

Nuova stadiazione Figo endometrio 2023: perché è importante?



ENRICO VIZZA

Direttore
Dipartimento
di Clinica e Ricerca
Oncologica, Irccs
Ifo-Regina Elena



PAUL KLEE
Madre con bambino, 1938

L'INADEGUATEZZA DELLA CLASSIFICAZIONE del cancro dell'endometrio basata su fattori prevalentemente isto-morfologici ha portato alla necessità di introdurre la caratterizzazione molecolare del tumore estratta dai dati ricavati dal TCGA (The Cancer Genome Atlas), con l'intento di stratificare in maniera più accurata la prognosi delle pazienti: il Cancer Genome Atlas Research Network ha infatti introdotto nuovi fattori biomolecolari per meglio sottoclassificare le pazienti affette da carcinoma endometriale in base al rischio di recidiva per consentirne un adeguato follow-up e trattamento adiuvante. Per la prima volta, nelle Linee guida ESGO e nella classificazione FIGO, è stata proposta un'analisi molecolare integrata, che consolida vari studi sulla genomica del cancro endometriale.

IN SEGUITO, IL GRUPPO PROMISE ha utilizzato i dati del Cancer Genome Atlas (TCGA) per sviluppare saggi surrogati più applicabili alla pratica clinica ed economici rispetto all'analisi genomica per la classificazione TCGA, proponendo un classificatore basato sull'immunoistochimica delle proteine di riparazione del mismatch, sull'analisi mutazionale di POLE e sull'immunoistochimica di p53 come surrogato dello stato del numero di copie (CN).

ProMisE è stato poi confrontato con l'algoritmo di stratificazione del rischio dell'Esmo (European Society of Medical Oncology), dimostrando una migliore capacità di predizione dell'outcome oncologico. Di conseguenza, le società più importanti per la definizione delle linee guida europee sulla cura del cancro dell'endometrio hanno iniziato ad includere nei loro documenti la poten-

ziale applicazione della classificazione biomolecolare. Le prime società sono state la Società Europea di Oncologia Medica (Esmo), la Società Europea di Radioterapia e Oncologia (Estro) e la Società Europea di Oncologia Ginecologica (Esgo), che si sono unite in una *consensus conference* sul cancro dell'endometrio tenutasi nel 2014.

Nel 2020, la revisione delle linee guida basate sull'evidenza del 2014 della Società Europea di Oncologia Ginecologica, della Società Europea di Radioterapia e Oncologia e della Società Europea di Patologia (ESP), ha proposto la classificazione molecolare come strumento "prognostico" di cui incoraggiarne l'utilizzo per definire meglio la prognosi e indirizzare le pazienti al trattamento adiuvante in maniera più accurata.

Recentemente, nel giugno 2023, il Comitato per il Cancro Femminile della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (Figo) ha pubblicato ufficialmente un sistema di stadiazione aggiornato in cui è inclusa la classificazione biomolecolare del carcinoma endometriale. Sulla base di queste nuove evidenze, l'attuale classificazione del tumore dell'endometrio ha integrato le caratteristiche morfologiche convenzionali (come il tipo istopatologico, il grado, l'invasione miometriale e il LVSI) con la classificazione molecolare con lo scopo di fornire un ulteriore livello di informazione e di indirizzare in maniera più appropriata il trattamento adiuvante, soprattutto negli stadi iniziali.

LA NUOVA CLASSIFICAZIONE FIGO 2023 rappresenta quindi un primo passo avanti verso una Oncologia di Precisione che permetta un trattamento personalizzato nel cancro dell'endometrio e

non generalista. Per questo motivo, negli ultimi anni il cancro dell'endometrio è diventato la "Cinderella Story" della ginecologia oncologica e sono stati compiuti maggiori sforzi per applicare un approccio di medicina personalizzata e di chirurgia di precisione: il cancro dell'endometrio ha subito una transizione dalla scarsa attenzione e dalle limitate opzioni di trattamento sistemico verso l'avvento dell'applicazione dell'immunoterapia in seguito all'introduzione dei risultati della classificazione molecolare TCGA. Il potenziale impatto dei progressi recenti avvenuti nel campo della ricerca sul cancro dell'endometrio potrebbe rivelarsi enorme per la gestione e il trattamento dei pazienti nell'ambito dell'oncologia di precisione, in particolar modo per le pazienti giovani in età fertile candidabili a trattamenti conservativi per la preservazione della fertilità.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Jessica N. McAlpine, C. Blake Gilks, Precision medicine in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, Volume 154, Issue 3, 2019, Pages 451-453, ISSN 0090-8258,
- Goulder A, Gaillard SL. Molecular classification of endometrial cancer: entering an era of precision medicine. *J Gynecol Oncol*. 2022 May;33(3):e47. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e47. PMID: 35443293; PMCID: PMC9024190.
- Levine, D.; The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013, 497, 67-73.
- Talhok, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Li-Chang, H.H.; Kwon, J.S.; Melnyk, N.; Yang, W.; Senz, J.; Boyd, N.; Karnezis, A.N.; et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer* 2015, 113, 299-310.
- Kommos, S.; McConechy, M.K.; Kommos, F.; Leung, S.; Bunz, A.; Magrill, J.; Britton, H.; Grevenkamp, F.; Karnezis, A.; Yang, W.; et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1180-1188.
- Colombo, N.; Creutzberg, C.; Amant, F.; Bosse, T.; González-Martín, A.; Ledermann, J.; Marth, C.; Nout, R.; Querleu, D.; Mirza, M.R.; et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016, 26, 2-30.
- Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2021, 31, 12-39.
- Berek, J.S.; Matias-Guiu, X.; Creutzberg, C.; Fotopoulou, C.; Gaffney, D.; Kehoe, S.; Lindemann, K.; Mutch, D.; Concin, N.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee; et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2023, 162, 383-394.
- Colombo N, Caruso G, Jalving M. Immune Checkpoint Inhibitors in Endometrial Cancer: A Cinderella Story. *Ann Oncol*. 2024 Aug;35(8):686-688. doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.008. PMID: 39048260
- Valentina Bruno, Martina Betti, Jessica Mauro, Alessandro Buda, Enrico Vizza. Biomolecular classification in endometrial cancer: onset, evolution, and further perspectives. A critical review. *Cancers* 2024, 16(17), 2959; <https://doi.org/10.3390/cancers16172959>