con pura differenziazione stromale (leiomiosarcoma e sarcoma dello stroma endometriale) e forme miste. In questa ultima categoria viene incluso anche il carcinosarcoma (forma mista epitelialestromale). Esso nasce come neoplasia endometrioide, che nel tempo prende una deriva di tipo sarcomatoso per via della destaminalizzazione di alcune cellule tumorali originate dall'endometrio (questo re-differenziamento è spiegato dal fatto che i dotti di Müller hanno derivazione mesodermica e solo successivamente danno origine a strutture

epiteliali). Tra le forme miste annoveriamo anche l'adenomioma polipoide atipico e l'adenosarcoma mülleriano.

E' chiaro che lo stile di vita ed i fattori endocrini rappresentano fattori di rischio solo per il primo tipo di tumore e non per il secondo, per il quale l'unico fattore di rischio importante sembra essere l'età avanzata.

Tra i fattori di rischio principali

Diabete

Obesità per l'aromatizzazione degli androgeni surrenalici a livello del tessuto adiposo

Ipertensione

Età > 50 anni

Nulliparità

Menarca precoce

Menopausa tardiva

Sindrome dell'ovaio policistico

Terapia sostitutiva estrogenica non bilanciata

Presenza di tumori che producono estrogeni

Assunzione di tamoxifene per più di 5 anni

Sindrome di Lynch

Molti studi hanno dimostrato che l'età precoce del menarca ed una età tardiva della menopausa così come le anomalie del ciclo sono positivamente correlati con il rischio di insorgenza di carcinoma endometriale [6]. La nulliparità aumenta il rischio di carcinoma endometriale di due –tre volte e tale rischio, invece, diminuisce con l'aumentare del numero di figli.[7] Inoltre condizioni associate ad infertilità ed in particolare la PCOS, possono predisporre al carcinoma dell'endometrio. [8,9] Il ruolo della terapia ormonale sostitutiva nella patogenesi del cancro dell'endometrio è controverso. I primi casi di donne con carcinoma dell'endometrio che praticavano terapia ormonale sostitutiva con estrogeni risalgono agli inizi degli anni '60.[10] Da allora, quasi tutti gli studi caso-controllo e di coorte hanno dimostrato una stretta correlazione tra terapia ormonale sostitutiva e carcinoma dell'endometrio. Una metanalisi che combinava sia studi caso-controllo che di coorte ha dimostrato un rischio relativo di carcinoma dell'endometrio di 2.3 (95% intervallo di confidenza 2.1- 2.5) in donne che avevano sempre assunto estrogeni rispetto a donne che non ne avevano mai assunto .[11] Tale rischio inoltre aumenta con la durata dell'assunzione di estrogeni.[12] In sintesi, il rischio relativo stimato suggerisce un aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio di circa il 40% se la terapia estrogenica viene effettuata per un anno, o meno; al contrario, tale rischio aumenta fino a 10 volte dopo dieci o più anni di terapia.[11] Il rischio, inoltre, aumenta con l'aumento della dose di estrogeni : un aumento solo moderato del rischio è stato osservato, infatti, in donne che assumevano basse dosi di estrogeni (per esempio 0,3 mg /die).[13] Tuttavia, alcuni studi dimostrano che l'entità del rischio diminuisce dopo la sospensione della terapia estrogenica,[14] pur persistendo per alcuni anni .[15] I dati suggeriscono infatti che il rischio di carcinoma dell'endometrio rimane ancora moderatamente elevato anche dopo 2-5 anni dalla sospensione della terapia estrogenica.[11] La somministrazione ciclica di progesterone (a partire dal 10° giorno di ogni ciclo di trattamento) sembra ridurre la continua stimolazione mitotica dell'endometrio indotta dalla sola somministrazione di

estrogeni. Il progesterone infatti antagonizza gli effetti degli estrogeni riducendo i recettori estrogenici e aumentando l'attività degli enzimi che metabolizzano l'estradiolo in metaboliti meno potenti.[16]. Un recente studio randomizzato controllato su 47 donne in trattamento combinato con estrogeni e progesterone ha dimostrato che il rischio di carcinoma dell'endometrio non aumenta, almeno apparentemente .[17] 15 Il fatto che l'uso di contraccettivo orali (estrogeni più progestinico) riduca il rischio di carcinoma dell'endometrio è stato ampiamente dimostrato.[7,18] L'uso a lungo termine di contraccettivi orali combinati sembra ridurre ulteriormente questo rischio [18], e l'effetto protettivo dura per 20 o più anni dopo la sospensione [18] . I risultati di alcuni studi,[18] suggeriscono che l'effetto protettivo dei contraccettivi orali è indipendente dal dosaggio di progestinico.[19] Il rischio, infatti, è simile a prescindere che il contenuto di progestinico sia alto o basso.[20] Molti studi hanno dimostrato che una massa corporea elevata, e l'obesità in particolare, è correlata ad un incremento del rischio di carcinoma endometriale [21] Il rischio relativo associato con l'obesità è compreso in un range di 2 – 10. E' stato anche dimostrato che la distribuzione centrale del grasso corporeo è più importante del grasso periferico e che il rischio aumenta significativamente con l'aumentare delle misure di adiposità centrale, dopo aver corretto per la BMI.[22] E' stato altresì suggerito che l'associazione tra una massa corporea elevata ed il cancro endometriale è maggiore nelle donne in post-menopausa . [23] L'associazione con l'obesità è biologicamente plausibile. Infatti donne obese in post-menopausa, rispetto a donne magre, presentano elevati livelli endogeni di estrogeni a causa dell'aromatizzazione a livello del tessuto adiposo degli androgeni surrenalici (androstenedione), la cui produzione è ulteriormente stimolata da una condizione di iperinsulinemia, frequentemente presente in questi soggetti.[25] L'obesità è inoltre associata con ridotti livelli di sex hormone.binding globulin(SHBG),[26] determinando un aumento della quota di estrogeni disponibili. Diversi studi hanno dimostrato che donne che hanno sempre fumato hanno un rischio ridotto di carcinoma

dell'endometrio [27,28], sebbene questo dato riguardi esclusivamente le donne in postmenopausa [28,29]. Il rischio relativo associato alle donne che hanno sempre fumato è compreso tra 0.2-0.9. Non vi sono dati definitivi derivanti dal confronto tra fumatrici ed ex-fumatrici [30]. Gli effetti protettivi del fumo sono direttamente correlati al numero di sigarette fumate e agli anni.[28] La riduzione del rischio di carcinoma dell'endometrio dimostrerebbe l'attività antiestrogenica del fumo. A conferma di ciò vi sono dati che mostrano che nelle donne fumatrici l'età della 17 menopausa è più precoce e che il rischio di osteoporosi e di frattura dell'anca è più elevato.[31] Inoltre è stato dimostrato che il fumo di sigaretta influenza anche l'associazione di altri fattori di rischio per il carcinoma dell'endometrio come ad esempio l'uso di estrogeni nelle donne obese.[32,33] Una dieta ricca in grassi e povera di carboidrati complessi e fibre è associata ad un aumentato rischio di carcinoma dell'endometrio.[21] E' stato dimostrato che nonostante questi tipi di dieta siano associati con un'elevata massa corporea, l'associazione persiste anche dopo aver corretto per la BMI ed altri fattori di rischio. [21] Al contrario una dieta ricca in frutta e verdure o ricca in carotene è associata ad un significativo decremento del rischio di carcinoma dell'endometrio. [21,34] Un elevato consumo di alcool appare correlato ad un incremento dei livelli di estrogeni [35], anche se non vi sono risultati che mostrano un'associazione tra consumo di alcool e carcinoma dell'endometrio [34,36,37,38]. Un'intensa attività fisica riduce i livelli sierici di estrogeni [39]. Alcuni studi hanno dimostrato che la vita sedentaria aumenta il rischio di carcinoma dell'endometrio anche dopo aver corretto per la BMI e l'introito calorico [37,40]. La forma meglio documentata di carcinoma endometriale familiare si manifesta come parte della sindrome di Lynch II, che identifica un sottogruppo di carcinomi colon-rettali non polipoidi ereditari, nella quale il carcinoma del colon-retto, dell'endometrio, della mammella e delle ovaie sono ereditati in maniera autosomica dominante.

La diffusione del carcinoma endometriale avviene prevalentemente per estensione diretta, verso il miometrio e verso il canale cervicale. Data la lenta crescita del tumore, è rara l'estensione agli altri organi pelvici (vescica, retto), mentre non è infrequente l'interessamento metastatico alle ovaie che principalmente avviene attraverso il drenaggio linfatico della parete tubarica o direttamente, per colonizzazione in tale sede, di cellule neoplastiche esfoliate dal tumore e disseminate attraverso il lume tubarico. Il grado di infiltrazione miometriale costituisce uno degli elementi più importanti nel condizionare la prognosi. Con il progredire dell'infiltrazione neoplastica verso la sierosa del viscere si è evidenziata, infatti, sia una parallela riduzione della sopravvivenza al quinto anno sia una maggiore incidenza di metastasi linfonodali. L'estensione diretta al canale cervicale rappresenta una via di diffusione relativamente frequente (circa il 20% dei casi).

Essa assume un ruolo prognostico sfavorevole in quanto può condizionare:

- La diffusione attraverso la ricca rete linfatica propria della cervice uterina.
- La diffusione, per via linfatica o per estensione diretta, alle strutture parametriali.
- La diffusione vaginale.

Il drenaggio linfatico del corpo dell'utero avviene primariamente lungo il decorso dei vasi ovarici; ciò spiega come le sedi metastatiche più frequenti siano a livello iliaco esterno, aortico, cavale, lombare.

La disseminazione per via ematogena, al contrario, è rara ed è ad appannaggio quasi esclusivo di stadi avanzati di malattia. Gli organi più frequentemente colpiti in tale evenienza sono: fegato, polmoni, ossa e cervello.

