

RUOLO DELLA LINFOADENECTOMIA NEL CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO: STUDIO RETROSPETTIVO DI 410 PAZIENTI

Paola De Mitri, Vera Loizzi, Gennaro Cormio, Francesca Gissi, Luca Leone, Luigi Selvaggi

Dipartimento Di Ginecologia, Ostetricia E Neonatologia - Università Di Bari Piazza Giulio Cesare 11, 73124 Bari

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Paola De Mitri
Università Di Bari
Via Genova 39, 73020 Strudà (Lecce) Italia
tel: +39 3803173951; e-mail: demitri.paola@gmail.com

ABSTRACT

Pelvic lymph nodes are the most common site of extrauterine spread in clinical early stage endometrial cancer. While surgical evaluation of lymph nodes in endometrial cancer has been mandated by International Federation of Gynecology and Obstetrics since 1988, the clinical impact of lymphadenectomy has never been addressed. We reported a retrospective analysis in order to evaluate if pelvic systematic lymphadenectomy improves overall and progression-free survival compared with no-lymphadenectomy. From 1991 through 2008, patients with endometrial carcinoma were evaluated. was analyzed using a log-rank statistic and a Cox multivariable regression analysis. All statistical tests were two-sided. Results: Of the 410 patients with diagnosis of endometrial carcinoma, 390 underwent primary surgery. Of those who underwent surgery, 285 had endometrioid histology. 190 patients had surgery with no lymphadenectomy whereas 95 had surgery with lymphadenectomy. Only four women revealed positive nodes. Median number of removed nodes was 14 in the lymphadenectomy group. The 5-year survival rate of 90% and 86% was achieved, respectively for lymphadenectomy and no-lymphadenectomy ($p=0.501$). Although systematic pelvic lymphadenectomy significantly improved surgical staging of women with clinical early stage endometrial carcinoma by detecting a higher rate of patients with positive nodes, it did not improve overall survival.

Key words: *endometrial carcinoma; lymphadenectomy; survival*

RIASSUNTO

I linfonodi pelvici rappresentano la sede più comune di malattia extrauterina negli stadi clinici precoci della patologia neoplastica. Noi abbiamo condotto questo studio retrospettivo allo scopo di determinare se l'associazione di linfadenectomia pelvica sistematica con isterectomia standard ed ovariectomia bilaterale migliori la sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinoma endometriale. Dal 1991 al 2008, sono state identificate presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università degli Studi di Bari, tutte le pazienti con Carcinoma Endometriale confermato istologicamente. Le curve di sopravvivenza sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e comparate usando il log-rank test. Tutti i test erano a due code con valori $p<0.05$ considerati significativi. Delle 410 donne con carcinoma endometriale 390 erano state sottoposte primariamente a chirurgia. 285 di queste avevano diagnosi istologica di Carcinoma Endometrioidale, e in 190 di esse non è stata eseguita la linfadenectomia, invece in 95 di esse è stata eseguita la linfadenectomia e solo 4 donne delle 95 che avevano subito dissezione linfonodale per il loro carcinoma uterino endometrioidale presentarono linfonodi pelvici positivi. Il numero medio di linfonodi pelvici rimossi era 14. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni era del 90% per le pazienti che avevano ricevuto linfadenectomia e dell'86% per le pazienti che non erano state trattate con linfadenectomia ($p=0.501$). Sebbene la linfadenectomia sistematica sia una procedura chirurgica maggiore e consenta una prognosi più accurata sulla base della valutazione patologica linfonodale, i nostri dati non forniscono alcuna evidenza di un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza.

Parole chiave: *carcinoma endometriale; linfadenectomia; sopravvivenza*

INTRODUZIONE

Il carcinoma endometriale è il tumore maligno della sfera genitale femminile più frequente nei paesi occi-

dentali e rappresenta circa il 6% di tutti i nuovi casi di cancro diagnosticati e circa il 3% delle morti per cancro (1).

