



LINEE GUIDA SULLA TERAPIA CONSERVATIVA IN CASO DI TUMORE DELL'ENDOMETRIO STADIO IA DI TIPO ENDOMETRIOIDE O IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Le Linee Guida raccolgono raccomandazioni prodotte dopo una valutazione sistematica della letteratura e discussione con panel di esperti e devono essere utilizzate per aiutare i clinici e le pazienti nell'effettuare scelte e trattamenti appropriati nelle specifiche condizioni.

Le raccomandazioni di questa Linea Guida non intendono indicare una gestione clinica ed un trattamento come obbligatorio, ma devono essere valutate con riferimento a ciascuna specifica condizione clinica, alle risorse disponibili e alle limitazioni presenti, nonché alle specifiche condizioni della popolazione. La Linea Guida presentata è elaborata sulla base di una metodologia standardizzata e costantemente controllata durante la stesura.



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 2 ottobre 2023

SIGO - Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia, AGUI, AOGOI, AGITE
in collaborazione con SIOG

COORDINATORE E PANEL DEGLI ESPERTI

COORDINATORE E METODOLOGO

Prof Vito Trojano (Coordinatore), Ginecologo, Presidente Nazionale Eletto SIGO già Direttore Dipartimento Donna e UOC di Ginecologia Oncologica Istituto Tumori Bari Giovanni Paolo II - IRCCS.

Prof. Fabio Parazzini, Metodologo. Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano, Milano.

PANEL DEGLI ESPERTI

Dr. Giorgio Giorda, Ginecologo, Oncologia, Direttore Chirurgica Ginecologica Centro di Riferimento Oncologico Aviano (PN) IRCCS

Prof. Fulvio Zullo, Ginecologo, Professore Ordinario, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Catanzaro

Prof.ssa Giovanna Salerno, Ginecologo, Direttrice Ostetrica e Ginecologia Ospedale S. Camillo Roma

Dr. Pasquale Gallo, Ginecologo, Direttore Ostetrica e Ginecologia Ospedale Moscati Aversa.

PANEL DEI REVISORI ESTERNI DELEGATI DALLE SOCIETA' SCIENTIFICHE

SIGO - prof. Vito Chiantera, Ginecologo, Ginecologia Oncologica Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli

SIOG - prof. Roberto Angioli, Ginecologo, Ginecologia Oncologica Università Campus Biomedico Roma, dr. Giuseppe Trojano, Ginecologo, Ginecologia Ospedale Madonna delle Grazie Matera

AOGOI - dr. Carlo Maria Stigliano, Ginecologo – Segretario Nazionale AOGOI

FNOMCeO dr. Filippo Anelli, Medico di Medicina Generale, Presidente Nazionale

AGUI-ESGO - prof. Giovanni Scambia, Ginecologo, Ginecologia Oncologica Università Cattolica Ospedale Gemelli Roma, Presidente Nazionale AGUI

AGITE - dr.ssa Valeria Dubini, Ginecologa, Ginecologia U.F.C. USL Toscana Centro Firenze, Presidente Nazionale Agite.

REVISORI DELLE ASSOCIAZIONI DELLE PAZIENTI

Dr.ssa Bernardini Elisabetta, Associazione Internazionale di Sensibilizzazione e Prevenzione delle Patologie della Donna AISPPD

Dr.ssa Leone Annamaria, Alleanza contro il Tumore Ovarico ACTO

Dr. Leonardo Damiani, Associazione Donatrici Italiane Sangue Cordone Ombelicale ADISCO

Dr.ssa Jessica Fiorini, Associazione Progetto Endometriosi. A.P.E.

COMITATO PROMOTORE - DIRETTIVO SIGO

Presidente - **Nicola Colacurci**

Past President - **Antonio Chiantera**

Presidente Eletto - **Vito Trojano**

Vicepresidente - **Valeria Dubini**

Consiglieri - **Giuseppe Canzone, Luigi Nappi, Gianfranco Quintarelli, Giancarlo Stellin**

Tesoriere - **Maria Giovanna Salerno**

Segretario - **Irene Cetin**

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni 1

Quesito 1.1

Il trattamento che risparmia la fertilità può essere considerato per le pazienti con carcinoma endometrioides dell'endometrio di Grado 1, Stadio IA senza invasione miometriale e senza fattori di rischio (Livello di evidenza V, Grado C).

Quesito 1.2

Per le pazienti con carcinoma endometrioides dell'endometrio di Grado 2, Stadio IA senza invasione miometriale e senza fattori di rischio l'evidenza è limitata. Pertanto, il trattamento per risparmiare la fertilità dovrebbe essere discusso caso per caso (Livello di evidenza IV, Grado C).