Alla luce di questo risulta fondamentale stadiare il tumore, ciò può avvenire:

- in base alla differenziazione istologica che ci permette di avere 3 gradi istopatologici

G1= ben differenziato con il 95% o più delle strutture ghiandolari

G2=moderatamente differenziato

G3=completamente indifferenziato o con aree solide >50%

Oppure tramite stadiazione chirurgica

Fu introdotta nel 1988 la stadiazione chirurgica, oggi ampiamente sviluppata e strettamente correlata alla prognosi del paziente. Questa si basa comprende l'esplorazione dell'addome e del bacino, la biopsia o l'escissione di lesioni extrauterine sospette, l'isterectomia addominale totale e in pazienti ad alto rischio la linfadenectomia pelvica e para-aortica

La stadiazione può avvenire mediante laparotomia, per via laparoscopica o chirurgica robot-assistita. Se il tumore è confinato all'utero, un'alternativa alla linfadenectomia pelvica e para-aortica è la mappatura del linfonodo sentinella.

Stadiazione clinica FIGO del carcinoma endometriale

Stadio*,†	Definizione
I	Confinato al corpo uterino
IA	Si limita all'endometrio o coinvolge meno della metà del miometrio

Stadio*,†	Definizione
IB	Invasione di metà o più del miometrio
II	Invasione dello stroma cervicale ma nessuna estensione al di fuori dell'utero
III	Diffusione locale e/o regionale del tumore
IIIA	Invasione di sierosa, annessi o entrambi (estensione diretta o metastasi)
IIIB	Metastasi o diffusione diretta alla vagina e/o diffusione al parametrio
IIIC	Metastasi pelviche o ai linfonodi para-aortici o a entrambi
IIIC1	Metastasi ai linfonodi pelvici
IIIC2	Metastasi ai linfonodi para-aortici, con o senza metastasi ai linfonodi pelvici
IV	Coinvolgimento della vescica e/o della mucosa intestinale e/o metastasi a distanza

Stadio*,†	Definizione
IVA	Invasione della vescica, della mucosa intestinale o di entrambe
IVB	Metastasi a distanza, comprese le metastasi ai linfonodi inguinali, ai polmoni, al fegato o alle ossa e malattia intraperitoneale

*Il cancro endometriale è solitamente stadiato chirurgicamente.

†In tutti gli stadi eccetto nel IVB, il grado (G) indica la percentuale di tumore con una componente di crescita solida non squamosa o non morulare:

G1: ≤ 5%

G2: 6-50%

G3: > 50%

L'atipia nucleare eccessiva rispetto al grado eleva di 1 il grado stesso di un tumore G1 o G2. Negli adenocarcinomi sierosi, adenocarcinomi a cellule chiare, e nei carcinomi squamocellulari, la gradazione nucleare ha la precedenza. La gradazione degli adenocarcinomi con differenziazione squamosa si basa sul grado nucleare della componente ghiandolare.

Tratto dalla stadiazione dell'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and American Joint Committee on Cancer (AJCC), AJCC Cancer Staging Manual, ed. 8. New York, Springer, 2017.

1.2 Trattamento chirurgico del tumore dell'endometrio

Il trattamento primario del carcinoma dell'endometrio è chirurgico e consiste nell'isterectomia totale con ovarosalpingectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore. L'intervento chirurgico può essere eseguito per qualsiasi via (vaginale, aperta, robotica, laparoscopica). Per i pazienti con tumori confinati all'utero, la chirurgia mini-invasiva è l'approccio preferibile perché il suo tasso di complicanze perioperatorie e postoperatorie è più basso, i ricoveri sono più brevi (1), il costo è più basso e i risultati oncologici sono comparabili.

Prima dell'intervento chirurgico è importante raccogliere la storia familiare per identificare fattori di rischio associati alla sindrome di Lynch, come la presenza di carcinoma del colon retto, dell'endometrio e dell'ovaio. La visita ginecologica e l'ecografia pelvica sono componenti mandatorie della valutazione prechirurgica, al fine di stabilire una possibile stadiazione clinica prima dell'esame istologico definitivo. In modo particolare è importante valutare il volume tumorale, l'infiltrazione miometrale, il coinvolgimento cervicale ed escludere la presenza di malattia in sede ovarica.

Per le pazienti, nelle quali per condizioni generali (età avanzata) viene esclusa la fattibilità della chirurgia per via addominale deve essere valutata, prima di altre scelte terapeutiche, l'operabilità per via vaginale. La scelta chirurgica come approccio terapeutico di prima

istanza si basa sulla considerazione che la maggior parte delle neoplasie sono confinate al corpo uterino e che la chirurgia può essere di per sé atto terapeutico sufficiente e definitivo; consente, inoltre, l'identificazione dei fattori di rischio definiti dalla stadiazione patologica.

Quando la chirurgia non comprende la linfadenectomia o il sampling linfonodale, può essere considerata accettabile la previsione dell'interessamento metastatico ai linfonodi regionali basata sui fattori di rischio legati alla neoplasia primitiva sulla scorta di considerazioni statistiche linfonodale pelvico e para-aortico è in rapporto diretto con il grado di differenziazione e con la profondità di infiltrazione del miometrio.

Nei pazienti con **carcinoma endometriale di stadio 1**, la probabilità di metastasi linfonodali è < 2%. In questi pazienti, il trattamento di solito consiste nell'isterectomia totale con annessiectomia. Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica (con o senza assistenza vaginale), la via vaginale (con o senza assistenza laparoscopica), la via robotica di più recente introduzione; la via vaginale pura, in relativo disuso dopo l'avvento della laparoscopia, può trovare indicazione nella paziente fragile con malattia a basso rischio di diffusione intraperitoneale. Un recente studio (LACE) condotto su 760 pazienti con stadio 1 di carcinoma endometriale di confronto tra l'isterectomia per via laparoscopica verso la via laparotomica ha dimostrato risultati equivalenti in termini di disease-free survival a 4,5 anni e nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale.

Per quanto attiene l'approccio mini-invasivo robotico è riportato un numero di complicanze significativamente minore rispetto alla via laparotomica; inoltre in pazienti obese, la chirurgia robotica sembra superiore rispetto all'approccio laparoscopico associandosi a minor perdita ematica, conversione laparotomica, tempi operatori e durata della degenza.

Per le giovani donne con adenocarcinoma endometriode di stadio IA o IB, la conservazione ovarica è generalmente sicura e raccomandata per preservare la funzione ovarica. La conservazione delle ovaie è controindicata nelle pazienti con storia familiare di neoplasia che comportano il rischio di cancro ovarico (ad es. Mutazioni di BRCA, LS ecc.). Consulenze / test genetici devono essere consigliati (LoE IV).

Qual'ora le pazienti dovessero presentarsi con:

- tumore di grado 1 o 2 con invasione miometriale profonda (> 50%)**
- **Qualsiasi cancro di grado 3**
- **tumori con istologia ad alto rischio (carcinoma papillare sieroso, carcinoma a cellule chiare, carcinosarcoma)**
- linfonodi sospetti o ingranditi grossolanamente, indipendentemente dalla mappatura.**

Bisogna procedere anche con la linfadenectomia pelvica e para-aortica (a meno che la mappatura linfonodale del linfonodo sentinella non identifichi i linfonodi sentinella bilaterali).

Se un linfonodo sentinella non viene identificato su un lato, è necessaria una linfadenectomia completa su quel lato.

I tumori endometriali allo stadio 2 con grading 2 si associano a coinvolgimento dei linfonodi pelvici nel 5-9% dei casi e dei linfonodi para-aortici nel 5% richiedono la terapia radiante pelvica con o senza chemioterapia. Per quanto riguarda l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale la presenza di coinvolgimento evidente del parametrio. La chirurgia deve essere modulata in accordo alle recenti classificazioni dell'isterectomia radicale per ottenere margini liberi da neoplasia.

Il trattamento dei tumori di stadio 3 deve essere individualizzato, ma la chirurgia è opzionale; generalmente le pazienti sottoposte a terapia combinata chirurgica e radioterapica hanno una prognosi migliore. A eccezione delle pazienti con voluminose masse parametriali, deve essere effettuata un'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale.

Quando c'è invasione della metà esterna del miometrio o un grading 3, l'invasione dei linfonodi pelvici varia dal 18 al 25% con il 11-17% di interessamento paraaortico. Per le pazienti ad alto rischio (grado 3 con invasione miometriale > 50%), la linfadenectomia deve essere raccomandata (LoE IV).

Il trattamento del cancro endometriale allo stadio 4 è variabile ed è paziente-dipendente ma di solito necessita l'associazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia. In alcuni casi deve essere presa in considerazione anche la terapia ormonale. In questo stadio l'irradiazione ha per lo più valore palliativo avendo lo scopo di diminuire le metrorragie ed i dolori. Molte di queste pazienti possono venire trattate solo con alte dosi di progestinici e/o con la polichemioterapia.

Dopo l'intervento chirurgico e prima di eventuali terapie adiuvanti può essere indicato programmare accertamenti volti ad individuare alterazioni postchirurgiche con particolare riferimento ad alterazioni della minzione, della funzione renale o intestinale. La radioterapia radicale esclusiva è indicata nelle pazienti con neoplasia in fase localmente avanzata, clinicamente e strumentalmente accertata in modo inequivocabile, ovvero nelle pazienti inoperabili per condizioni patologiche associate.

1.3 Sampling del linfonodo sentinella e linfadenectomia pelvica nel trattamento chirurgico

La via di diffusione preferenziale del carcinoma dell'endometrio è quella linfatica, e le probabilità di coinvolgimento linfonodale sono tanto più alte quanto più l'infiltrazione del miometrio si approssima alla rete linfatica sottosierosa. L'estensione al perimetrio è considerata malattia extrauterina.

Le vie di drenaggio linfatico dell'utero sono essenzialmente tre:

- ai linfonodi paraortici, attraverso il legamento infundibolo-pelvico
- ai linfonodi otturatori, iliaci interni, iliaci esterni e iliaci comuni, attraverso il legamento largo ed i parametri
- ai linfonodi inguinali, attraverso il legamento rotondo.

Di regola le stazioni linfonodali coinvolte sono primariamente quelle pelviche, mentre quelle para-aortiche sono raramente coinvolte come unica manifestazione di diffusione linfonodale.