L'incidenza di questa neoplasia è in aumento in confor-

mità con l'incremento dell'aspettativa di vita (2). Il cancro dell'endometrio è al terzo posto fra i tumori maligni che colpiscono il sesso femminile dopo il carcinoma della mammella e quello della cervice uterina (3). Poiché le perdite ematiche atipiche per via vaginale o gli episodi metrorragici dall'utero sono comunemente associati alla presenza di malattia, oltre il 75% dei casi di carcinoma endometriale viene diagnosticato ad uno stadio precoce, risultandone complessivamente una prognosi favorevole con una sopravvivenza a 5 anni dell'80-85% ed una sopravvivenza cancro-specifica del 90-95% (4, 5).

L'isteroscopia rappresenta l'indagine più accurata per una diagnosi precoce dell'adenocarcinoma endometriale; infatti essa permette di valutare la sede e l'estensione della lesione, di visualizzare i recessi tubarici, la regione istmica ed il canale cervicale.

Consente inoltre di effettuare, in maniera orientata e mirata prelievi biotipici.

I linfonodi pelvici rappresentano la sede più comune di malattia extrauterina negli stadi clinici precoci della patologia neoplastica e nel 1988 la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia) ha revisionato il sistema di Stadiazione del Carcinoma Endometriale tenendo conto della valutazione chirurgica dei linfonodi (6).

È ormai ampiamente riconosciuto il ruolo della stadiazione nella resezione linfonodale e la linfoadenectomia è considerata la modalità più accurata per la valutazione retroperitoneale e quindi per valutare l'eventuale presenza di metastasi linfonodali.

In accordo con la letteratura, l'incidenza di metastasi linfonodali in pazienti con malattia confinata al corpo dell'utero e che sono state sottoposte a linfoadenectomia varia tra il 5 e il 18% (7).

È noto che il coinvolgimento dei linfonodi retroperitoneali, sia pelvici sia paraortici, comporta una prognosi peggiore, le pazienti con metastasi linfonodali hanno una sopravvivenza a 5 anni più bassa pari al 44-52% (8).

Sebbene diversi autori abbiano suggerito che la linfoadenectomia completa possa essere associata ad un miglior outcome di sopravvivenza soprattutto per pazienti con metastasi linfonodali, la maggior parte degli studi ha mostrato al riguardo risultati contrastanti (9, 10).

Tradizionalmente, i protocolli chirurgici di stadiazione hanno sostenuto che i linfonodi notevolmente aumentati di volume debbano essere escissi e sottoposti a biopsia (7).

Noi abbiamo condotto questo studio retrospettivo

allo scopo di determinare se l'associazione di linfoadenectomia pelvica sistematica con isterectomia standard ed ovarosalpingectomia bilaterale migliori la sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinoma endometriale.

MATERIALI E METODI

Dal 1991 al 2008, sono state identificate presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università degli Studi di Bari, tutte le pazienti con Carcinoma Endometriale confermato istologicamente.

I dati clinici che includevano: età al momento della diagnosi, trattamento primario, estensione della chirurgia eseguita, terapia adiuvante, intervallo libero da malattia, patterns di recidive, trattamento delle recidive e stato del follow-up, sono stati raccolti dalle cartelle ospedaliere e da certificati ufficiali.

L'approvazione allo studio è stata ottenuta dal comitato di revisione istituzionale.

Queste donne sono state stadiate sulla base dei criteri clinici di stadiazione per il carcinoma endometriale della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO). Le curve di sopravvivenza sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e comparate usando il log-rank test. Tutti i test erano a due code con valori $p < 0.05$ considerati significativi.

RISULTATI

Sono state incluse nello studio 410 pazienti.

L'età media alla diagnosi era di 62 anni (range : 33-91 anni).

Le perdite ematiche vaginali sono state il sintomo di esordio più comune.

Delle 410 donne, 390 erano state sottoposte primariamente a chirurgia, 12 a chemioterapia e 8 a radioterapia.

La maggior parte delle donne sottoposte a chirurgia come trattamento primario presentavano una malattia allo stadio IV oppure erano pazienti con score ASA (Società Italiana di Anestesia) elevato.

Tutte le donne erano state sottoposte a lavaggio pelvico e ovarosalpingectomia bilaterale.