Quesito 1.3

Si dovrebbe raccomandare la somministrazione orale di megestrolo acetato alla dose di 160-320 mg/die o di medrossiprogesterone acetato alla dose di 400-600 mg/die o di un dispositivo intrauterino di levonorgestrel alla dose di 52 mg, da solo o in combinazione con progestinici orali. (Livello di evidenza III, Grado B).

Quesito 1.4

La durata raccomandata della terapia è di 6-12 mesi, entro i quali si dovrebbe ottenere una risposta completa (Livello di evidenza III, Grado B).

Raccomandazioni tratte da linee guida ESGO/ESHRE/ESGE.

Raccomandazione 2

Un approccio combinato costituito dalla resezione isteroscopica del tumore, seguita da progestinici orali e/o dispositivo levonorgestrel intrauterino, dovrebbe essere adottato per risparmiare la fertilità sia per il tasso di risposta completa che per il tasso di nati vivi rispetto ad altre opzioni terapeutiche. (Livello di evidenza II, Grado B).

Raccomandazione tratta da ESGO/ESHRE/ESGE.

Raccomandazione 3

Il LNG-IUS dovrebbe essere il trattamento medico di prima linea perché rispetto ai progestinici orali ha un tasso di regressione della malattia più elevato con un profilo di sanguinamento più favorevole ed è associato a minori effetti avversi. (Livello di evidenza II, Grado B).

INDICE

Introduzione	pag. 5
Obiettivi.....	pag. 5
Metodologia	pag. 6
Revisione esterna	pag. 9
Aggiornamento della linea guida	pag. 9
Indipendenza editoriale	pag. 9
Diffusione della linea guida	pag. 10
Proposta di indicatori per il monitoraggio della applicazione della linea guida	pag. 10
P.I.C.O., raccomandazioni, analisi della letteratura e interpretazione delle prove	pag. 11
Considerazioni sulla applicabilità delle raccomandazioni	pag. 22
Lista degli allegati	pag. 23

INTRODUZIONE

Il carcinoma dell'endometrio e l'iperplasia endometriale atipica (che talvolta ne rappresenta il primo step evolutivo) colpisce prevalentemente donne in fase post- o peri-menopausale. Una piccola quota di donne inferiore al 5-10% appartiene però ad una fascia di età compatibile con la riproduzione (meno di 40 anni). Seppur caratterizzata nel tumore endometriale da una piccola quota di donne, la preservazione della fertilità rappresenta una priorità visto il decremento della fertilità globale della popolazione italiana.

Il carcinoma endometriale limitato all'utero (stadio I) viene trattato con l'asportazione dell'organo (utero), procedura che preclude una successiva maternità da parte della paziente. Tuttavia recentemente è stato suggerito che un trattamento non chirurgico di preservazione dell'utero possa avere il medesimo outcome oncologico (medesimi dati di sopravvivenza) e che una volta conservato l'utero con trattamenti farmacologici, vi sia la possibilità di concepire e portare a termine una gravidanza.

OBIETTIVI

La presente linea guida (LG) si applica per i quesiti 1 e 2 a tutte le donne desiderose di prole di età <40 anni affette da carcinoma endometriale di tipo endometrioidale limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente.

Per il quesito 3 la LG si applica a tutte le donne con diagnosi di iperplasia endometriale a basso e medio grado che desiderino conservare l'utero (indipendentemente dal desiderio di fertilità).

La presente LG è stata prodotta con l'obiettivo di produrre raccomandazioni a supporto degli specialisti (ginecologi, oncologi e medici di medicina generale) che si occupano della terapia delle condizioni cliniche oggetto della presente LG.

La SIGO, come Società scientifica che si occupa di Ginecologia e Ostetricia, e che periodicamente pubblica proprie Linee Guida, ha ottenuto l'eleggibilità dal CNEC per sviluppare una LG sul trattamento fertility sparing delle donne affette da carcinoma endometriale di tipo endometrioidale limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) ed iperplasia endometriale.

FORMULAZIONE DEI QUESITI

Il promotore ha nominato un panel di esperti composto da 4 membri e da 1 coordinatore affiancati da un metodologo.

Nel corso dell'incontro iniziale tenutosi a ottobre 2022 a cui hanno partecipato tutti i membri del panel di esperti i quesiti P.I.C.O. sono stati formulati in modo condiviso.

La formulazione di quesiti clinici a cui rispondere in forma di raccomandazione è stata fatta secondo il modello P.I.C.O. (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Sono stati individuati **3 quesiti**. Il primo di questi è stato suddiviso in quattro parti.

Gli *outcomes* identificati per ciascun quesito sono stati votati dal gruppo di lavoro adottando una scala numerica che consentiva di assegnare un punteggio da 1 a 9.