In circa il 30% delle pazienti con linfonodi pelvici positivi è presente anche un coinvolgimento dei linfonodi paraaortici. Alla luce di questo tra i trattamenti chirurgici da adottare in presenza di tumore endometriale bisogna considerare quelli volti ai linfonodi.

La linfadenectomia pelvica consiste nella asportazione di linfonodi posizionati a livello dei vasi iliaci interni, esterni, comuni e otturatori e lombo aortica (fino alla arteria mesenterica o alle arterie renali, in base al tipo di indicazione) e a oggi l'uso di questa tecnica è molto dibattuto soprattutto nei pazienti con tumore di stadio 1 e 2. Da uno studio randomizzato italiano condotto su 514 pazienti con carcinoma in stadio 1 è emerso che la linfadenectomia non determini un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (81% vs 81.7% a 5 anni, rispettivamente nel braccio con e senza) e sopravvivenza globale (85.9% vs 90% a 5 anni). Un'ulteriore conferma di questi dati emerge dall'analisi dei

risultati dello studio ASTEC, dove la linfadenectomia pelvica non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e intervallo di tempo libero di malattia. Pertanto, è altresì confermato dalle più recenti linee guida della ESGO la linfadenectomia non è raccomandata per questi pazienti.

Per le pazienti con rischio intermedio (invasione miometriale > 50% o grado 3 invasione miometriale < 50%), i dati della letteratura non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. La linfadenectomia può essere considerata a scopo di stadiazione in queste pazienti invece per le pazienti ad alto rischio (grado 3 con invasione miometriale > 50%), la linfadenectomia deve essere raccomandata.

Negli ultimi anni si sta affermando nella pratica della ginecologia oncologica il ricorso al sampling del linfonodo sentinella. Questo permette, in caso di negatività del linfonodo asportato, di evitare alla paziente la morbidità correlata alla linfadenectomia. La metodica del linfonodo sentinella si basa sul principio secondo il quale le cellule tumorali che penetrano nel circolo linfatico da un determinato distretto anatomico si localizzano nella prima stazione linfatica di drenaggio denominata appunto "linfonodo sentinella". In caso di localizzazione metastatica al linfonodo sentinella non si può escludere che cellule tumorali siano migrate a valle, mentre in caso di negatività tale ipotesi può essere ragionevolmente esclusa e si evita quindi alle pazienti di essere sottoposte alla procedura di linfadenectomia sistematica che, indipendentemente dal distretto in questione, espone al rischio di complicanze.

L'attendibilità del valore del linfonodo sentinella è stata largamente studiata per patologie quali il carcinoma mammario e il melanoma. Negli ultimi anni questa metodica è stata proposta per la stadiazione dei tumori della cervice uterina e dell'endometrio. Nella pratica clinica l'atteggiamento chirurgico varia da un'omissione completa della stadiazione linfonodale alla linfadenectomia radicale fino ai vasi renali.

Il fatto di non ricorrere alla linfadenectomia sistematica nelle pazienti affette da neoplasia endometriale o della cervice uterina è un ottimo risultato per la riduzione della morbilità postoperatoria, in particolare per la riduzione di complicanze che si possono associare alla linfadenectomia quali linfedema, linfocele e compromissione dei nervi pelvici. Il sampling del linfonodo sentinella risulta di particolare beneficio nelle pazienti obese, che risultano più suscettibili allo sviluppo del tumore endometriale e nelle quali l'esecuzione di una linfadenectomia radicale sistematica risulta tecnicamente difficoltosa.

2.Scopo del lavoro

Come descritto poco prima la chirurgia rappresenta il pilastro del trattamento del tumore dell'endometrio [3,5]. In particolare, l'isterectomia con salpingo-ooforectomia permette di rimuovere la lesione primaria e di identificare i pazienti con un alto rischio di recidive.

La Federazione Internazionale di ginecologia e ostetricia ha incluso la mappatura del linfonodo sentinella come parte integrante della stadiazione del tumore dell'endometrio. Tuttavia non esiste ancora l'approvazione per l'esecuzione della stadiazione retroperitoneale. L'American college of obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomanda la linfadenectomia, definendo così la stadiazione dei linfonodi parte integrante del trattamento del tumore dell'endometrio [4]. Allo stesso modo diversi studi retrospettivi, che valutano l'esecuzione della linfadenectomia hanno evidenziato il ruolo prognostico e terapeutico della stadiazione retroperitoneale. [3,5].

L' European Society for Medical Oncology (ESMO), la European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) e la European Society of Gynecological Oncology nella conferenza sul tumore dell'endometrio hanno raccomandato lo svolgimento della linfadenectomia nei casi di tumore dell'endometrio ad alto rischio [6]. Il tumore dell'endometrio ad alto rischio include l'adenocarcinoma di stadio 3 FIGO con profonda

invasione miometrale e l'adenocarcinoma di tipo non endometriode. Tuttavia studi di livello di evidenza A supportano l'adozione della linfadenectomia anche in questo quadro [6].

Recentemente, diversi studi hanno evidenziato che l'adozione della mappatura del linfonodo sentinella potrebbe sostituire la linfadenectomia nel tumore dell'endometrio in fase iniziale [7-10]. Rispetto alla linfadenectomia totale, la mappatura del linfonodo sentinella (SMN) consente un maggior rilevamento della malattia a livello linfonodale (grazie all'ultrastaging[11]) e riduce la mortalità correlata alla chirurgia [12]. Diversi studi hanno valutato l'utilizzo della mappatura del linfonodo sentinella nei casi di adenocarcinoma ad alto rischio. Tuttavia, nessuno studio ha confrontato i risultati ottenuti su pazienti con adenocarcinoma ad alto rischio sottoposti a sola mappatura del linfonodo sentinella con quelli di pazienti sottoposti a mappatura dei linfonodi sentinella seguita da linfadenectomia di backup.

Uno studio internazionale ha determinato quali fattori indirizzano gli onco-ginecologi nel praticare la mappatura del linfonodo sentinella [4]. Gli autori hanno riferito che il 67,7% dei chirurghi che esegue la mappatura ha poi praticato una linfadenectomia di back-up nei pazienti ad alto rischio [4].

Pertanto, nel presente studio, abbiamo valutato se la sola mappatura del linfonodo sentinella ha un impatto sugli outcome oncologici delle pazienti con tumore dell'endometrio ad alto rischio (FIGO stadio3 endometriode con invasione miometrale >50% e quelli con istologia non endometriode).

Come risultato secondario, abbiamo valutato l'interessamento linfonodale e confrontato i risultati del gruppo di pazienti sottoposto solo a mappatura del linfonodo sentinella con

quelli del gruppo sottoposto a mappatura del linfonodo sentinella seguita dalla linfadenectomia di backup.

3. Metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo internazionale multi-disciplinare approvato dall'Institutional Review Board (IRB#140/20). Per questo studio sono state valutate le cartelle di pazienti consecutivi con nuova diagnosi di tumore dell'endometrio ad alto rischio sottoposti a mappatura del linfonodo sentinella (sola o seguita da linfadenectomia di backup).

Gli istituti inclusi nello studio sono stati: (1) Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori, Milano, (2) Università dell'Insubria – Ospedale Del Ponte, Varese (Italia), (3) Università di Genova (Italia), (4) Università di Bologna (Italia), (5) Università Bicocca – Monza (Italia), Università La Sapienza, Roma (Italia), (7) Campus Biomedico, Roma (Italia) (8) Università della Svizzera Italiana (Lugano, Svizzera) e (9) Università di Berna (Svizzera). Abbiamo incluso pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia tra il 1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2019.

Tutte le pazienti arruolate nello studio hanno firmato il consenso informato per la raccolta dei dati al fine di ricerca.

Criteria di inclusione sono stati:

(1) età \geq 18 anni,

(2) esecuzione di isterectomia più dissezione linfonodale (inclusi (i) sola SNM e (ii) SNM seguita da linfadenectomia di backup),

(3) diagnosi di tumore dell'endometrio ad alto rischio (FIGO stadio 3 adenocarcinoma endometrioides con invasione miometriale >50% e istologia non endometrioides),

(4) nessun sospetto preoperatorio di linfonodi positivi e (5) almeno 90 giorni di follow-up.

Criteria di esclusione:

(1) consenso,

(2) sospetto preoperatorio o scoperta intraoperatoria di linfonodi ingrossati,

(3) presenza di malattia peritoneale macroscopica (i.e stadio IV)

(4) storia personale di assenza di cancro ginecologico (entro 5 anni).

In tutti gli istituti, i dati relativi alle procedure chirurgiche, i dati, la terapia adiuvante e le valutazioni di follow-up sono stati periodicamente registrati in banche dati informatizzate, gestiti e aggiornati da medici ed infermieri specializzati. La tassonomia proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è stata utilizzata per definire i sottotipi istologici [13]. Il grado di differenziazione ghiandolare e atipia citologica per determinare il grado e lo stadio sono stati riportati secondo i criteri della Federazione Internazionale di Ostetricia e Ginecologia (FIGO) [13]. Secondo il sistema di stratificazione proposta dalla conferenza di consenso ESMO-ESGO-ESTRO, i pazienti sono stati classificati come ad alto rischio se classificati FIGO stadio I tumore endometrioides EC, grado 3 con invasione miometriale $\geq 50\%$; non endometrioides EC [6]. Una descrizione dettagliata della procedura è riportata più avanti così come le tecniche per la mappatura linfonodale SNM [12-15]. Secondo il nostro protocollo istituzionale, i linfonodi sentinella sono stati sezionati parallelamente al loro asse principale, formando fette di 2-3 mm di spessore successivamente colorate (ematossilina ed eosina) e analizzate: in caso di risultati

negativi, due sezioni sono state sottoposte ad esame immunohistochimico con citocheratine (AE1 e AE3) per identificare eventuali micro-metastasi (ultrastaging); in caso di risultato positivo, il linfonodo è stato fissato in formaldeide e incluso in paraffina per ulteriori sezioni di controllo. I linfonodi non sentinella sono stati sezionati lungo l'asse maggiore, colorati (ematossilina ed eosina), e successivamente esaminati tradizionalmente. Per questo studio sono state registrate solo le complicanze gravi (grado 3 o superiore) a 90 giorni. La classificazione a fisarmonica è stata adottata per classificare le complicanze postoperatorie [14]. I criteri relativi alla somministrazione della terapia adiuvante e la descrizione dettagliata dei protocolli di follow-up sono riportati in seguito [16]. La terapia adiuvante è stata scelta dopo analisi multidisciplinari basate sull'analisi patologica. La terapia adiuvante consisteva nella radioterapia e/ o chemioterapia.

