

2014

Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta



IL TUMORE della CERVICE UTERINA

A cura del gruppo di studio Tumori Ginecologici:

Aroasio Emiliano	Ballario Paola
Barbero Maggiorino	Beldi Debora
Bellotti Giovanna Paola	Bombaci Sebastiano
Buosi Roberta	Camanni Marco
Carnino Flavio	Chiappa Andrea
Destefanis Marinella	Di Costanzo Gianna
Enria Raffaella	Ferrero Annamaria
Franchini Loredana	Ghione Nicola
Ghiringhello Bruno	Iskra Liliana
Jura Roberto	Marenco Davide
Martra Francesca	Melano Antonella
Menato Guido	Pontiglio Enrica
Ponzone Riccardo	Prestipino Josephine
Puppo Andrea	Ravarino Nicoletta
Rigault Irene	Tessa Maria
Trifoglio Oria	Scapoli Paola
Sirotovà Zuzana	Urgesi Alessandro
Vendola Nicoletta	Vigone Alessandro
Viora Elsa	Volpi Eugenio Oreste
Zavallone Laura	

Coordinatore Prof. Paolo ZOLA

Il tumore della cervice uterina rappresenta la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile.

Nel mondo vengono diagnosticati ogni anno circa 500000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e di queste pazienti circa 275000 moriranno di malattia. L'adozione su larga scala già dagli anni 60 del test di screening (pap test) nei paesi industrializzati, ha fatto sì che oggi il carcinoma della cervice uterina rappresenti un esempio di disuguaglianza sociale con 2/3 dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo dove lo screening di popolazione non ha preso piede.

In Italia si registrano circa 10 casi ogni 100.000 donne e il tumore colpisce mediamente 1 /47 donne. Con le sue 3400 nuove diagnosi all'anno (e le 1200 morti per malattia) il carcinoma della cervice uterina rappresenta nel sesso femminile per frequenza il 4° tumore (5%) dopo mammella (29%), colon-retto (13%) e polmone (6%). La prevalenza della malattia in Italia (donne che hanno avuto un tumore della cervice uterina nella loro storia anamnestica) è di oltre 91000 casi e il tumore si colloca per prevalenza al 5° posto (4.1%) dopo mammella (23.3%), colon retto (13.2%) vescica (10%) e prostata (9.7%).

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni. L'incidenza tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco con 16 casi ogni 100000 donne. Sia il carcinoma in situ che quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio quali l'inizio precoce dell'attività sessuale, il numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane età alla prima gravidanza, basso status socio-economico, fumo di sigaretta, infezioni genitali, l'utilizzo degli estrogeni, il basso stato socio economico e la scarsa igiene sessuale.

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è ritenuta la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva. La contemporanea esistenza di concause (terapia con estrogeni, immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse) creano le condizioni per cui si instauri una infezione persistente da HPV che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina.

1. ANAMNESI

Il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale nei casi iniziali si pone sulla base di un referto dubbio o positivo al Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello.

La colposcopia fa seguito ad una citologia anormale: come esame di II livello consente di eseguire una biopsia mirata ed un esame istologico accurato nella maggior parte dei casi. Nei casi più avanzati il sospetto di neoplasia si può porre anche sulla sola base clinica, tuttavia la diagnosi necessita comunque di conferma istologica (*vedi stadiazione*).

2. DIAGNOSI e STADIAZIONE

Il ruolo principale della stadiazione del tumore della cervice uterina è distinguere i tumori in stadio Ia e Ib1 (che si giovano prevalentemente della terapia chirurgica) dagli stadi più avanzati (che devono essere trattati con terapie integrate quali la chemioterapia di induzione seguita da chirurgia allargata o con radio-chemioterapia concomitante).

Le tecniche radiologiche contrastografiche tradizionali, come l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non vengono più utilizzate, mentre è incrementato l'impiego di tecniche quali la Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia Computerizzata (TC).

La **radiografia del torace** è una tecnica di stadiazione che può rilevare versamento pleurico o metastasi polmonari, considerando comunque il fatto che la TC del torace con contrasto è comunque in queste occasioni maggiormente accurata.