È stato fissato un numero massimo di 7 *outcomes* per ciascun quesito. La media di punteggi ricevuti da ciascun *outcome* ha consentito di individuare tre categorie (*Allegato 1*):

- 1- "*outcomes* critici per formulare una decisione" (punteggio medio 7-9)
- 2- "*outcomes* importanti ma non critici per formulare una decisione" (punteggio medio 4-6)
- 3- "*outcomes* di limitata importanza per formulare una decisione" (punteggio medio 1-3)

Gli *outcomes* valutati come critici ed importanti sono stati successivamente utilizzati per formulare le raccomandazioni.

Le prove scientifiche a supporto delle raccomandazioni di queste Linee Guida sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura effettuata nel febbraio 2023.

Ricerca e selezione di Linee Guida e revisioni sistematiche

Il processo di ricerca delle prove di efficacia ha selezionato Linee Guida (LG) e revisioni sistematiche/metanalisi pubblicate successivamente al gennaio 2018-2022.

Si è dapprima ricercato le LG di interesse. La ricerca bibliografica è stata condotta su PubMed/EMBASE nonché sulle banche dati di Linee Guida e sui siti internet reputati pertinenti l'ambito di interesse specifico.

Sono state considerate valide le Linee Guida pubblicate da non più di tre anni (2020-2023) e che rispondessero ai criteri AGREE II.

Successivamente si è effettuata la ricerca delle revisioni sistematiche/metanalisi/dati primari per rispondere ai quesiti non risolti da precedenti Linee Guida di buona qualità.

In Medline/PubMed ed EMBASE la ricerca è stata condotta per Medical Subject Heading (MeSH) e per parola libera, utilizzando il field "Text Word", in modo tale da consentire un'estrazione più sensibile dei risultati.

Nei siti web, invece, la *research strategy* è stata costruita per parola libera.

I criteri di inclusione adottati sono stati la lingua inglese/italiana e la data di pubblicazione successiva al 2002.

Eventuali documenti indicati dai coordinatori o membri del panel come meritevoli di essere considerati, sono stati aggiunti alla base di prove scientifiche.

Il dettaglio delle *research strategy* e le flow chart PRISMA relative ai P.I.C.O. dei singoli gruppi sono riportate nell'*Allegato 2*.

La valutazione in accordo ad AGREEII delle LG considerate per la preparazione del presente documento è presentata in Allegato 4.

La valutazione della revisione sistematica utilizzata per la preparazione della raccomandazione 3 in accordo alla AMSTAR2 checklist è presentata in Allegato 4.

DALLA REVISIONE SISTEMATICA ALLE RACCOMANDAZIONI

Identificati i documenti di riferimento, il coordinatore ha preparato una bozza di raccomandazioni per ciascun PICO da sottoporre al panel di esperti.

Per i quesiti 1 e 2 si sono adottate Linee Guida. Per il quesito 3 le raccomandazioni sono basate su una metanalisi.

Successivamente la bozza delle raccomandazioni è stata sottoposta a tutti i membri del panel di esperti.

Ciascun membro del panel ha ricevuto, oltre alla bozza di raccomandazione per ciascun P.I.C.O., la bibliografia di riferimento, nonché un commento per ogni raccomandazione.

Nel corso di un incontro tenutosi nell'aprile 2023, il panel degli esperti ha discusso le raccomandazioni proposte.

Al termine dell'incontro, a ciascun membro del Panel di esperti è stato chiesto di esprimere il proprio giudizio. Per ciascun dominio era possibile esprimere "completo accordo", "parziale accordo" e "completo disaccordo".

Al termine delle riunioni, i membri del panel hanno condiviso la formulazione delle raccomandazioni proposte dal coordinatore.

REVISIONE ESTERNA

La bozza conclusiva della Linea Guida contenente le raccomandazioni votate dal panel di esperti è stata rivista dai revisori esterni indicati dalle Società Scientifiche ed i/le rappresentanti delle associazioni di pazienti allo scopo di raccogliere commenti e proposte di modifica o di integrazione.

I commenti ricevuti sono stati considerati dal coordinatore per eventuali modifiche del documento. Non essendo emersi commenti significativi il documento è stato confermato nella sua stesura.

AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Un aggiornamento della Linea Guida è previsto nel 2026, a carico del Direttivo della SIGO ricontattando le Società Scientifiche che hanno partecipato alla elaborazione di questa LG e sottoponendo nuovamente al panel la richiesta di eventuali modifiche, sulla base di evidenze emerse e tenendo in considerazione eventuali modifiche di normative sanitarie.