La radioterapia a fascio esterno (EBRT) è stata somministrata utilizzando radioterapia tridimensionale conforme o modulata in intensità per dosi standard in zona pelviche (45-50,4 Gy) e dosi para-aortiche di 45 Gy. La chemioterapia combinata a base di platino, di solito con paclitaxel o doxorubicina (o entrambi), è stato il trattamento preferito. Quando la chemioterapia era l'unica modalità adiuvante, da 4 a 6 cicli (più comunemente 6) sono stati somministrati in dosi standard. Date e siti di recidive sono stati anch'essi registrati. La recidiva è stata valutata utilizzando tecniche di imaging e una valutazione istologica effettuata (quando possibile), per confermare la presenza della malattia.

4. Analisi statistica

Poiché si trattava di un confronto retrospettivo tra gruppi, possibili errori di allocazione avrebbero potuto compromettere la qualità dei risultati. Pertanto, abbiamo eseguito un'analisi di corrispondenza propensioni-punteggio (Propensity score matching) cercando di stimare l'effetto di un trattamento esaminando i possibili fattori (ad esempio, variabili costituzionali) che avrebbero potuto far propendere per l'utilizzo di un trattamento piuttosto

che un altro (SNM da solo o SNM seguito da linfadenectomia), riducendo così al minimo i possibili pregiudizi di selezione intrinseci di uno studio retrospettivo.

Per eseguire questa analisi, abbiamo sviluppato un modello di regressione logistica multi-variabile:

- età

- indice di massa corporea e fattori di rischio uterino (i.e. istologia (endometriode vs. non endometriode), profondità di invasione miometriale (<50% rispetto >50%).

Le pazienti sono state abbinate 1:1 (per ogni paziente che aveva SNM abbiamo selezionato un paziente che aveva SNM seguito da linfadenectomia di backup). Per avere una corrispondenza del punteggio di propensione, abbiamo selezionato pazienti utilizzando un'ampiezza dell'intervallo $\leq 0,1$ di deviazione standard (SD) delle probabilità del punteggio di corrispondenza (stimato). Una descrizione dettagliata dell'attribuzione del punteggio di propensione è riportata in seguito [15]. Le statistiche descrittive di base sono state utilizzate per descrivere le popolazioni oggetto dello studio. Le differenze nelle variabili categoriche sono state analizzate usando il test esatto di Fisher. Una volta calcolati gli indici di probabilità (OR) e gli intervalli di confidenza del 95% (95%CI), abbiamo usato t-test e il test di Mann-Whitney per confrontare le variabili continue quando necessario. I risultati di sopravvivenza (sopravvivenza senza malattia e sopravvivenza complessiva) sono stati stimati utilizzando il modello di rischio proporzionale di Kaplan-Meier e Cox.

Il test di log-rank è stato utilizzato per confrontare il rischio di sviluppare la recidiva e il rischio di morte tra i due gruppi nel tempo. I valori $P < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata eseguita con GraphPad Prism

versione 6.0 (GraphPad Software, San Diego CA) e IBM-Microsoft SPSS versione 20.0 (SPSS Statistics. International Business Machines Corporation IBM 2013 Armonk, USA) per Mac. Power calculation è stato eseguito utilizzando G*power, versione 3.1 (Universität Düsseldorf, DE).

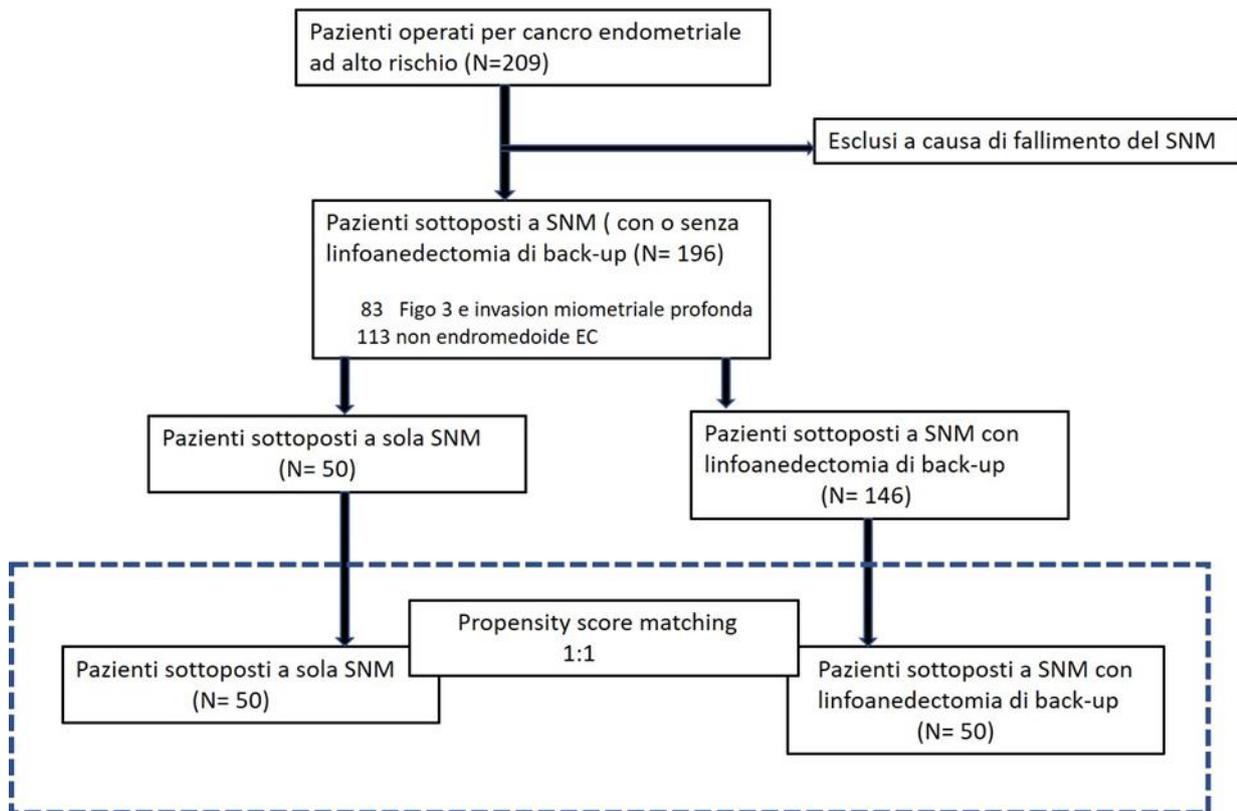


Figura1

5. Risultati

Globalmente, sono state analizzate le cartelle di 209 pazienti consecutivi con tumore dell'endometrio. Tredici (6,2%) pazienti sono stati escluse in quanto sottoposte a linfoadenectomia a seguito del fallimento della tecnica SNM, determinando così 196 (93.8%) pazienti per l'analisi finale.

La fig. 1 mostra il flusso dei pazienti attraverso la progettazione dello studio. La popolazione comprendeva 83 pazienti con diagnosi di tumore dell'endometrio FIGO stadio 3 con profonda invasione miometriale e 113 con istologia non endometriode. La mappatura del linfonodo sentinella (SNM) da sola e la SNM seguita da linfadenectomia di backup sono stati eseguiti rispettivamente su 50 e 146 pazienti. La tabella 1 mostra le caratteristiche dei pazienti. Considerando la media (range) della intera popolazione il follow-up fu di 18 mesi (range di 3,13 mesi).

5.1 Caratteristiche dell'interessamento linfonodale

Considerando l'intera coorte di 196 pazienti, 50 (25,5%) hanno avuto diagnosticata una metastasi nodale. Tutti i pazienti (n= 196) hanno avuto una mappatura SNM; mentre la linfadenectomia di backup è stata eseguita su 146 (74,4%) pazienti. La tabella 2 riporta le caratteristiche della malattia linfatica secondo l'approccio chirurgico.

Table 2
Characteristics of nodal disease.

	Pelvic area		Para-aortic area	
	Sentinel node mapping	Back-up lymphadenectomy	Sentinel node mapping	Back-up lymphadenectomy
Sentinel node mapping alone				
Endometrioid (n = 21)	5 (23.8%)	Not performed	1 (4.7%)	Not performed
Non-endometrioid (n = 29)	5 (17.2%)	Not performed	3 (10.3%)	Not performed
Sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy				
Endometrioid (n = 62)	14 (22.6%)	7 (11.3%)	0	3 (4.8%)
Non-endometrioid (n = 84)	9 (10.7%)	11 (13.1%)	2 (2.4%)	6 (7.1%)

Data are expressed in number (%).

Nel gruppo di pazienti sottoposti a sola SNM 14 pazienti su 50 (28%) è stata diagnosticata una malattia linfatica solo attraverso le valutazioni del linfonodo sentinella.

Nel gruppo di pazienti sottoposti a mappatura SNM seguita da linfadenectomia di backup, la mappatura SNM ha identificato 34 (23,2%) pazienti con malattia linfonodale. La linfadenectomia di backup ha identificato altri 2 pazienti con malattia linfonodale (che rappresentano il 5,8% dei pazienti con coinvolgimento nodale e l'1% pazienti di tutto il

gruppo affetti da SNM e linfadenectomia di backup). Queste due pazienti sono state sottoposte a SNM bilaterale dell'area pelvica (con risultato negativo) ed è stato rilevato un interessamento linfonodale in sede para-aortica. Concentrandosi sui pazienti sottoposti a SNM seguita da linfadenectomia di backup (Tabella 2), abbiamo osservato che la linfadenectomia di backup identifica 0 pazienti aggiuntivi con coinvolgimento linfonodale nel gruppo di pazienti con adenocarcinoma endometrioidale (n = 62) e 2 pazienti aggiuntivi con coinvolgimento linfonodale (entrambi in sede para-aortica) nel gruppo con adenocarcinoma non endometrioidale (n = 84). Inoltre, l'esecuzione della linfadenectomia di backup ha permesso di rimuovere linfonodi positivi in 16 (11%) pazienti (già identificati grazie all'SNM): delle quali 8 nel gruppo con adenocarcinoma endometrioidale e 8 nel gruppo non endometrioidale (p = 1,00, test esatto di Fisher). Caratteristiche della malattia linfonodale sono riportati nella tabella supplementare 1.