L'**urografia** è una tecnica molto sensibile per rilevare l'ostruzione urinaria. Tuttavia una bassa incidenza (2.4%) di ostruzione urinaria è rilevabile negli stadi Ib di malattia e ciò contrasta con l'impiego routinario di questa tecnica. Anche l'uso della cistoscopia, della rettosigmoidoscopia e del clisma con bario non è attualmente raccomandato di routine.

L'**ecografia addominale** è una metodica molto sensibile nell'identificare eventuale idronefrosi, ma ha un ruolo limitato nella valutazione dell'estensione locale della neoplasia.

L'**ecografia trans vaginale e l'ecografia trans rettale** sono state utilizzate per la valutazione dell'estensione locale della neoplasia, ma hanno accuratezza limitata nella identificazione dell'infiltrazione dei parametri e delle pareti della pelvi, a causa del basso contrasto tissutale, del campo di vista limitato e del fatto di essere un esame operatore dipendente.

La **TC** ha un'accuratezza variabile dal 32 all'80% nella stadiazione del tumore cervicale. La sensibilità nell'identificare l'infiltrazione dei parametri è compresa tra il 17 ed il 100%, con una media del 61%. La specificità varia tra il 50 ed il 100%, con una media dell'81%. L'accuratezza della TC incrementa negli stadi più avanzati di malattia; mentre ha un ruolo limitato nella valutazione dell'infiltrazione parametricale iniziale (valore predittivo positivo del 58%). La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametricali. Così la TC è utilizzata soprattutto negli stadi avanzati di malattia per la valutazione delle adenopatie (valore predittivo positivo 50.8-65%; valore predittivo negativo 86-96%) con una sensibilità del 31-65%. La TC è inoltre utilizzata per valutare eventuali metastasi a distanza.

La **RM**, grazie alle sue caratteristiche intrinseche (elevato contrasto tissutale) è molto accurata nella valutazione delle dimensioni del tumore, della sua estensione (esofitico o endocervicale) e della profondità dell'infiltrazione stromale. La RM è nel complesso superiore alla visita clinica e le dimensioni della neoplasia sul pezzo operatorio corrispondono alle dimensioni rilevate alla RM nel 70-94% dei casi. L'accuratezza complessiva della RM nella stadiazione della neoplasia della cervice uterina varia dal 75 al 96%. Per la valutazione dell'infiltrazione parametricale la RM ha una

sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80%. La RM è nel complesso superiore alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametricale, mentre per quel che riguarda le adenopatie la sensibilità (30-73%) e la specificità (93- 95%) sono sovrapponibili a quelle della TC. Per la valutazione dell'estensione locale di malattia le immagini T2 pesate sono superiori alle sequenze T1 pesate eseguite dopo somministrazione di mdc e.v.. In uno studio su pazienti con tumore cervicale, quelle sottoposte ad RM di stadiazione come primo esame hanno richiesto meno approfondimenti diagnostici rispetto alle pazienti che sono state inizialmente sottoposte ad altre tecniche di imaging. Inoltre criteri fondamentali per la valutare la prognosi e la sopravvivenza delle pazienti (come le dimensioni del tumore > 4 cm e l' infiltrazione parametricale) sono ben valutati dalla RM, che è pertanto l'imaging di prima scelta. Come la TC anche la RM si basa infatti su un criterio dimensionale nella identificazione di adenopatia e questo può limitare la valutazione delle micro metastasi.

Sebbene la **linfoangiografia** sia stata ampiamente utilizzata in passato per la valutazione delle adenopatie nelle pazienti con tumore della cervice uterina, attualmente è rimpiazzata dalla TC e dalla RM. Alcuni studi hanno infatti comparato la TC e la linfoangiografia, che mostrano sostanzialmente la stessa accuratezza (il 72-95% per la TC ed il 71-88% per la linfoangiografia). La TC è risultata più specifica (88-95% rispetto al 59-93% della linfoangiografia), mentre la linfoangiografia è risultata più sensibile (63-88% rispetto al 53-72% della TC), specialmente negli stadi iniziali di malattia (I-II). In una meta-analisi che ha comparato l'utilizzo della TC, della RM e della linfoangiografia nell'identificazione delle adenopatie, non ci sono state significative differenze dell'accuratezza diagnostica di tali metodiche, sebbene la RM sia risultata lievemente superiore.