Ai Coordinatori è affidato l'incarico di richiedere un aggiornamento della revisione prima del 2026, qualora comparissero in letteratura nuove evidenze, o intervenissero modificazioni altamente significative nella organizzazione sanitaria e nei suoi costi, tali da rendere necessaria una revisione di alcuni o tutti i PICO.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. All'atto dell'insediamento nel gruppo, tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di eventuali conflitti d'interesse, adattato dal Manuale Metodologico per la Produzione di Linee Guida di pratica clinica dell'SNLG. In particolare, nel corso del primo meeting sono stati resi pubblici e discussi gli eventuali interessi rilevanti o potenzialmente rilevanti di tutti i membri. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere avuto negli ultimi cinque anni interessi potenzialmente in conflitto con lo scopo della Linea Guida e in grado di comprometterne la obiettività di giudizio, era previsto di applicare l'esclusione dell'autore.

DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA

La Linea Guida sarà oggetto di pubblicazione sul sito della SIGO e sul sito web delle Società Scientifiche che hanno collaborato alla stesura.

PROPOSTA DI INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELLA APPLICAZIONE DELLA LG

Si verificherà il numero di casi con diagnosi di carcinoma endometriale nelle pazienti di età inferiore o uguale ai 40 anni. Si calcherà quindi la proporzione di conservazione del viscere uterino rispetto al totale dei casi (indicatore di processo) e nei casi di terapia conservativa la frequenza di successiva isterectomia nei tre anni successivi (indicatore di esito).

PATIENTS INTERVENTION COMPARISON OUTCOME - P.I.C.O.

Domanda 1.1 E' possibile trattare conservativamente (conservazione di utero ed ovaio) le donne giovani affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G1 senza infiltrazione miometriale di età <40 anni desiderose di prole invece che sottoporle a trattamento chirurgico demolitivo?"

P: donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) G1 confermato istologicamente.

I: trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio)

C: Isterectomia con o senza conservazione degli annessi

Outcome 1: Sopravvivenza

Outcome 2: Esito riproduttivo

Domanda 1.21 E' possibile trattare conservativamente (conservazione di utero ed ovaio) le donne giovani affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G2 senza infiltrazione miometriale di età <40 anni desiderose di prole invece che sottoporle a trattamento chirurgico demolitivo?"

P: donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) G2 confermato istologicamente.

I: trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio)

C: Isterectomia con o senza conservazione degli annessi

Outcome 1: Sopravvivenza

Outcome 2: Esito riproduttivo

Domanda 1.3.

In caso di terapia non chirurgica conservativa (conservazione di utero ed ovaio) le donne di età<40 anni affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) devono essere trattate con progestinico orale IUD medicate al progestinico con o senza progestinico orale?

P: donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente.

I: trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio) con progestinico

C: trattamento con IUD medicate al progesterone con o senza progestinico orale

Outcome 1: Sopravvivenza

Outcome 2: Esito riproduttivo

Domanda 1.4

Nelle donne con ca endometriale di tipo endometrioido limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) quale è la durata del trattamento medico?

P: donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometrioido limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente sottoposte a trattamento medico.

I: durata del trattamento superiore a 6 mesi

C: durata del trattamento inferiore a 6 mesi

Outcome 1: Sopravvivenza

Outcome 2: Esito riproduttivo

Raccomandazione 1.1

- Il trattamento che risparmia la fertilità può essere considerato per le pazienti con carcinoma endometrioido dell'endometrio di Grado 1, Stadio IA senza invasione miometriale e senza fattori di rischio (Livello di evidenza V, Grado A).

Raccomandazione 1.2

- Per le pazienti con carcinoma endometrioido dell'endometrio di Grado 2, Stadio IA senza invasione miometriale e senza fattori di rischio l'evidenza il trattamento per risparmiare la fertilità dovrebbe essere discusso caso per caso (Livello di evidenza IV, Grado C)

Raccomandazione 1.3

- Si dovrebbe raccomandare la somministrazione orale di megestrolo acetato alla dose di 160-320 mg/die o di medrossiprogesterone acetato alla dose di 400-600 mg/die o di un dispositivo intrauterino di levonorgestrel alla dose di 52 mg, da solo o in combinazione con progestinici orali. (Livello di evidenza III, Grado B).

Raccomandazione quesito 1.4

- La durata raccomandata della terapia è di 6-12 mesi, entro i quali si dovrebbe ottenere una risposta completa (Livello di evidenza III, Grado B).

Raccomandazioni tratte da linee guida ESGO.

Prove per il P.I.C.O. 1

Tali raccomandazioni sono mutuare da una recente LG di alta qualità (Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Tryde Macklon KL. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Facts Views Vis Obgyn.* 2023 Mar;15(1):3-23. doi: 10.52054/FVVO.15.1.065. PMID: 37010330).