Table 1

Patients characteristics.

Characteristics	(N = 196)
Age, years	66.6 (35, 90)
BMI, Kg/m ²	25.8 (18.1, 33.7)
Histology	
Endometrioid FIGO grade 3	83 (42.4)
Serous	47 (23.9)
Clear cells	29 (14.8)
Carcinosarcoma	25 (12.8)
Other	12 (6.1)
FIGO stage of disease	
Stage I	101 (51.5)
Stage II	17 (8.7)
Stage III	72 (36.7)
Stage IV (occult at surgery)	6 (3.1)
Deep myometrial invasion (>50%)	
No	54 (27.5)
Yes	142 (72.5)
LVI	
No	129 (65.8)
Yes	67 (34.2)
Peritoneal cytology	
Negative	65 (33.2)
Positive	10 (5.1)
Unknown	121 (61.7)
Cervical stroma involvement	
No	172 (87.8)
Yes	24 (12.2)
Adnexal/serosal involvement	
No	183 (93.3)
Yes	13 (6.7)
Positive pelvic nodes	
No	156 (79.6)
Yes	40 (20.4)
Positive para-aortic nodes	
No	180 (91.8)
Yes	16 (8.2)
Number of nodes retrieved via SNM	
Pelvic sentinel nodes	3 (1.7)
Para-aortic sentinel nodes	0 (0.1)
Number of nodes retrieved via backup lymphadenectomy	
Pelvic nodes	21 (4, 44)
Para-aortic nodes	17 (4, 39)
Adjuvant therapy	
No	17 (8.7)
Yes	179 (91.3)
Type of adjuvant therapy	
Radiotherapy	36 (18.3)
Chemotherapy	79 (40.3)
Radiotherapy + Chemotherapy	56 (28.5)
Unknown	8 (4)
Vaginal brachitherapy ^a	28 (14.2)

Data are expressed in number (%) and median (range). Abbreviation: BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Obstetrics and Gynecology; SNM, sentinel node mapping.

^a In addition to other type of adjuvant therapy.

5.2. Fattori predittivi di sopravvivenza

Considerando l'intero gruppo di 196 pazienti, abbiamo valutato come le diverse variabili potessero avere un impatto sul rischio di recidiva di pazienti con SNM (con o senza linfoadectomia di backup). Complessivamente, 35 pazienti hanno sviluppato una recidiva di malattia. La sopravvivenza media a distanza senza malattia per pazienti con recidiva erano 11,6 (1, 36) mesi. Attraverso un'analisi univariata, i fattori che influenzano la sopravvivenza senza malattia erano: età (HR:1,04 (95%CI: 1.004, 1.082) per aumento di 1

anno); Figo stage >I (HR: 2.75 (95%CI: 1.351, 5.637)), LVSI (HR: 2.68 (95%CI: 1.333, 5.396)), coinvolgimento linfodale (HR: 2.32 (95%CI: 1.189, 4.543)) e coinvolgimento del linfonodo sentinella (HR: 2,08 (95%CI: 1.046, 4.134)). Tuttavia, attraverso l'analisi multivariata, solo LVSI (infiltrazione degli spazi linfovaskolari) è stato associato a una peggiore sopravvivenza senza malattia (HR: 2,29 (95% CI: 1.073, 4.886)). I fattori che prevedono la sopravvivenza senza malattia sono riportati nella tabella 3.

Complessivamente, 26 (13,2%) pazienti sono deceduti. I valori di follow-up per questi pazienti sono: media 16,4 mesi, range 3,42 mesi. Attraverso l'analisi univariata, i fattori che influenzano la sopravvivenza complessiva sono stati: età (HR: 1,06 (95% CI: 1.018, 1.118) per aumento di 1 anno), coinvolgimento linfonodale (HR: 2.66 (95%CI: 1.223, 5.816)) e coinvolgimento dei linfonodi recuperati tramite linfoadectomia di riserva (HR: 2.88 (95%CI: 1.223, 6.818)). Attraverso l'analisi multivariata, solo l'aumento dell'età è stato associato alla sopravvivenza complessiva (HR: 1,05 (95%CI: 1.003, 1.101) per 1 anno di aumento). Fattori che prevedono la sopravvivenza senza malattia sono riportati nella tabella 4.

Table 4
Factors predicting overall survival.

	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Age, years	1.06 (1.018, 1.118)	0.007	1.05 (1.003, 1.101)	0.037
BMI, kg/mq	0.96 (0.891, 1.055)	0.469	-	-
Year of surgery	0.78 (0.655, 1.078)	0.751		
Histology		0.380		-
Endometrioid	Reference		-	
Non-endometrioid	1.42 (0.646, 3.148)		-	
Stage of disease		0.064		-
Stage I	Reference		-	
Stage II or more	2.14 (0.956, 4.816)		-	
Type of nodal assessment		0.083		-
SNM	Reference		-	
SNM plus backup lymphadenectomy	2.90 (0.871, 9.675)		-	
Cervical stromal involvement		0.593		-
No	Reference		-	
Yes	0.47 (0.140, 2.512)		-	
Adnexal/serosal involvement		0.414		-
No	Reference		-	
Yes	0.04 (0.001, 76.75)		-	
Lympho-vascular space involvement		0.097		-
No	Reference		-	
Yes	1.98 (0.884, 4.454)		-	
Positive peritoneal washing		0.728		-
No	References		-	
Yes	0.04 (0.010, 60.38)		-	
Nodal involvement		0.014		0.199
No	Reference		Reference	
Yes	2.66 (1.223, 5.816)		2.36 (0.636, 8.801)	
Sentinel node involvement		0.061		-
No	Reference		-	
Yes	2.16 (0.964, 4.872)		-	
Back-up node involvement		0.016		0.839
No	Reference		Reference	
Yes	2.88 (1.223, 6.818)		1.14 (0.303, 4.358)	
Para-aortic nodal involvement		0.685		-
No	Reference		-	
Yes	0.66 (0.089, 4.980)		-	
Type of nodal involvement				-
Low volume disease	0.02 (0.001, 6.940)	0.195	-	
Macrometastasis	11.9 (0.211, 80.90)	0.167	-	
Adjuvant therapy		0.331		-
No	Reference		-	
Yes	2.69 (0.365, 19.89)		-	
Adjuvant chemotherapy		0.404		-
No	References		-	
Yes	1.54 (0.810, 2.333)		-	
Adjuvant radiotherapy		0.320		-
No	References		-	
Yes	2.40 (0.811, 7.605)		-	
Adjuvant radiotherapy + chemotherapy		0.496		-
No	References		-	
Yes	2.35 (0.601, 6.210)		-	

5.3 Confronto SNM da sola con SNM più linfadenectomia di backup: un confronto di propensione.

Al fine di ridurre l'impatto di possibili fattori confondenti nei nostri risultati, abbiamo eseguito un confronto di propensione. Applicando un confronto propensioni-punteggio abbinato, abbiamo selezionato 50 coppie di pazienti (100 soggetti). Come riportato nella sezione del metodo, i pazienti sono stati abbinati in base all'età, BMI, istologia, e profondità di invasione miometriale (<50% o >50%). Le caratteristiche di base dei pazienti inclusi nel confronto con propensione è riportato in Supplemental Tabella 2

	Sentinel node mapping	Back-up lymphadenectomy	Sentinel node mapping	Back-up lymphadenectomy
<hr/>				
Sentinel node mapping alone				
Endometrioid (n = 21)	5 (23.8%)	Not performed	1 (4.7%)	Not performed
Non-endometrioid (n = 29)	5 (17.2%)	Not performed	3 (10.3%)	Not performed
Sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy				
Endometrioid (n = 62)	14 (22.6%)	7 (11.3%)	0	3 (4.8%)
Non-endometrioid (n = 84)	9 (10.7%)	11 (13.1%)	2 (2.4%)	6 (7.1%)
<hr/>				
	<u>Pelvic area</u>		<u>Para-aortic area</u>	

Data are expressed in number (%).

5.4. Risultati perioperatori

Analizzando i risultati perioperatori abbiamo osservato che i pazienti sottoposti a sola SNM hanno avuto mediamente tempi di recupero più brevi rispetto ai pazienti sottoposti a SNM seguita da linfadenectomia di backup (137 vs. 210 min; $p < 0,001$). La perdita di sangue stimata e il tasso trasfusionale erano simili tra i gruppi. Nessuno ricorso alla chirurgia di tipo open si è verificato nel gruppo di pazienti sottoposti a SNM mentre 2 pazienti sottoposti a SNM seguiti da linfadenectomia di backup sono state sottoposte ad un intervento chirurgico a cielo aperto ($p = 0,494$; Fisher test esatto). I motivi sono stati: sanguinamento incontrollato ($n = 1$) e difficoltà tecniche ($n = 1$). La permanenza media in ospedale è stata più lunga per i pazienti sottoposti a SNM più linfadenectomia di backup rispetto alla sola SNM (4,5 vs. 2 giorni; $p < 0,001$). Nella coorte SNM non si è verificata alcuna complicazione grave. Mentre, tre pazienti sottoposti a SNM più linfadenectomia di backup hanno presentato complicanze entro 90 giorni. Tra questi: ematoma pelvico che ha richiesto drenaggio guidato con CT-scan, linfocele nell'area para-aortica che ha richiesto drenaggio percutaneo e linforrea causando la deiscenza vaginale. Questi due ultimi eventi potrebbero essere direttamente correlati all'esecuzione della linfadenectomia di backup. La tabella 3 supplementare riporta i risultati perioperatori.

Table 3
Factors predicting disease-free survival.