Sebbene il ruolo effettivo della **PET** nel carcinoma della cervice uterina sia ancora in valutazione, questa metodica può essere utilizzata per la valutazione delle adenopatie e nella recidiva di tumore. Nell'identificazione di malattia linfonodale la PET ha dimostrato una sensibilità del 79-91% ed una specificità del 95-100%, più alte della TC e della RM sebbene micro metastasi possano comunque non essere evidenziate. Anche l'accuratezza complessiva è maggiore per la PET (78%) che per la RM (67%). Un altro studio ha dimostrato che la prognosi è migliore per le pazienti con PET negativa e TC negativa per adenopatie. La presenza di linfonodi para-aortici positivi alla PET è invece il fattore prognostico peggiore per la sopravvivenza delle pazienti [54]. La TC/PET ha un grosso potenziale nella valutazione dei linfonodi in quanto combina un dato funzionale, metabolico, alla risoluzione spaziale della TC. Studi recenti hanno riportato per la TC/PET una sensibilità del 58- 72%, una sensibilità del 93-99% ed una accuratezza dell'85-99% nella identificazione di linfonodi metastatici da tumore della cervice uterina [38,55]. Per l'identificazione delle recidive, la PET ha dimostrato una sensibilità dell'85.7-90.3% ed una specificità del 76.1-86.7%; la PET ha perciò un valore aggiunto nelle pazienti che devono essere sottoposte a terapia di salvataggio e necessitano di un'accurata ristadiatione. Per quanto riguarda la stadiazione iniziale essa è raccomandata nelle pazienti candidate ad un trattamento esclusivo con radio-chemioterapia in virtù

della maggiore accuratezza nella rivelazione dei linfonodi metastatici e della sua attitudine ad essere utilizzata nel planning radioterapico.

La **scintigrafia** non è indicata nella stadiazione iniziale nelle pazienti asintomatiche in stadio 0, I o II, mentre può essere usata in pazienti in stadio avanzato (III e IV) con sintomi da metastasi ossee o con ipercalcemia. Si ipotizza che in futuro la TC/PET possa rimpiazzare la scintigrafia ossea.

Raccomandazioni. La prognosi del tumore della cervice uterina è principalmente determinata dall'interessamento linfonodale; questo a sua volta è legato allo stadio di malattia, al volume della neoplasia e al grado istologico.

Attualmente il sistema di stadiazione per il tumore della cervice uterina è basato sulla classificazione FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

- La classificazione FIGO è basata sulla visita in anestesia, la colposcopia, la cistoscopia, la rettosigmoidoscopia, l'urografia, il clisma con il bario e la radiografia del torace.
- La classificazione FIGO è gravata da un'alta percentuale di errori: la percentuale di errore è del 28% quando la malattia è in stadio Ib, mentre è del 50-64% quando la malattia è in stadio IIa-IIb.
- La valutazione clinica sottostima lo stadio chirurgico di malattia nel 15-36% delle pazienti. Nello stadio Ib la sottostima dell'estensione del tumore è del 21% e la sovrastima del 6%.
- Nonostante queste limitazioni, moderne tecniche di imaging quali gli ultrasuoni, la TC e la RM non sono state incluse negli algoritmi di stadiazione tradizionale: gli argomenti più comuni contro l'uso della TC e della RM sono gli alti costi e la scarsa disponibilità di apparecchiature. Nonostante ciò la RM è ormai comunemente considerata la tecnica di imaging più accurata per la stadiazione e la pianificazione terapeutica del tumore della cervice uterina. In particolare la RM è più accurata e meno invasiva nella stadiazione pre-trattamento rispetto alle tecniche di imaging incluse nel protocollo FIGO.
- L'Rx torace sistematico di stadiazione non è indicato in pazienti con stadio Ia1, Ia2 e Ib1, mentre mantiene l'indicazione nelle pazienti con stadio superiore se TC torace non eseguibile.
- Le pazienti con stadio clinico \geq Ib1 e $<$ IV dovrebbero essere sottoposte ad RM pelvica con mdc.
- L'esame PET con contemporaneo esame TC (indicato in tutte le pazienti con stadio clinico \geq Ib1) non è applicabile sistematicamente.
- Le pazienti con stadi clinici \geq Ib1 dovrebbero essere sottoposte ad una TC dell'addome e del torace con mdc.
- Le pazienti non candidate alla chirurgia dovrebbero essere sottoposte sempre a esame TC/PET
- La cistoscopia e la rettoscopia dovrebbero essere utilizzate SOLO in caso di imaging dubbio.
- Gli ultrasuoni, l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non sono indicati.