Il 79% delle pazienti aveva subito un'isterectomia addominale (laparoisterectomia) totale, il 21% una isterectomia radicale.

La maggior parte delle pazienti (136 donne) erano state sottoposte a linfoadenectomia pelvica caratteriz-

zata da una dissezione linfonodale pelvica completa in 40 casi, un campionamento dei linfonodi pelvici in 77 casi e una resezione di tutti i linfonodi visibili in 19 casi.

Il numero medio di linfonodi pelvici rimossi era 14 (range: 1-29).

Delle 410 donne con carcinoma endometriale 338 donne (82%) avevano una diagnosi istologica di Carcinoma Endometriode, 5 di Carcinoma Mucinoso, 22 di Carcinoma Papillare di tipo Seroso, 15 di Carcinoma a cellule chiare e 30 Carcinoma Adenosquamoso.

Nel 56% dei casi il tumore era ben differenziato (G1), nel 23% dei casi era moderatamente differenziato (G2) e nel 21% dei casi era indifferenziato (G3).

119 pazienti hanno ricevuto un trattamento adiuvante e in particolare 39 hanno ricevuto solo trattamento chemioterapico, 13 chemioterapia in associazione a radioterapia, 65 solo radioterapia e 2 casi soltanto terapia ormonale.

66 donne hanno avuto recidiva soprattutto nella pelvi e nel tratto vaginale superiore.

La sopravvivenza libera da progressione era di 17 mesi (1-113) e la percentuale di sopravvivenza a 5 anni era dell'82%. In un'analisi univariata la dissezione linfonodale non risultava essere un fattore prognostico importante per la sopravvivenza ($p=0.104$).

Tra le pazienti con diagnosi istologica di Carcinoma Endometriode, 285 sono state sottoposte a chirurgia come primo trattamento.

Di queste pazienti, 199 pazienti presentavano una malattia allo stadio I (Tumore limitato al corpo dell'utero), 45 allo stadio II (Tumore esteso al collo dell'utero), 33 allo stadio III (Tumore diffuso alla sierosa, alla vagina e agli annessi) e 8 allo stadio IV (Tumore diffuso a vescica, e/o a retto, e/o metastasi a distanza); inoltre nel 65% dei casi il tumore era ben differenziato (G1), nel 21% moderatamente differenziato (G2) e nel 14% indifferenziato (G3).

95 pazienti (33%) hanno subito una laparoisterectomia totale con ovarosalpingectomia bilaterale, washing (lavaggio) pelvico e linfadenectomia pelvica consistente in una dissezione linfonodale pelvica completa in 30 casi, in un campionamento linfonodale pelvico in 50 casi e in una resezione delle adenopatie grossolanamente evidenti in 15 casi.

Le altre pazienti hanno ricevuto una semplice isterectomia con ovarosalpingectomia bilaterale e washing pelvico.

Solo 4 donne delle 95 che avevano subito dissezione linfonodale per il loro carcinoma uterino endome-

triode presentarono linfonodi pelvici positivi.

Nel gruppo di pazienti con adenocarcinoma endometriode, la percentuale di sopravvivenza a 3 e 5 anni era rispettivamente dell'89% e 86%.

253 pazienti (87%) sono sopravvissute, di cui l'81% senza evidenza di malattia e il 6% con evidenza di malattia. Inoltre, l'11% delle pazienti è morta per il carcinoma, e solo il 2% per altre cause non correlate al tumore.

Delle donne che avevano ricevuto dissezione linfonodale pelvica, il 7% ha presentato recidiva di malattia rispetto al 5% delle pazienti che non avevano ricevuto dissezione linfonodale. Infine, nessuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza è stata osservata tra i due gruppi di pazienti, infatti la percentuale di sopravvivenza a 5 anni era del 90% per le pazienti che avevano ricevuto linfadenectomia e dell'86% per le pazienti che non erano state trattate con linfadenectomia ($p=0.501$).