(Allegato 3)

Interpretazione delle prove PICO 1

Sopravvivenza

Quesito 1.1

Una recente revisione sistematica ha valutato gli studi sull'efficacia della chirurgia "fertility sparing" nel trattamento dello stadio 1A senza infiltrazione miometriale del carcinoma endometriale istotipo endometriode (Schuurman T, Zilver S, Samuels S, Schats W, Amant F, van Trommel N, Lok C. Fertility-Sparing Surgery in Gynecologic Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 28;13(5):1008) Tale revisione ha incluso 21 studi con un follow-up mediano di 53,8 mesi: la risposta completa (CR) si è verificata nell'80,2% dei pazienti (736/918). "Il tempo mediano alla CR è stato di 5,5 mesi (intervallo 3-9 mesi, riportato in 17/21 studi). I restanti pazienti (182/918, 19,8%) avevano una malattia persistente. In 13 dei 21 studi (n = 504), la risposta in questi pazienti è stata ulteriormente suddivisa in risposta parziale (n = 16, 3,2%), malattia stabile (n = 52, 10,3%) e malattia progressiva (n = 28, 5,6%). In 21 studi sono stati descritti i tassi di recidiva nei pazienti con CR iniziale, pari al 34,7% (297/855). La sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 5 anni variava dal 33 al 68% in 5 studi. Sebbene il tasso di mortalità sia stato riportato in 12 studi, solo in uno studio si sono verificati decessi (5/648, 0,8%)" (Schuurman T, Zilver S, Samuels S, Schats W, Amant F, van Trommel N, Lok C. Fertility-Sparing Surgery in Gynecologic Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 28;13(5):1008).

Uno studio ha confrontato la terapia ormonale con la chirurgia primaria, utilizzando il database Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (Greenwald, Z.R.; Huang, L.N.; Wissing, M.D.; Franco, E.L.; Gotlieb, W.H. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer* **2017**, *123*, 1545–1554. I tassi di

mortalità specifici per cancro dell'endometrio erano rispettivamente del 3,1% (5/161) e dello 0,7% (46/6178) ($p = 0,001$). Tuttavia, confrontando con una coorte identificata utilizzando il metodo del "propensity score", la differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,099$). I tassi di recidiva non sono stati riportati.

Quesito 1.2

Pochi casi di trattamento conservativo del carcinoma endometriale di grado 2 stadio IA sono stati pubblicati.

In un studio multicentrico, tra 23 pazienti con carcinoma endometriale di stadio IA di grado 2 trattati con resezione isteroscopica più progestinico, 17 pazienti hanno mostrato una risposta completa. Il tasso di recidiva è stato del 41,1% (Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e2.). Cinque giovani donne con adenocarcinoma dell'endometrio di stadio IA di grado 2 trattate con un dispositivo orale combinato di medrossiprogesterone acetato/levonorgestrel intrauterino hanno mostrato una risposta completa in tre dei cinque casi, con una risposta parziale negli altri due pazienti (Hwang JY, Kim DH, Bae HS, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Shin E, Kim MK. Combined oral medroxyprogesterone/ levonorgestrel-intrauterine system treatment for women with grade 2 stage IA endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:738–742.).

Tra quattro pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio IA di grado 2 trattate con megestrolo acetato per via orale (160 mg al giorno), con metformina (500 mg, tre volte al giorno) nei casi di sindrome metabolica, il 75% (3/4) delle pazienti presentava una risposta completa; uno dei quali ha avuto una ricaduta e ha ottenuto nuovamente una risposta completa e un quarto paziente che ha avuto un'invasione del miometrio durante il trattamento per conservare la fertilità (Shan W, Wu P, Yang B, Zhang H, Sun L, Lv Q, Luo X, Cheng Y, Zhu Q, Chen X. Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47:984–991.).

Di otto pazienti con presunto adenocarcinoma endometriale di stadio IA di grado 2 sottoposti a trattamento per conservare la fertilità, è stata ottenuta una risposta completa in sette degli otto casi, con tre che hanno sviluppato una recidiva (Yu M, Wang Y, Yuan Z, Zong X, Huo X, Cao DY, Yang JX, Shen K. Fertility-sparing treatment in young patients with grade 2 presumed stage IA endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Front Oncol* 2020;10:1437).

Quesito 1.3

Una revisione sistematica suggerisce una maggiore efficacia di una dose elevata di progestinici (Piatek S, Michalski W, Sobiczewski P, Bidzinski M, Szewczyk G. The results of different fertility-sparing treatment modalities and obstetric outcomes in patients with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: Case series of 30 patients and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Aug;263:139-147. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.06.007. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34214800.). In monoterapia, la dose raccomandata per il megestrolo acetato sono 160-320 mg/die e per medrossiprogesterone acetato 400-600 mg/giorno.