3. TRATTAMENTO

➤ **Chirurgia**

Il trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina rappresenta un campo elettivo di modulazione della radicalità chirurgica, che può andare (a seconda dello stadio di malattia e dei fattori di rischio patologici) da trattamenti conservativi di conizzazione e trachelectomia, all'isterectomia radicale classica e modificata, e fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica.

Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica ± assistenza vaginale e, più recentemente, la via endoscopica con approccio robotico.

La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi (Livello di evidenza: 1++). L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in postmenopausa e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata (Livello di Evidenza: 2+).

a. Tumori pre-invasivi

Finalità del trattamento dei tumori pre-invasivi della cervice uterina è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive e il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive. Il trattamento escissionale deve essere in ogni caso conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media d'insorgenza e del desiderio riproduttivo (Livello di evidenza: 4); in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni minori. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO2, ago a radiofrequenza. Nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo) e il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico.

Il CIN3 rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablativo. La diagnosi istologica di CIN2 (o di CIN2-3 non meglio specificata) impone un trattamento escissionale tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia) semestrale per 12 mesi, seguito da trattamento escissionale in caso di persistenza. Il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado è da evitare durante la gravidanza e l'escissione mediante conizzazione è raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta.

L'isterectomia totale è la scelta terapeutica raccomandata in donne con adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale che abbiano completato il ciclo riproduttivo. In età fertile con desiderio di prole, la

sola conizzazione/cilindrizzazione può essere considerata un'opzione in presenza di margini negativi del cono/cilindro cervicale.

b. Tumori invasivi iniziali

Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice e corrisponde agli stadi FIGO IA1-IB1, ed in particolare al carcinoma cosiddetto “*microinvasivo*” (IA1-IA2) e a quello clinicamente visibile ≤ 4 cm (IB1).

Le attuali linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica come trattamento standard del cervicocarcinoma precoce, con la sola eccezione dei tumori squamosi allo stadio IA1 senza invasione degli spazi linfo-vascolari che possono essere trattati con conizzazione o isterectomia extra fasciale. Al netto dell'eccezione appena fatta, l'isterectomia radicale oncologicamente adeguata al trattamento del cervicocarcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B sec Querleu Morrow.

L'isterectomia di tipo C resta a nostra avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB1 > 2 cm per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice (*vedi di seguito*).

La trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età $< 40-45$ anni, forte desiderio di fertilità, stadio IA1 (con invasione degli spazi linfo-vascolari), stadio IA2, stadio IB2 (< 2 cm), istotipo “*non sfavorevole*”, assenza di sospetto di metastasi linfonodali e/o a distanza. Sono state proposte per pazienti a bassissimo rischio anche l'isterectomia semplice o la trachelectomia semplice/ ampia conizzazione. *Questa procedura deve essere presa in considerazione solo in pazienti selezionate e messa in atto da parte di Centri di Riferimento (si vedo DGR del 21 maggio 2014) che possano garantire adeguata esperienza sia in termini di monitoraggio della paziente che di esecuzione della tecnica.*

c. Tumori localmente avanzati

L'isterectomia radicale negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina (IB2-IVA) costituisce uno degli elementi di un approccio multidisciplinare in quanto le opzioni terapeutiche sono rappresentate dal trattamento radio-chemioterapico concomitante esclusivo, attualmente considerato lo standard terapeutico (*Livello di Evidenza: 1++*) oppure dal trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale (*Livello di Evidenza: 1+*), allo stato attuale opzioni sostanzialmente sovrapponibili in termini di sopravvivenza, in attesa della conclusione del trial randomizzato EORTC 55994.

➤ ***Radioterapia***

a. Radioterapia a fasci esterni

Somministrata con raggi X di alta energia (6-25 MV).