DISCUSSIONE

Da quando la FIGO nel 1988 ha introdotto la stadiazione chirurgica del carcinoma endometriale, le risposte alle domande: "che cosa significhi linfadenectomia ottimale", "quali pazienti possano beneficiare di essa" e "se essa rappresenti realmente una procedura di salvezza" sono ad oggi ancora controverse (6).

Le evidenze attuali sugli effetti della linfadenectomia nel carcinoma endometriale derivano da studi retrospettivi i quali presentano, a causa della natura stessa dell'analisi retrospettiva, una potenziale limitazione legata al bias di selezione.

Perciò, i confronti tra linfadenectomia sistematica e Non-linfadenectomia sono per lo più indiretti, con alcuni studi a favore della linfadenectomia e altri che invece, non hanno evidenziato alcun vantaggio chirurgico (7, 8).

In un ampio studio retrospettivo, pubblicato recentemente, Chan JK et al. hanno revisionato il database dell' US National Cancer Institute che includeva 39,396 pazienti trattate per carcinoma endometriale dal 1988 al 2001. Gli autori hanno confrontato l'outcome delle 12,333 pazienti che avevano ricevuto linfadenectomia con l'outcome delle restanti pazienti non sottoposte a linfadenectomia ed hanno dimostrato che l'estensione della resezione linfonodale migliora la sopravvivenza delle donne con cancro endometriale a rischio intermedio/alto (9, 10).

In un'altra analisi retrospettiva di 565 pazienti con carcinoma endometriale in apparente stadio iniziale che erano state trattate con chirurgia convenzionale e linfadenectomia selettiva, Cragun et al. hanno osservato che una linfadenectomia più estesa (più di 11 linfonodi pelvici) era associata con migliore sopravvivenza in donne con carcinoma di III grado.

Questa interazione significativa tra il numero di linfonodi rimossi e il grado del carcinoma persisteva dopo aver controllato per la somministrazione di terapia radioattiva adiuvante in un'analisi multivariata suggerendo così che il beneficio sulla sopravvivenza potrebbe non essere attribuibile alla terapia adiuvante.

In questo studio eseguito da un solo Istituto il numero medio di linfonodi rimossi aumentano di significato nel tempo da 9 (1973 al 1987) a 14 (1988 al 2000). È ben noto che negli studi retrospettivi non importa quanto ampi essi siano perché molti biases possono interferire con la corretta valutazione dei risultati.

I risultati preliminari di uno studio randomizzato (the UK Medical Research Council ASTEC trial) che ha valutato il valore terapeutico della linfadenectomia nel carcinoma endometriale ad uno stadio clinico precoce sono stati presentati al 37° congresso annuale della società di Ginecologia Oncologica (Palm Springs, C.A., March 2006). Lo studio ha reclutato 1408 pazienti e ha dimostrato che la sopravvivenza libera da recidiva era leggermente minore tra le donne sottoposte a linfadenectomia (HR=1.32, 95% CI 1.01 to 1.73) e che non c'era alcuna evidenza di un miglioramento con la linfadenectomia né per quanto concerne la sopravvivenza totale né la sopravvivenza libera da malattia (12).

In accordo con lo studio ASTEC i nostri risultati basati su un'analisi retrospettiva hanno evidenziato che la linfadenectomia pelvica sistematica in associazione all'isterectomia e annessiectomia bilaterale non migliora né la sopravvivenza totale né quella libera da malattia.

Le pazienti sottoposte a linfadenectomia pelvica sistematica possono avere una probabilità più alta di essere sovrastimate allo stadio IIIC della stadiazione FIGO e questo può consentire un più accurato profilo prognostico tuttavia le pazienti che avevano ricevuto linfadenectomia pelvica sistematica potevano avere un maggior rischio di complicazioni postoperatorie rispetto alle donne sottoposte alla sola chirurgia convenzionale.

Sebbene la linfadenectomia sistematica sia una pro-

cedura chirurgica maggiore i nostri dati non forniscono alcuna evidenza di un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza.