	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Age, years	1.04 (1.004, 1.082)	0.032	1.03 (0.994, 1.080)	0.093
BMI, kg/mq	1.01 (0.951, 1.083)	0.656	-	-
Year of surgery	0.89 (0.685, 1.084)	0.841	-	-
Histology		0.562		-
Endometrioid	Reference		-	
Non-endometrioid	1.22 (0.621, 2.406)		-	
Stage of disease		0.005		0.288
Stage I	Reference		Reference	
Stage II or more	2.75 (1.351, 5.637)		1.65 (0.654, 4.179)	
Type of nodal assessment		0.060		-
SNM	Reference		-	
SNM plus backup lymphadenectomy	2.48 (0.963, 6.406)		-	
Cervical stromal involvement		0.447		-
No	Reference		-	
Yes	1.40 (0.583, 3.389)		-	
Adnexal/serosal involvement		0.322		-
No	Reference		-	
Yes	0.36 (0.050, 2.678)		-	
Lympho vascular space involvement		0.006		0.032
No	Reference		Reference	
Yes	2.68 (1.333, 5.396)		2.29 (1.073, 4.886)	
Positive peritoneal washing		0.775		-
No	Reference		-	
Yes	1.36 (0.163, 11.35)		-	
Nodal involvement		0.014		0.617
No	Reference		Reference	
Yes	2.32 (1.189, 4.543)		1.49 (0.310, 7.191)	
Sentinel node involvement		0.037		-
No	Reference		- ^a	
Yes	2.08 (1.046, 4.134)		-	
Back-up node involvement		0.065		-
No	Reference		-	
Yes	2.08 (0.956, 4.564)		-	
Para-aortic nodal involvement		0.336		-
No	Reference		-	
Yes	0.37 (0.052, 2.755)		-	
Type of nodal involvement				-
Low volume disease	0.43 (0.118, 1.585)	0.206	-	
Macrometastasis	2.14 (0.674, 8.635)	0.176	-	
Adjuvant therapy		0.133		-
No	Reference		-	
Yes	4.59 (0.628, 33.62)		-	
Adjuvant chemotherapy		0.211		-
No	Reference		-	
Yes	3.54 (0.701, 7.230)		-	
Adjuvant radiotherapy		0.405		-
No	Reference		-	
Yes	3.51 (0.688, 24.56)		-	
Adjuvant radiotherapy + chemotherapy		0.204		-
No	Reference		-	
Yes	1.03 (0.801, 2.021)		-	

5.5 Outcome di sopravvivenza

Considerando la popolazione di pazienti inclusa nella coorte della propensity Matched , la media del follow-up e il range per i pazienti sottoposti a sola SNM e SNM più linfadenectomia di backup sono rispettivamente di mesi 16,4 (3, 109) e 18,2 (3.106) mesi. Otto (16%) e sei (12%) pazienti hanno sviluppato recidiva dopo sola SNM e SNM più backup linfadenectomia. La tabella supplementare 4 mostra il sito di ricorrenza per i pazienti inclusi nell'analisi abbinata alla propensione. Sei (12%) pazienti per gruppo sono morti a causa di una malattia. Le curve di sopravvivenza sono visualizzate in Fig. 2. La sopravvivenza senza malattia ($p = 0,416$, test di log-rank) e la sopravvivenza complessiva ($p = 0,940$, test di log-rank) erano simili tra i gruppi.

6. Discussione

Il presente studio ha valutato i fattori che influenzano la sopravvivenza nei casi di tumore dell'endometrio ad alto rischio (quelli con FIGO grado 3 endometrioidi EC con invasione miometriale > 50% e istologia non endometrioidi) sottoposti a SNM.

Abbiamo osservato una serie di risultati degni di nota.

- In primo luogo, l'LVSI (infiltrazioni spazi linfovaskolari) è uno dei fattori prognostici più importanti che prevedono un alto tasso di ricorrenza.

- In secondo luogo, in casi di EC ad alto rischio, linfadenectomia di backup eseguita dopo SNM ha permesso di identificare il 5% dei pazienti con interessamento linfonodale (1% dell'intero gruppo dei pazienti ad alto rischio).
- In terzo luogo, la linfadenectomia di backup consente di rimuovere ulteriori linfonodi positivi nei pazienti (11% dei pazienti) già diagnosticati con interessamento linfonodale tramite SNM.
- In quarto luogo, l'esecuzione della linfadenectomia di backup è poco correlata a gravi esiti perioperatori. In questo studio, i pazienti sottoposti a linfadenectomia di backup hanno avuto un maggior tempo di recupero e una maggiore durata della degenza ospedaliera.
- Sebbene non significativo, i pazienti sottoposti a linfadenectomia di backup erano quelli con maggiore rischio di morbidità legata alla chirurgia.
- Infine, sulla base dell'analisi di sopravvivenza eseguita in tutta la coorte di pazienti (n = 196) e dopo l'adozione di un algoritmo di propensione comparativa (50 contro 50) abbiamo osservato che l'esecuzione della linfadenectomia di backup non ha avuto alcun impatto nella sopravvivenza senza malattia o nella sopravvivenza complessiva

Sono stati fatti diversi tentativi per dimostrare l'effetto della rimozione linfonodale nei pazienti con tumore dell'endometrio [8-12]. I risultati di due studi randomizzati non hanno però dimostrato il ruolo terapeutico della linfadenectomia pelvica e (limitato) para-aortica nei casi di tumore dell'endometrio[17]. I risultati cumulativi di questi studi hanno evidenziato come la rimozione linfonodale non ha alcun impatto sulla sopravvivenza senza malattia (HR: 1,23; 95%CI, 0,96–1,58) e sulla sopravvivenza (17) complessiva (HR: 1,07; 95% CI, 0,81–1,43).

Tuttavia, questi studi hanno avuto potenziali insidie e i loro risultati dovrebbero essere applicati con cautela. Nel 2010, Todo ed altri hanno svolto un'analisi retrospettiva della coorte volta a valutare il ruolo della linfadenectomia para-aortica nelle pazienti con tumore dell'endometrio a rischio intermedio ed alto (lo studio SEPAL) [18]. L'aggiunta della linfadenectomia para-aortica ha portato a un prolungamento della sopravvivenza complessiva nei pazienti EC (HR: 0.53; 95%CI:0,38–0,76).

Gli autori hanno osservato che la linfadenectomia para-aortica non ha avuto un impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con tumore dell'endometrio a basso rischio, mentre è da considerarsi come fattore prognostico positivo nei pazienti con tumore dell'endometrio (18) a rischio intermedio e alto. Tuttavia, nessuno studio di evidenza di livello A supporta l'adozione della linfadenectomia anche in questo gruppo di pazienti [17].

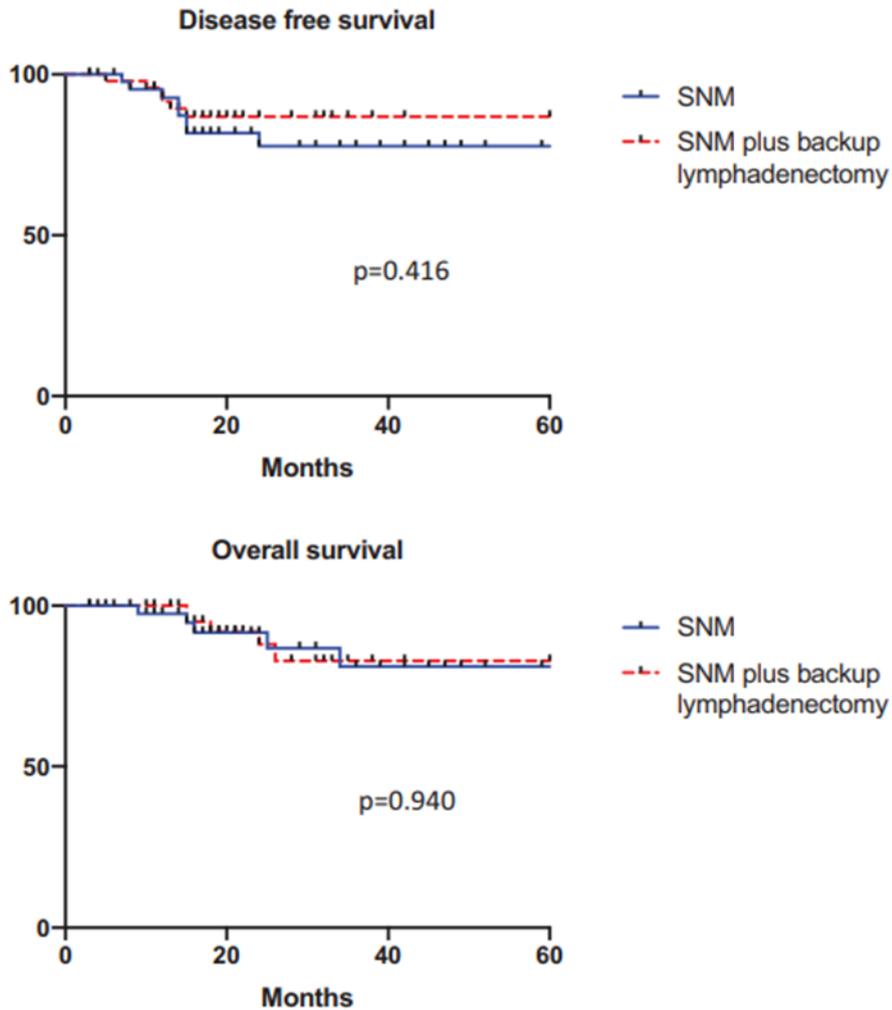


Fig. 2. Survival outcomes: disease-free survival (A) and overall survival (B).