Il tumore della cervice uterina

Il campo d'irradiazione deve comprendere utero (quando presente), parametri, III superiore della vagina e stazioni linfonodali pelviche; in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo aortici il campo viene esteso a comprendere i linfonodi lombo-aortici. In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (*stadio IIIA*) c'è indicazione a comprendere nel campo i linfonodi inguinali. I volumi di interesse devono essere delineati su sezioni TC o RM o TC/PET acquisite nella posizione di trattamento; qualora fossero disponibili esami RM o TC/PET eseguiti precedentemente a scopo di stadiazione, questi potranno essere impiegati nel planning utilizzando software di registrazione/fusione di immagini: è preferibile in questo caso l'impiego di algoritmi che consentano la fusione deformabile.

Ad oggi la standard radioterapico è il trattamento conformazionale (3D-CRT). L'impiego di tecniche ad intensità modulata (IMRT) è auspicabile per minimizzare la dose all'intestino ed agli organi critici. La guida per immagini, specialmente in questo tipo di tumori, ha permesso una alta conformabilità nell'erogazione di dosi differenti a diversi volumi, vicini tra loro, nonché agli organi a rischio.

La necessità di trattare ampi volumi (pelvi, regione lombo aortica) con presenza di molti organi sani spesso embricati alle sedi tumorali e la necessità di erogare dosi alte per un trattamento efficace hanno trovato nell'intensità modulata sotto guida di immagine un aiuto fondamentale.

Il trattamento all'intera pelvi viene erogato con frazioni giornaliere di 1.6-1.8 Gy e dosi complessive dell'ordine di 45-50 Gy. Dosi e frazionamenti analoghi sono impiegati per i linfonodi lombo aortici quando ne sia richiesta l'irradiazione; in questo caso l'irradiazione dei 2 volumi (pelvico e lombo aortico) dovrà, di norma, essere condotta contemporaneamente, eventualmente utilizzando dosi/frazione all'estremo inferiore del range consigliato. Un sovradosaggio di 15-20 Gy dovrà essere erogato ai linfonodi rivelatisi positivi alla PET.

Nel trattamento con finalità radicale la radioterapia transcutanea va sempre integrata con la brachiterapia cervico vaginale;

In presenza di interessamento dei parametri è indicato somministrare una sovradosa di radioterapia; la modalità di esecuzione più efficace di questo trattamento si avvale della brachiterapia interstiziale, molto facilitata dall'impiego di applicatori cervico vaginali predisposti per la guida di aghi da infiggere per via transvaginale. In assenza di questa possibilità il sovradosaggio potrà essere somministrato con fasci esterni. La dose aggiuntiva al parametrio infiltrato dovrà essere di 15-20 Gy.

b. Brachiterapia

La brachiterapia è un elemento cardine nel trattamento esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo (13,14); prevalentemente viene utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei fornicati vaginali.

Il tumore della cervice uterina

Non è mai giustificato sostituire la fase di brachiterapia con radioterapia transcutanea: la brachiterapia risulta infatti superiore alla IMRT e alla radioterapia a intensità modulata con protoni sia in termini di dosi al bersaglio sia per la dose agli organi critici.

E' indifferente l'impiego di sistemi a basso od alto rateo di dose o a dose-rate pulsato; le dosi somministrate con differenti ratei di dose dovranno essere espresse in termini equivalenti biologici. La dose totale al tumore primitivo, sommando il contributo delle 2 fasi (RT a fasci esterni e brachiterapia) deve raggiungere l'equivalente di 80-85 Gy in frazioni di 2 Gy (LQED 2 Gy).

Il tempo complessivo (comprensivo delle 2 fasi) del trattamento deve essere contenuto in 7-8 settimane: diversi studi hanno dimostrato un impatto significativo di questo fattore sulla prognosi, con riduzione del controllo locale e della sopravvivenza nell'ordine di 0.5 – 1% per ogni giorno di trattamento oltre i 50 – 55 giorniⁱⁱ senza che questo comporti un aumento della tossicità.