De Rocco et al (De Rocco S, Buca D, Oronzii L, Petrillo M, Fanfani F, Nappi L, Liberati M, D'Antonio F, Scambia G, Leombroni M, Dessole M, Lucidi A. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Jun;273:90-97) hanno condotto una revisione sistematica sull'esito riproduttivo dopo terapia conservativa per il carcinoma iniziale dell'endometrio.

Sono stati inclusi ventinove studi (1036 donne) e l'82,8% [intervallo di confidenza al 95% (CI) 72,3-91,2] delle donne ha raggiunto la remissione completa. I tassi di gravidanza sono stati del 56,3% (95% CI 41,6-70,5) con megestrolo (MA) o medrossiprogesterone acetato (MPA), 63,1% (95% CI 37,0-85,6) con dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUD).

Wei et al (Wei H, Pan N, Zhang W, Xiong G, Guo W, Dong Z, Ma C. Levonorgestrel-releasing intrauterine system-based therapies for early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2023 Mar;34(2):e36. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e36. Epub 2023 Jan 18) hanno condotto una revisione sistematica della letteratura sull'uso di IUD a base di levonorgestrel (LIUS). "Sono stati inclusi un totale di 25 studi (821 donne). Il tasso di CR dei regimi basati su LIUS è stato del 63,4% (intervallo di confidenza al 95% [CI]=52,3%–73,2%), con il 29,6% (IC al 95%=23,3%–36,8%) dei casi che hanno manifestato recidiva durante il follow-up. Nelle analisi di sensibilità, le pazienti di età inferiore ai 45 anni con un indice di massa corporea <30 kg/m² che sono stati trattati con regimi basati su LIUS hanno raggiunto un alto tasso di CR dell'84,6% (95% CI=80,3%–88,1%) con una mediana follow-up superiore a 24 mesi. I tassi complessivi di gravidanza e nati vivi erano rispettivamente del 37,9% (95% CI=24,1%–53,9%) e del 39,3% (95% CI=24,0%–57,0%). Non sono state riscontrate differenze statistiche nella CR o nei tassi di recidiva tra LIUS+agonista del GnRH, LIUS+progesterone orale o resezione isteroscopica seguita dai sottogruppi LIUS".

Quesito 1.4

La durata esatta del trattamento non è stata chiaramente definita. Tuttavia, la maggior parte degli studi ha trovato un tempo mediano alla regressione di 4–6 mesi. La presenza di fattori di rischio, come l'obesità e l'insulino-resistenza, può richiedere un tempo di trattamento più lungo (Floyd JL, Campbell S, Rauh-Hain JA, Woodard T. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31: 345–351). Se non vi è risposta dopo 6-12 mesi, si suggerisce un intervento chirurgico radicale (Gallo et al., 2021). Il punto limite per la durata del trattamento per ottenere una CR è stato proposto che la risposta completa sia ottenuta entro 15 mesi (Shim SH, Chae SH, So KA, Lee SJ, Lee JY, Kim TJ, Han ES, Kang SB. Optimal duration of fertility-sparing hormonal treatment for earlystage endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161: 810–816.).

Domanda 2.

Nelle pazienti con carcinoma endometriale endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) il trattamento con progestinico continuo che segue la resezione isteroscopica della lesione determina una migliore risposta completa di remissione rispetto al solo trattamento con progestinico continuo?

P: donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente.

I: trattamento con progestinico continuo che segue la resezione isteroscopica della lesione trattate conservativamente

C: trattamento con progestinico continuo

Outcome 1: risposta completa di remissione

Outcome 2: esiti riproduttivi

Raccomandazione 2

Un approccio combinato costituito dalla resezione isteroscopica del tumore, seguita da progestinici orali e/o dispositivo levonorgestrel intrauterino dovrebbe essere considerato per risparmiare la fertilità sia per il tasso di risposta completa che per il tasso di nati vivi rispetto ad altre opzioni terapeutiche

(Livello di evidenza II, Grado B).

Raccomandazione tratta da linea guida ESGO

Prove per il P.I.C.O. 2

Tale raccomandazione è mutuata da una recente Linee Guida di alta qualità (Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiž M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Tryde Macklon KL. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. Facts Views Vis Obgyn. 2023 Mar;15(1):3-23. doi: 10.52054/FVVO.15.1.065. PMID: 37010330).

