



## Allegato 7 : Terapia sistemica

Anno di pubblicazione 2023

Nella terapia del tumore della cervice uterina localmente avanzato il trattamento chemioterapico svolge un ruolo importante e complementare alla radioterapia e alla chirurgia, mentre nella malattia metastatica la chemioterapia a base di platino continua ad avere un intento solo palliativo.

- **Trattamento radio – chemioterapico concomitante**

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi è raccomandata la radioterapia associata alla chemioterapia radiosensibilizzante a base di platino.

La chemioterapia potenzia l'effetto della radioterapia e la combinazione dei due trattamenti permette di ottenere dei benefici sia in termini di OS (sopravvivenza globale) sia di PFS (sopravvivenza libera da progressione).

La dose di Cisplatino raccomandata è di 30-40 mg/mq/settimana da avviare con l'inizio della radioterapia e proseguita per tutto il periodo del trattamento radiante (circa sei settimane).

- **Chemioterapia neoadiuvante/adiuvante**

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia non è risultata il trattamento di scelta della malattia localmente avanzata.

Nello studio randomizzato condotto da Gupta et al. presso il Tata Center, la chemio-radioterapia concomitante è risultata superiore in termini di DFS rispetto alla NACT seguita da chirurgia, per cui gli autori hanno concluso che la chemio-radioterapia concomitante dovrebbe continuare ad essere lo standard di trattamento del cervicocarcinoma localmente avanzato.

Risultati simili sono emersi dall'analogo studio EORTC 55994 recentemente presentato all'ASCO 2019. Analisi in corso indicheranno l'eventuale vantaggio in sottogruppi di pazienti. Alla luce di questi dati la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia dovrebbe essere riservata solo in casi particolari in cui non sia attuabile un adeguato trattamento radioterapico (i.e. rifiuto del trattamento radioterapico da parte della paziente) oppure in quei rarissimi casi dove un centro di Radioterapia non è raggiungibile, specialmente per pz con tumori molto grandi o adenocarcinoma, si può utilizzare una chemioterapia neoadiuvante, per down-staging-□CH o per inibire le micro metastasi e le metastasi a distanza. Sono inoltre in corso studi per valutare la chemioterapia di induzione, come lo studio di fase III INTERLACE, che confronta la chemioterapia settimanale di induzione seguita dalla chemio-radioterapia standard con la sola chemio-radioterapia standard.

Lo studio di fase III OUTBACK, presentato all'ASCO 2021, non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di OS e PFS della chemioterapia adiuvante dopo trattamento radio-chemioterapico.

- **Terapia della recidiva e della malattia metastatica**

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale se diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva entro i primi due anni dalla diagnosi.

Le localizzazioni più frequenti di ripresa sono:

-locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di radiazione).

-localizzazioni a distanza (linfonodi aortici, sovraclaveari, polmone).

I fattori di rischio che impattano maggiormente sulla recidiva sono:

-stadio (dal 10% per lo stadio IB al 42% e 74% per lo stadio III e IVA)

-interessamento linfonodale

-infiltrazione dei margini

-profondità d'infiltrazione dello stroma

L'approccio terapeutico alla ripresa della malattia deve prevedere il coinvolgimento di un team multidisciplinare e deve tenere conto della sede della recidiva, del trattamento eseguito in prima istanza, dell'intervallo libero da malattia e della sintomatologia associata. Le pazienti con malattia metastatica vengono sottoposte a stadiazione standard e successivamente a valutazione clinica per stabilire il trattamento più idoneo.

La scelta in prima linea è la polichemioterapia ed i farmaci utilizzati sono il carboplatino e il paclitaxel associati al bevacizumab se non vi sono fattori di rischio per la somministrazione di quest'ultima molecola.

La recidiva loco-regionale dovrebbe essere gestita in centri di riferimento: la scelta del trattamento dipende dal tipo di terapia primaria. Se la paziente ha ricevuto RT va considerata la chirurgia (dall'isterectomia all'eviscerazione), se invece non sussistono condizioni cliniche o tecniche permissive va considerata la sola RT. Se è presente una recidiva pelvica centrale dopo chirurgia primaria si propone CT-RT esclusiva combinata con BT.

La chemioterapia da sola ha un ruolo palliativo con tassi di risposta inferiori al 20%: la doppietta cisplatino-paclitaxel garantisce un modesto vantaggio sulle altre combinazioni. Lo studio GOG 240 ha evidenziato che l'aggiunta del bevacizumab alla doppietta ha riscontrato un significativo (17 vs 13 mesi) aumento della sopravvivenza.

Lo studio JGOG 0505 ha confrontato la doppietta carbo/paclitaxel vs cis/paclitaxel: non vi sono differenze se il carboplatino è usato in rechallenge al cisplatino ma se la paziente non è pretrattata con cisplatino la sopravvivenza scende da 23 (cisplatino) a 13 (carboplatino) mesi.

Il carboplatino/paclitaxel è lo schema standard associato ove possibile al bevacizumab.

- **Nuove prospettive terapeutiche future**

L'immunoterapia è al momento l'arma più promettente nel tumore della cervice. Il Pembrolizumab, approvato nel 2018, da FDA nelle pazienti con malattia recidiva o metastatica in progressione durante o dopo chemioterapia con tumore esprimente PDL 1 (score maggiore di 1), MSI-H o dMMR.

Per il trattamento di prima linea del tumore della cervice persistente, ricorrente o metastatico due recenti studi di fase 3 propongono uno il CEMIPILIMAB in pazienti con carcinoma della cervice recidivato o metastatico (già precedentemente trattate con CT a base di platino) e l'altro il PEMBROLIZUMAB (KEYNOTE-826) in combinazione con chemioterapia, con o senza bevacizumab,

Il primo ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza globale con riduzione del rischio di morte del 31% della popolazione. Il secondo ha evidenziato che il regime combinato con immunoterapia migliora OS, PFS e il tasso di risposta obiettiva rispetto al trattamento standard.