Recentemente, l'introduzione della SNM sembra superare la questione dell'esecuzione della linfadenectomia. La SNM mira a identificare il primo linfonodo di drenaggio dell'utero (cd linfonodo sentinella), identificando così la malattia nel linfonodo e riducendo la morbilità della convenzionale linfadenectomia. L'accumulo di prove evidenzia che

l'esecuzione della SNM invece della rimozione linfonodale è sicura ed efficace [19-23]. Le linee guida NCCN includevano l'SNM come opzione nel protocollo per il trattamento di EC [5]. In una recente pubblicazione del nostro gruppo di studio, abbiamo confrontato tre tipi di valutazione nodale: SNM da sola; SNM seguita da linfoadenectomia di backup; linfoadenectomia [15]. In questa indagine (principalmente basata su malattie a basso rischio), i pazienti sottoposti a SNM seguita da linfoadenectomia di backup hanno avuto una maggiore possibilità di avere diagnosticata una malattia allo stadio IIIC rispetto a quelli sottoposti alla sola linfoadenectomia ($p = 0,02$); mentre non abbiamo osservato differenza nella capacità diagnostica tra la SNM seguita dalla linfoadenectomia di backup e la SNM da sola ($p = 0.389$) [15]. Nel presente studio invece (basato su tumori endometriali ad alto rischio), abbiamo ottenuto risultati discordanti. Nell'adenocarcinoma non endometriode, la SNM non è riuscita a identificare linfonodi positivi nel 9,5% dei pazienti. Inoltre, a 8 pazienti su 10 diagnosticati con linfonodi positivi (tramite SNM) sono stati individuati nuovi linfonodi positivi tramite linfoadenectomia di backup. Sebbene nessun dato supporti il valore terapeutico della linfoadenectomia nella rimozione di linfonodi non ingombranti, queste informazioni sono di fondamentale importanza per la Comunità oncologica ginecologica. È interessante notare che nel nostro studio (come confermato da altre esperienze) l'esecuzione di SNM vs. linfoadenectomia di backup non ha avuto un impatto sulla sopravvivenza nelle pazienti con tumore dell'endometrio ad alto rischio.

È interessante notare che Schlappe ed altri hanno valutato il ruolo della SNM nei pazienti con tumore dell'endometrio con cellule sierose e chiare [10]. Hanno confrontato 118 pazienti sottoposti a SNM (utilizzando l'algoritmo Memorial Sloan Kettering) con 96 pazienti sottoposti a linfoadenectomia completa pelvica e para-aortica [10].

L'individuazione di linfonodi con linfa pelvica metastatica è avvenuta nel 22% dei pazienti della coorte SNM rispetto al 20% dei pazienti della coorte dei pazienti di linfoadenectomia

($p = 0,83$). Allo stesso modo, l'individuazione di linfonodi para-aortici metastatici è stata del 7,6% dei pazienti della coorte SNM rispetto all'11,5% di pazienti nella coorte di linfoadectomia ($p = 0,34$). Hanno osservato che il tipo di valutazione nodale non ha avuto un impatto sulla sopravvivenza risultati [10], avvalorando i nostri risultati. Infatti, nel presente studio, il tipo di valutazione linfonodale non ha influito sui risultati di sopravvivenza. Noi abbiamo osservato che l'11% dei pazienti con istologia non endometrioidale (corrispondente al 44% dei pazienti con malattia linfonodale) aveva ulteriori linfonodi positivi che sono stati rimossi solo dalla linfoadectomia di backup. Tuttavia, l'esecuzione della linfoadectomia di backup non ha impattato il tasso di recidive.

Possiamo ipotizzare che l'adozione diffusa di una terapia sistemica aggiuntiva (chemioterapia [24]) in questa coorte di pazienti potrebbe ridurre le possibili differenze di sopravvivenza legate ai diversi trattamenti locali (i.e. SNM vs SNM più linfoadenectomia di backup).

Nasioudis e altri hanno valutato i modelli di utilizzo e i risultati della SNM su pazienti con EC ad alto rischio (Endometrioidale G3 e EC non endometrioidale), utilizzando dati del National Cancer Database (25). Sono stati analizzati i dati di 2882 pazienti. I tassi di linfonodi positivi erano simili tra i due approcci così come i risultati di sopravvivenza a 3 anni (84,3% per la SNM e 86,8% per la linfoadectomia) [25]. Il tasso della SNM è aumentato dal (7,5%) dell'anno 2012 al 25,2% dell'anno 2015 [25]. È interessante notare che Multinu ed altri hanno confrontato le sopravvivenze in pazienti con progressione senza progressione e causano sopravvivenze specifiche in pazienti con CE di stadio IIIC non bulky con linfoadectomia o SNM [26]. Il rischio di progressione non era significativamente diverso tra gli approcci (HR: 1,27; (95%CI: 0,60–2,67); $p = 0,53$) [26], evidenziando così l'importanza diagnostica dell'identificazione dei linfonodi positivi, indipendentemente dal tipo di intervento chirurgico.

Il presente lavoro presenta diverse limitazioni che potrebbero influenzare l'interpretazione dei nostri risultati. In primo luogo, i limiti intrinseci della natura retrospettiva dello studio. In secondo luogo, il relativo breve follow-up della popolazione oggetto dello studio. In terzo luogo, la piccola dimensione del campione costituito dalla popolazione studiata.

Tuttavia, dobbiamo prendere in considerazione che sia l'adenocarcinoma di tipo endometrioide FIGO grado 3 EC con invasione profonda che il tipo non endometrioide rappresentano eventi non comuni. Pertanto, il nostro studio, sebbene caratterizzato da una dimensione del campione relativamente di piccole dimensioni, è uno dei gli studi più grandi che riguardano pazienti con tali caratteristiche.

Un'analisi a posteriori della potenza di calcolo, suggerisce (con un errore alfa di 0,05, e una potenza (1- errore beta) di 0,80) che sono necessari circa 2700 pazienti per gruppo per dimostrare una differenza statistica tra i due gruppi in termini di sopravvivenza senza malattia; così, evidenziando la somiglianza tra i gruppi. Sulla base di tutte queste limitazioni, i risultati del nostro studio devono essere interpretati con cautela, e necessitano di ulteriore convalida.

I principali punti di forza della nostra ricerca sono stati: la tipologia internazionale e multi-istituzionale, il numero di quasi 200 pazienti con caratteristiche ad alto rischio, l'adozione di un sofisticato metodo statistico (i.e. algoritmo di propensione comparativa).

Il SELECT (SEntinel Lymph node Endometrial Cancer Trial) indagherà il ruolo della SNM nella CE ad alto rischio intermedio [27]. Tuttavia, i risultati del test SELECT saranno disponibili nel 2026. Pertanto, le esperienze retrospettive e prospettive dovrebbero essere usate per valutare il ruolo del diffuso utilizzo della SNM nel tumore dell'endometrio

ad alto rischio. Allo stesso modo, dovremmo unire le forze, focalizzando il ruolo della SNM nel tumore dell'endometrio ad alto rischio.

7. Conclusioni

In conclusione, il presente studio ha esaminato una vasta serie di pazienti sottoposti a SNM (con o senza linfadenectomia di backup) per EC ad alto rischio. Nella nostra serie, l'esecuzione della linfadenectomia di backup non ha migliorato la sopravvivenza senza malattia e la sopravvivenza complessiva nella EC ad alto rischio. Sono necessarie ulteriori prove al fine di identificare l'approccio più utile nei pazienti a rischio di coinvolgimento linfonodale.

Contributo dell'autore

Concettualizzazione: GB, FR. Metodologia: Tutti gli autori.; Raccolta dati: Tutti gli autori; Amministrazione del progetto: FR.; Supervisione: MM, FG, FL; Fr.; scrittura – bozza originale: Tutti gli autori; scrittura – recensione e modifica: tutti Autori.

Dichiarazione di interesse concorrente

Gli Autori non dichiarano conflitti di interesse. Nessuna fonte di finanziamento ha sostenuto questa investigatio

Appendice A.

Dati supplementari I dati supplementari a questo articolo sono disponibili online all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.008>.

8. Bibliografia

1. Landis SH, Murray T, Golden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1999. *Cancer Stat* 1999;49:8-31.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Yound J. Cancer incidence in five continents, vol. 7. Lyon: IARC; 1997.
3. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:227-242.
4. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13:295-308.
5. Brinton LA, Berman ML, Mortel R et al. Reproductive, menstrual. And medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
6. Henderson BE, Casagrande Jt, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983; 47: 749-56.
7. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23-9
8. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:43-9. 67
9. Jafari K, Javaheri G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 51:97- 100.
10. Gusberg SB, Hall RE. Precursors of corpus cancer. III. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstet Gynecol* 1961;17:397-412.
11. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-13.
12. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
13. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998; 91:35-9.
14. Hulka BS, Fowler Jr WC, Kaufmann DG, et al. Estrogen and endometrial cancer: cases and two control groups from North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1968;137:92-101.
15. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969-72.
16. Tseng I, Gurpide E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:402-4. 68
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
18. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptive and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277-84.
19. Hulka BS, Chambless LE, Kaufman DG, Fowler Jr WC, Greenberg BG. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 1982;247 :475-7.