(Allegato 3)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove per i P.I.C.O. 2

Nessuno studio randomizzato è disponibile per rispondere al presente quesito. In assenza di studi randomizzati, studi osservazionali hanno suggerito che la resezione isteroscopica seguita da progestinico orale o intrauterino sia un'alternativa efficace al trattamento tradizionale per risparmiare la fertilità nelle giovani donne con carcinoma endometrioido dell'endometrio (Bilir E, Kahramanoğlu İ. The role of hysteroscopy in fertility preservation in endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: a semi-systematic literature review. Arch Gynecol Obstet. 2023 Feb 19; Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2017 Jan;28(1):e2; Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A, Mollo A, Raffone A, Travaglino A, Boccellino A, Zizolfi B, Insabato L, Zullo F, De Placido G, Bifulco G. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. J Minim Invasive Gynecol. 2019 May-Jun;26(4):648-656; Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, Palacios AT, Alzate-Granados JP, Borla HF. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. Gynecol Oncol. 2021 Jun;161(3):802-809).

È stato mostrato che l'esecuzione della isteroscopia permette certezza sulla stadiazione del tumore e sul coinvolgimento miometriale e consente una citoriduzione ottimale, facilitando il successivo effetto terapeutico dei progestinici (Casadio P, Guasina F, Talamo MR, Paradisi R, Morra C, Magnarelli G, Seracchioli R. Conservative hysteroscopic treatment of stage I well differentiated endometrial cancer in patients with high surgical risk: a pilot study. J Gynecol Oncol 2019;30:e62.) Masciullo et. hanno mostrato che la risposta completa è stata raggiunta significativamente in un periodo più breve con la resezione isteroscopica combinata e la terapia progestinica rispetto alla sola terapia progestinica (Masciullo V, Trivellizzi N, Zannoni G, Catena U, Moroni R, Fanfani F, Scambia G. Prognostic impact of hysteroscopic resection of endometrial atypical hyperplasia-endometrioid intraepithelial neoplasia and early-stage cancer in combination with megestrol acetate. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4):408-410).

Domanda 3.
Nelle pazienti con Iperplasia endometriale a basso e medio rischio istologicamente accertato il trattamento con Progestinico in somministrazione continua ovvero con IUD medicata a Levonorgestrel determina una scomparsa dell'iperplasia in misura maggiore rispetto al trattamento con progestinico intermittente?
P: donne con Iperplasia endometriale a basso e medio rischio istologicamente accertato
I: trattamento con IUD medicate
C: Trattamento con progestinico intermittente
Outcome 1: regressione della iperplasia
Outcome 2: eventi avversi

Raccomandazione 3

Il LNG-IUS dovrebbe essere considerato come trattamento medico di prima linea perché rispetto ai progestinici orali ha un tasso di regressione della malattia più elevato con un profilo di sanguinamento più favorevole ed è associato a minori effetti avversi

Livello delle evidenze II, Grado B

Prove per il P.I.C.O. 3

Tale raccomandazione è basata sui risultati di una Cochrane Review (Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 6;9(9):CD012658).

(La strategia di ricerca delle prove è presentata in Allegato 3)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove per i P.I.C.O. 3

Una Cochrane review pubblicata nel 2020 (Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 6;9(9):CD012658) ha rivisto i risultati degli RCT che hanno confrontato un trattamento con IUS

medicata al progesterone vs un trattamento ciclico con progesterone. Successivamente alla pubblicazione di questa meta analisi non sono stati pubblicati altri RCT. I principali risultati (vedi tabella) mostrano che la LNG-IUS probabilmente migliora la regressione dell'EH rispetto ai progestinici non intrauterini quando valutato al momento del completamento del trattamento (OR 2,94, IC 95% da 2,10 a 4,13; I² = 0%; 10 studi, 1108 partecipanti; prove di qualità moderata) . Ciò suggerisce che la regressione dell'EH dopo il trattamento con un progestinico non intrauterino sia del 72%, la regressione dell'EH dopo il trattamento con LNG-IUS sarebbe compresa tra l'85% e il 92%.

Una analisi pianificata per sottogruppi in base alla durata del follow-up ha dimostrato che potrebbe esserci una migliore regressione dell'EH al follow-up di 12 mesi con LNG-IUS rispetto ai progestinici non intrauterini (OR 3,80, IC 95% da 1,75 a 8,23; 1 studio, 138 partecipanti; prove di bassa qualità). Orbo 2014/2016 ha riportato dati sulla regressione di EH a 24 mesi; questo studio, tuttavia, utilizzava un campione non randomizzato comprendente solo donne che mostravano una risposta iniziale al trattamento (OR 1,48, IC 95% da 0,78 a 2,81).

I principali risultati con la indicazione della qualità delle prove e la forza delle evidenze sono presentati nella figura a pag. 21.

Le evidenze della Cochrane review sono in linea con le indicazioni della Linea Guida “Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline” pubblicata nel 2016.