Sebbene diversi studi abbiano suggerito un beneficio specifico della linfadenectomia nel sottogruppo di pazienti con carcinoma di grado G3 (9, 11), i nostri dati basati su un piccolo numero di donne incluse in questo sottogruppo di pazienti non supportano questi risultati. La linfadenectomia pelvica sistemica non modifica la storia naturale della malattia potendo essere dedotta dal pattern di recidive di malattia che era simile tra i due gruppi. D'altra parte la linfadenectomia pelvica consente una prognosi più accurata sulla base della valutazione patologica linfonodale. Infatti lo stadio dei linfonodi è un importante marker dell'aggressività tumorale che solo in parte si sovrappone ad altri fattori prognostici ben noti quali la profondità d'invasione miometriale e il grado di differenziazione.

Perciò la linfadenectomia continua ad avere un ruolo nel consentire un miglior profilo di prognosi del paziente e nell'adottare adeguate terapie adiuvanti.

Sono auspicabili ulteriori studi allo scopo di comprendere le eventuali relazioni, se ne esiste qualcuna, tra il contenuto dei fattori linfoangiogenetici e angiogenetici nelle cellule tumorali e nello stroma (VEGFC, VEGFD e VEGFA e altri recettori VEGFR3 e VGFR2) e la diffusione linfatica (13).

Una migliore comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di linfogenesi e di diffusione linfatica potrebbero aprire nuove prospettive terapeutiche nelle quali inibitori linfoangiogenetici o terapie immunologiche potrebbero interferire in maniera significativa nella disseminazione del tumore.

Tabella 1. Dati demografici e trattamento

Numero di pazienti	41041 410
Età media (range)	62 anni (33-91)
Trattamento primario	3% chemioterapia
	95% chirurgia
	2% radioterapia
Linfadenectomia	
No	67% (274)
Sampling	18% (77)
Selettiva	5% (19)
Sistematica	10% (40)

Tabella 2. Pazienti con K endometriale istotipo endometrioidi.

N° di pz. trattate con linfadenectomia	95/285 (33%)
I stadio	
Linfadenectomia	67
No Linfadenectomia	132
II stadio	
Linfadenectomia	15
No Linfadenectomia	30
III stadio	
Linfadenectomia	11
No Linfadenectomia	22
IV stadio	
Linfadenectomia	2
No Linfadenectomia	6
Pazienti con linfonodi pelvici positivi	4/95

Tabella 3. Pazienti con K endometrio istotipo endometrioidi, sopravvivenza in base allo stadio di malattia: Linfadenectomia confrontata con No-linfadenectomia.

		Sopravvivenza 5 anni	p-value
I stadio			
	Linfadenectomia	93%	0.402
	No Linfadenectomia	91%	
II stadio			
	Linfadenectomia	72%	0.894
	No Linfadenectomia	70%	
III stadio			
	Linfadenectomia	70%	0.147
	No linfadenectomia	55%	
IV stadio			
	Linfadenectomia	60%	0.557
	No Linfadenectomia	62%	

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E HY, Xu J., Murray T., M.J. T. *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
2. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Public-Use data (1973-1999), National cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer statistics Branch, released April 2002, based on the Novembre 2001*
3. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. *Carcinoma of the corpus uteri: annual report on the results of treatment in gynecological cancer. J Epidemiol Biostat.* 2001;6:45-86
4. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C., et al. *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 22:1404-11.
5. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, et al. *Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:91-6.
6. *Announcement. FIGO stages-1988 Revision. . Gynecol Oncol* 1989; 35:125-127.
7. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer* 1987; 60:2035-41.
8. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. *The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. J Surg Oncol* 1996; 61:111-23.
9. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. *Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. Br J Cancer* 1997; 75:1836-41.
10. Katz LA, Andrews SJ, Fanning J. *Survival after multimodality treatment for stage IIIC endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1071-3.
11. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. *Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:373-80.
12. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, et al. *Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol* 1998; 70:165-71.
13. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. *Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer* 2006; 107:1823-30.
14. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. *The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. Gynecol Oncol* 2007; 106:282-8.
15. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. *Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. J Clin Oncol* 2005; 23:3668-75.
16. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. *A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol* 2004; 92:744-51.
17. Wissmann C, Detmar M. *Pathways targeting tumor lymphangiogenesis. Clin Cancer Res* 2006; 12:6865-8.