Un altro fattore con impatto sulla prognosi delle pazienti trattate con radioterapia è rappresentato dalla concentrazione di emoglobina, con differenze significative in termini di sopravvivenza globale (74% con Hb \geq 12 g/dl contro 45% con Hb $<$ 11 g/dl).

c. Radioterapia esclusiva

Le neoplasie della cervice in fase localizzata (*stadio FIGO IB1 – IIA1*) possono essere adeguatamente trattate dalla chirurgia radicale (isteroannessiectomia radicale con linfadenectomia sistematica pelvica) come dalla radioterapia esclusiva;

Per le neoplasie in stadio FIGO \geq IB2, la radioterapia (*sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia*) va associata una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino (*lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia*).

d. Radioterapia adiuvante

L'impiego della radioterapia adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di Rischio: minori (volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovaskolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale), in presenza dei quali la sola radioterapia transcutanea pelvica con dosi di circa 50 Gy è in grado di garantire tassi di controllo locale e di sopravvivenza di circa l'80-90%ⁱⁱⁱ e maggiori (*margini interessati o minimi, stadio patologico \geq T2b o linfonodi positivi*) in cui la radioterapia va associata ad una chemioterapia concomitante.

➤ *Chemioterapia*

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

a. **Trattamento radio – chemioterapico concomitante**

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

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) che 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 proseguire per tutto il periodo del trattamento radiante (*circa sei settimane*).

I regimi di combinazione in associazione alla radioterapia vs la monochemioterapia sono caratterizzati da un profilo di tossicità peggiore, che hanno reso questi regimi difficile da accettare.

b. **Chemioterapia neoadiuvante**

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) nel trattamento della malattia localmente avanzata deve essere considerata come un metodo di “*debulking chimico*” prima del trattamento locale definitivo. La tripletta paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP) permette di ottenere un tasso di risposte superiore rispetto alla doppietta paclitaxel, cisplatino (TP), a fronte però di una maggior tossicità ematologica. Studi recenti hanno dimostrato che la chemioterapia neoadiuvante determina un vantaggio sia in termini di OS e di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chirurgia primaria ma in attesa dei risultati dello studio EORTC la radio-chemioterapia concomitante deve essere considerata lo standard

c. **Trattamento della malattia metastatica**

La chemioterapia ha un ruolo palliativo nel trattamento della malattia metastatica. Il cisplatino rappresenta l'agente citotossico più attivo, con un tasso di risposta del 20-38% e una sopravvivenza mediana di 7 mesi. La schedula di trattamento è di 50-100 mg/mq ogni 3 settimane. Il carboplatino può essere considerato una valida opzione nel trattamento di gruppi selezionati di pazienti con malattia metastatica grazie al suo miglior profilo di tossicità (*emesi, nefrotossicità, neurotossicità*), mentre per le pazienti naive la combinazione cisplatino/paclitaxel continua ad essere preferibile.

4. TERAPIA DELLA RECIDIVA

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi.

L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclavari, polmone).

L'approccio terapeutico da utilizzare alla ripresa di malattia deve, pertanto, tenere in considerazione alcuni fattori:

- 1) sede di recidiva (locale, regionale e/o a distanza),
- 2) Disease Free Interval (DFI),
- 3) il tipo di trattamento effettuato in I linea,
- 4) la sintomatologia associata.

➤ ***Terapia della recidiva loco regionale/centrale***

Circa il 30-45% delle recidive di malattia da carcinoma della cervice uterina dopo chirurgia radicale si verificano in sede pelvica, generalmente a livello della cupola vaginale tra la vescica ed il retto. In caso di ripresa pelvica centrale dopo terapia primaria vi è indicazione a ritrattamento radicale, che si associa a tassi di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del 40%^{iv}. Tra le opzioni terapeutiche disponibili:

- radioterapia e/o chemioterapia,
- chirurgia.

La scelta è condizionata dal tipo di terapia effettuata in prima istanza.

Per le pazienti non sottoposte a radioterapia o che presentano recidiva al di fuori del precedente campo di irradiazione è indicata la radioterapia in associazione a chemioterapia a base di platino. Eventualmente la chirurgia se fattibile.

Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia potrebbero essere valutate per eviscerazione pelvica. La mortalità chirurgica è generalmente del 5% o meno, con tassi di sopravvivenza approssimativamente del 50% in pazienti accuratamente selezionate.