- 20.Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994; 5:227-33.
- 21.Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, et al.Diet, Body size, Physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997; 57:5077-85.
- 22.Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper- body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA* 1991;266:1808-11.
- 23.Tornberg SA, Carstensen JN. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer* 1994;69:358-61.
- 24.Austin H, Austin Jr JM, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991;51:568-72.
- 25.Enriori CL, Reforzo Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol Oncol* 1984; 17:1-
- 26.Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD, et al. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrin Metab* 1981; 52:404-8.
- 27.Elliott EA, Matanoski GM, Rosenshein NB, Grumbine FC, Diamond EL. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39:253-8.
- 28.Parazzini F, La vecchia C, Negro E, Moron S, Chatenoud L. Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case- control study. *Gynecol Oncol* 1995;56:195-9.
- 29.Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:35-40.
- 30.Levi F, La vecchia C, Gulie C, Franceschi S, Negro E. Oestrogen replacement treatment and risk of endometrial cancer: an assessment of the role of covariates. *Eur J Cancer* 1993; 29a:1445-9.
- 31.Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002;3: 470-80.
- 32.Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck Johnsen T, Mencer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:151-5.
- 33.Franks AL, Kendrick JS, Tyler jr CW. Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:20-3.
- 34.Levi F, Franceschi F, Negro E, La vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:3575-81.
- 35.Katsouyanni K, Boyle P, Trichopoulos D. Diet and urine estrogens among postmenopausal women. *Oncology* 1991;48:490-4.
- 36.Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case- control study of endometrial cancer in relation to reproductive somatometric and lifestyle variables. *Oncology* 1996;53:354-9.
- 37.Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yun J, Lichtstein P, Nyren O. Life style and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999;82:38-42.
- 38.Parazzini F, La vecchia C, D'Avanzo B, Moron S, Chatenoud L, Ricci E. Alcohol and endometrial cancer risk: 71 findings from an Italian case- control study. *Nutr Cancer* 1995; 23:55-62.
- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, *Cancer statistics, 2020*, *CA Cancer J. Clin.* 70 (1) (2020 Jan) 7–30, <https://doi.org/10.3322/caac.21590> (Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902).
- [2] A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward, *Cancer statistics, 2010*, *CA Cancer J. Clin.* 60 (5)

- (2010 Sep-Oct) 277–300, <https://doi.org/10.3322/caac.20073> (Epub 2010 Jul 7. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr;61(2):133–4. PMID: 20610543).
- [3] G. Bogani, S. Cappuccino, J. Casarin, D.M.M. Narasimhulu, W.A. Cilby, G.E. Glaser, et al., Role of adjuvant therapy in stage IIIC2 endometrial cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 30 (8) (2020 Aug) 1169–1176, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001446> (Epub 2020 Jul 9. PMID: 32646864).
- [4] J. Casarin, F. Multinu, N. Abu-Rustum, et al., Factors influencing the adoption of the sentinel lymph node technique for endometrial cancer staging: an international survey of gynecologic oncologists, *Int. J. Gynecol. Cancer* 29 (1) (2019) 60–67, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000020>.
- [5] W.J. Koh, N.R. Abu-Rustum, S. Bean, K. Bradley, S.M. Campos, K.R. Cho, et al., Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology, *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 16 (2) (2018 Feb) 170–199, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006> (PMID: 29439178).
- [6] N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann, et al., ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up, *Int. J. Gynecol. Cancer* 26 (1) (2016 Jan) 2–30, <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609> PMID: 26645990; PMCID: PMC4679344.
- [7] J.J. Mueller, S. Pedra Nobre, K. Braxton, K.M. Alektiar, M.M. Leitao Jr., C. Aghajanian, et al., Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 157 (3) (2020 Jun) 619–623, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.025> Epub 2020 Apr 1. PMID: 32247604; PMCID: PMC7293586.
- [8] M.M. Leitao Jr., Q.C. Zhou, N.R. Gomez-Hidalgo, A. Iasonos, R. Baser, M. Mezzacello, et al., Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy, *Gynecol. Oncol.* 156 (1) (2020 Jan) 147–153, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.003> Epub 2019 Nov 25. PMID: 31780238; PMCID: PMC6980687.
- [9] J.A. Ducie, A.G.Z. Eriksson, N. Ali, M.E. McGree, A.L. Weaver, G. Bogani, et al., Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease, *Gynecol. Oncol.* 147 (3) (2017 Dec) 541–548, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.030> (Epub 2017 Sep 29. PMID: 28965698).
- [10] B.A. Schlappé, A.L. Weaver, M.E. McGree, J. Ducie, A.G. Zahl Eriksson, S.C. Dowdy, et al., Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 156 (1) (2020 Jan) 62–69, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.003>

2019.11.002 (Epub 2019 Nov 24. PMID: 31776037; PMCID: PMC6980738).

[11] G. Bogani, A. Mariani, B. Paolini, A. Ditto, F. Raspagliesi, Low-volume disease in endometrial cancer: the role of micrometastasis and isolated tumor cells, *Gynecol. Oncol.*

153 (3) (2019 Jun) 670–675, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.027> (Epub 2019 Mar 1. PMID: 30833134).

[12] A. Papadia, I. Zapardiel, B. Bussi, et al., Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye, *J.*

Cancer Res. Clin. Oncol. 143 (3) (2017 Mar) 475–480, <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2297-y> (Epub 2016 Nov 3. PMID: 27812854).

[13] T. Grassi, F. Dell'Orto, M. Jaconi, M. Lamanna, E. De Ponti, M. Paderno, et al., Two ultrastaging protocols for the detection of lymph node metastases in early-stage

cervical and endometrial cancers, *Int. J. Gynecol. Cancer* 30 (9) (2020 Sep) 1404–1410, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001298> (Epub 2020 May 5. PMID: 32376740).

[14] G. Bogani, F. Multinu, S.C. Dowdy, W.A. Cliby, T.O. Wilson, B.S. Gostout, et al., Incorporating robotic-assisted surgery for endometrial cancer staging: analysis of morbidity and costs, *Gynecol. Oncol.* 141 (2)

(2016 May) 218–224, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.016> (Epub 2016 Feb 16. PMID: 26896826).

[15] G. Bogani, J. Casarin, U. Leone Roberti Maggiore, A. Ditto, C. Pinelli, A. Dell'acqua, et al., Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy,

sentinel node mapping followed by lymphadenectomy and sentinel node mapping alone: long-term results of a propensity-matched analysis, *Gynecol. Oncol.* 158

(1) (2020 Jul) 77–83, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.691> (Epub 2020 May 7. PMID: 32389376).

[16] F. Raspagliesi, G. Bogani, C. Pinelli, J. Casarin, A.M. Cerrotta, C.T. Delle Curti, et al., Patterns of failure after adjuvant “sandwich” chemo-radio-chemotherapy in locally advanced (stage III-IVA) endometrial cancer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 30 (2020 Jul)

<https://doi.org/10.1007/s00432-020-03339-y> (Epub ahead of print. PMID: 32734325).

[17] G. Bogani, S.C. Dowdy, W.A. Cliby, B.S. Gostout, S. Kumar, F. Ghezzi, F. Multinu, A. Mariani, Incisional recurrences after endometrial cancer surgery, *Anticancer Res.* 35 (11) (2015 Nov) 6097–6104 (PMID: 26504035).

[18] Y. Todo, H. Kato, M. Kaneuchi, H. Watari, M. Takeda, N. Sakuragi, Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis, *Lancet* 375 (2010) 1165–1172 (Published erratum appears in *Lancet* 2010; 376: 59

[19] E.C. Rossi, L.D. Kowalski, J. Scalici, L. Cantrell, K. Schuler, R.K. Hanna, et al., A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study, *Lancet Oncol.* 18 (3) (2017 Mar) 384–392, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30068-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2) (Epub 2017 Feb 1. PMID: 28159465).

[20] M. Frumovitz, M. Plante, P.S. Lee, S. Sandadi, J.F. Lilja, P.F. Escobar, et al., Nearinfrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial, *Lancet Oncol.* 19 (10) (2018 Oct) 1394–1403,

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30448-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30448-0) (Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143441; PMCID: PMC6580418).

[21] H. Niikura, K. Tsuji, H. Tokunaga, M. Shimada, M. Ishikawa, N. Yaegashi, Sentinel node navigation surgery in cervical and endometrial cancer: a review, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 49 (6) (2019 Jun 1) 495–500, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz062> (PMID: 31070770).

[22] A. Rozenholc, V. Samouelian, T. Warkus, P. Gauthier, D. Provencher, P. Sauthier, et al., Green versus blue: randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 153 (3) (2019 Jun) 500–504, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.103> (Epub 2019 Mar 20. PMID: 30902369). [23] R.W. Holloway, S. Ahmad, J.E. Kendrick, G.E. Bigsby, L.A. Brudie, G.B. Ghurani, et al., A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer, *Ann. Surg. Oncol.* 24 (7) (2017 Jul) 1972–1979, <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5825-3> (Epub 2017 Mar 6. PMID: 28265777).

[24] D. Matei, V. Filiaci, M.E. Randall, D. Mutch, M.M. Steinhoff, P.A. DiSilvestro, et al., Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer, *N. Engl. J. Med.* 380 (24) (2019 Jun 13) 2317–2326, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813181> (PMID: 31189035; PMCID: PMC6948006).

[25] D. Nasioudis, B.B. Albright, A. Roy, et al., Patterns of use and outcomes of sentinel lymph node mapping for patients with high-grade endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* (2020 Sep) <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.023> 28:S0090-8258(20) 33916-0. (Epub ahead of print. PMID: 33004215).

[26] F. Multinu, J.A. Ducie, A.G.Z. Eriksson, B.A. Schlappe, W.A. Cliby, G.E. Glaser, et al., Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm, *Gynecol. Oncol.* 155 (2) (2019 Nov) 177–185, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.011> (Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604668; PMCID: PMC7517954).

[27] T. Grassi, A. Mariani, D. Cibula, P.T. Soliman, V.J. Suman, A.L. Weaver, et al., A prospective multicenter international single-arm observational study on the oncological safety of the sentinel lymph node algorithm in stage I intermediate-risk endometrial cancer (SELECT, SEntinel Lymph node Endometrial Cancer Trial), *Int. J. Gynecol. Cancer.* 22 (2020 Jul) <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001698> ijgc2020-001698. (Epub ahead of print. PMID: 32699021)

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare il mio relatore, il Professore Simone Ferrero, ed il mio correlatore, il Dottor Fabio Barra, che mi hanno permesso di approfondire questo argomento.

Senza i miei genitori tutto questo non sarebbe mai successo.

Grazie per aver sempre creduto in me molto di più di quanto lo facessi io. Grazie per non avermi mai fatto mancare nulla e per avermi sempre messo nelle condizioni migliori per inseguire questo difficile sogno.

Essere vostra figlia è la mia fortuna più grande.

Grazie Davide, Lauriane, i miei nipotini, zii e cugini per il tifo durante questi anni.

Grazie Genova per avermi dato Fabri, Lucrezia, Giulia, Elena ed Elisa (arrivata per ultima ma non per questo meno importante).

Elena, Sara, Otty e Marta il vostro costante sostegno è stato fondamentale.

Claudia con te ho passato gli anni genovesi più belli, sei e sarai sempre sinonimo di casa.

Grazie Sara per non abbandonarmi mai da ormai 26 anni.

Furbetti, grazie per avermi sempre dato un buon motivo per tornare a Treviso.