Summary of findings 1. LNG-IUS compared to non-intrauterine progestogen for endometrial hyperplasia

LNG-IUS compared to non-intrauterine progestogen for endometrial hyperplasia

Patient or population: endometrial hyperplasia
Setting: outpatient clinic and hospital settings
Intervention: LNG-IUS
Comparison: non-intrauterine progestogen

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-intrauterine progestogen	Risk with LNG-IUS				
Regression of EH; by length of follow-up – Short follow-up ≤ 6 months	723 per 1000	885 per 1000 (846 to 915)	OR 2.94 (2.10 to 4.13)	1108 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹	
Regression of EH; by length of follow-up – Long follow-up ≥ 1 year	513 per 1000	800 per 1000 (648 to 897)	OR 3.80 (1.75 to 8.23)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{2 3 4}	
Hysterectomy; histologically and non-histologically indicated	263 per 1000	85 per 1000 (51 to 141)	OR 0.26 (0.15 to 0.46)	452 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{4 5}	
Adverse effects associated with hormones: Bleeding/spotting	383 per 1000	570 per 1000 (453 to 681)	OR 2.13 (1.33 to 3.43)	428 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{4 6 7}	
Nausea	213 per 1000	124 per 1000 (71 to 205)	OR 0.52 (0.28 to 0.95)	428 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{4 6}	
Weight gain	65 per 1000	82 per 1000 (38 to 171)	OR 1.28 (0.56 to 2.96)	318 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{4 6 7}	
Withdrawal secondary to adverse effects	54 per 1000	23 per 1000 (7 to 71)	OR 0.41 (0.12 to 1.35)	360 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{4 8}	
Satisfaction with treatment	531 per 1000	857 per 1000 (740 to 926)	OR 5.28 (2.51 to 11.10)	202 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{9 10}	

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded 1 level for serious risk of bias: 6 in 10 studies high risk for detection bias as outcome assessors were not blinded, various studies with unclear selection bias and selection bias

² Downgraded 1 level for serious risk of bias: high risk as not stated if pathologists measuring EH regression were blinded, and unclear allocation concealment and reporting bias.

³ Substantial heterogeneity for this comparison ($I^2 = 66\%$), but the quality of the evidence was not downgraded for inconsistency, as the direction of effect was consistent.

⁴ Downgraded 1 level for serious imprecision with few events and wide confidence intervals.

⁵ Downgraded 1 level for serious risk of bias: all 4 studies high risk as participants/assessors were not blinded for outcome assessment of subjective measures and in 2 studies blinding of the pathologist was not mentioned. Selective reporting assessed as unclear in 3 of studies.

⁶ Downgraded 1 level for serious risk of bias: all studies with high risk of performance and detection bias (no blinding of participants to LNG-IUS and self-evaluation of adverse effects); other studies with high risk of attrition bias, and unclear allocation concealment and selective reporting.

⁷ Downgraded 1 level for serious inconsistency; unexplained inconsistency, with point estimates widely different in studies and confidence intervals not overlapping.

⁸ Downgraded 1 level for serious risk of bias: all 4 studies with high risk of performance and detection bias, 1 study with high risk of attrition bias, 2 studies with unclear allocation concealment and 3 with unclear selective reporting, 1 study with unclear selection bias.

⁹ Downgraded 2 levels for very serious risk of bias: both studies with high risk of performance and detection bias, 1 in 2 studies with high risk of attrition bias, both studies with unclear allocation concealment and selective reporting, 1 study with unclear selection bias.

¹⁰ Downgraded 1 level for serious imprecision: small sample size.

Le raccomandazioni formulate in risposta ai quesiti appaiono applicabili non richiedendo alcuna specifica competenza/attrezzature differenti rispetto a quelle già disponibili presso i centri che attualmente trattano le pazienti con carcinoma endometriale.

Sebbene vi sia evidenza, ad esempio dalla Francia, nazione a noi simile, di una difficoltà nell'applicazione dei trattamenti fertility sparing da parte dei medici (Peigné M, Maumy L, Koskas M. A survey of French gynecologists' knowledge and attitudes toward conservative treatment for fertility preservation in young patients with endometrial cancer. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Sep;49(7):101794. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101794. Epub 2020 May 19. PMID: 32416273.) l'indagine qui citata sottolinea come la disponibilità di specifiche LG possa favorire la diffusione di tale modalità di trattamento.

Allegato 1: P.I.C.O. e votazione outcome

Allegato 2: Strategia di ricerca delle prove

Allegato 3: Raccomandazioni originali delle linee guida da cui sono state estratte le presenti raccomandazioni

Allegato 4: Valutazione della qualità degli studi inclusi (LG e RS)