➤ ***Terapia della malattia metastatica***

Il trattamento d'elezione per pazienti con recidiva di malattia a distanza raramente è associato a risultati ottimali ed a lunghe sopravvivenze.

Il cisplatino a 50 mg/mq ogni 3 settimane è stato considerato lo standard in quanto permette di ottenere risposte dal 20% al 30% a fronte del pretrattamento con sopravvivenza libera e totale di circa 3 e 6 mesi, rispettivamente. In associazione tra i farmaci considerati attivi e che hanno avuto uno sviluppo menzioniamo (attività in %): paclitaxel (17%), topotecan (18%), gemcitabina (8,4%), vinorelbina (17%), ifosfamide (49%), fluorouracile (8,8%).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

1. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: ARC CancerBasse n. 10. Lyon France <http://globocan.iarc.fr>
2. Arbyn M et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22:2675-86.
3. Castellsague X et al. Worldwide human papilloma virus etiology of cervical adenoCa and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15
4. Sasieni P et al. Screening and adenoCa of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125:525-9
5. National Comprehensive Cancer Network guidelines: NCCN Guidelines. Version 1.2012 Cervical Cancer
6. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
7. Schneider A et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 659-66
8. Maneo A et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage I B1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncol. Gynecol Oncol* 2011; 123(3): 557-60.
9. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4): 340-5, 2007
10. Liu Y1, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4)
11. Sopracordevole, Chiassi, Barbero, et al. Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology. Surgical approach and long-term clinical outcome in women with microinvasive cervical cancer. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8)
12. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer (Review). *Gynecol Oncol.* 2011 Mar;120(3)
13. Schmeler KM1, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011 Mar;120(3):321-5
14. Mejia-Gomez J, Feigenberg T, Arbel-Alon S, Kogan L and Benshushan A . Radical trachelectomy: a fertility-sparing option for early invasive cervical cancer. *Isr Med Assoc J* 2012.
15. Barillot I et al. Ca of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a french cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38: 969-78

16. Perez Ca et al. Tumor size, irradiation dose and long term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 307-17
17. Whitney CW et al. Randomized comparison of Fl-U plus Cisplatin vs hydroxiurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA Ca of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
18. Peters WA et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
19. Chemoradiotherapy for cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *L Clin Oncol* 2008; 26: 5802-12.
20. Pearcey R et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 996-72.
21. EORTC protocol 55994. Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in FIGO Ib2, IIa > 4 cm or IIB cervical cancer. Date of activation: 19-03-2002. Trial status: close to recruitment.
22. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
23. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12.
24. *Cochrane Database Syst Rev*. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. 2010 Jan 20;(1).
25. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1678-85.
26. Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED. Randomized Clinical Trial of Weekly vs. Triweekly Cisplatin-Based Chemotherapy Concurrent with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 11. In press

27. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, Mutch DG, Thaker PH, Massad LS, Rader JS. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 2010 Mar;116(3):438-41
28. Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambaro R, Casella G, Ferrari E, Iodice F, De Vivo R, Ricchi P, Tramontana F, Silvestro G. Phase I study with weekly cisplatin-paclitaxel and concurrent radiotherapy in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Ann Oncol.* 2000 Apr;11(4):455-9.
29. Kim JW, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, Park NH, Song YS, Behtash N, Kamura T, Cai HB. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Feb;39(2):115-24.
30. Rydzewska L1, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;
31. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4137-45.
32. Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *E. Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):660-5.
33. Manci N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug;122(2):285-90
34. Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent for recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Jan;40(1):90-3. doi: 10.1093/jjco/hyp117. Epub 2009 Oct 12.

35. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:169-76, 2006
36. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985 Aug;3(8):1079-85. PubMed PMID: 3894589
37. Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2966-74. PubMed PMID: 17617528
38. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1989 Oct;7(10):1462-8. PubMed PMID: 2674333.
39. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al., Japan Clinical Oncology Group. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5006).
40. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):165-71. PubMed PMID: 8996138.
41. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4626-33. Epub 2005 May 23. PubMed PMID: 15911865.
42. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4649-55. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909. Epub 2009 Aug 31. PubMed PMID: 1972090

i

ii

iii

iv