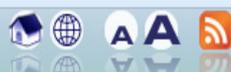


# Linee Guida Patologie Oncologiche Ginecologiche – 2012

## CERVICIE



**Basi Scientifiche per Linee Guida**

in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche



Basi Scientifiche Linee Guida : Documenti

Cerca



Rosella Silvestrini

### Documenti

#### Basi Scientifiche per Linee Guida

La formulazione dei testi ha seguito un iter comune per tutte le patologie e prevede:

- Identificazione della Patologia, mai precedentemente trattata per la formulazione del testo ex novo o già trattata per un suo aggiornamento;
- Identificazione del **Coordinatore di Patologia (CP)**, riconosciuto a livello nazionale ed internazionale, da parte del **Coordinatore Scientifico-Organizzativo (CSO)**;
- Identificazione dei componenti del **Gruppo di Studio (GS)**, Esperti nei vari settori dell'epidemiologia, diagnosi, anatomia patologica, caratterizzazione biomolecolare e terapia, nelle diverse forme chimiche, ormonali e fisiche, fino alle terapie palliative, e alle direzioni future, da parte del CSO e del CP;
- Acquisizione ed analisi critica-globale dei testi da parte del CSO e CP;
- Scelta dei membri del **Gruppo di Consenso (GC)** tra gli Esperti degli specifici settori, afferenti e rappresentativi delle più importanti Strutture Oncologiche Nazionali e Società Scientifiche del settore, da parte del CSO e del CP;
- Presa visione dei commenti formulati da parte del GC e conseguente eventuale modifica dei testi, con un'interazione, se necessaria, tra gli Esperti del GS e del GC;
- Revisione globale finale, concettuale ed editoriale, del documento da parte del CSO e CP.

Le **Basi Scientifiche** per la definizione di **Linee Guida** in ambito clinico fino ad ora formulate e stampate sono relative alle seguenti patologie:

- **Tumori Ginecologici (2012) - (Endometrio - Ovaio - Cervicite)**

## 1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

### 1.1 Incidenza e mortalità

### 1.2 Fattori di rischio

#### 1.1 Incidenza e mortalità

Nel mondo, il tumore della cervice è al 3° posto tra i tumori più frequenti e la 4° causa di morte nelle donne; rappresenta circa il 9% del totale dei tumori femminili, con 529.800 nuovi casi e 275.100 morti nel 2008; più del 85% dei casi insorge nei Paesi in via di sviluppo (1). L'analisi dei tassi di incidenza standardizzati per età sulla popolazione mondiale fra i vari Paesi ha messo in evidenza valori estremamente alti nei Paesi dell'Africa Orientale ed Occidentale (ASR, *Age Standardized Rate* > 30 per 100.000), del Sud Africa (26,8 per 100.000), Sud e Centro dell'Asia (24,6 per 100.000), del Sud America e dell'Africa Centrale (ASRs pari a 23,9 e 23,0 per 100.000 rispettivamente).

La più bassa incidenza è osservata in Asia Occidentale, nel Nord America ed in Australia/Nuova Zelanda (ASRs < 6 per 100.00) (2).

In Italia, nel periodo 2003-2005, il tumore della cervice ha rappresentato l'1,6% delle nuove diagnosi di tumore e lo 0,6% di tutti i decessi per tumore nella popolazione femminile. Il numero medio annuo di casi nell'area coperta dai Registri Tumori è stato di 8,6 casi per 100.000 donne. L'analisi dei *trend* di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato (APC, *Annual Percentage Change*), ne ha evidenziato una significativa diminuzione (APC: -3,4%) (3). L'analisi dei dati di prevalenza, al 1 gennaio 2006, ha evidenziato la presenza di circa 53.400 donne viventi che hanno avuto una diagnosi di tumore della cervice nel corso della loro vita; di queste, circa il 18% ha avuto una diagnosi di tumore della cervice negli ultimi 5 anni (4).

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un agente infettivo, il papilloma virus umano (HPV, *Human Papilloma Virus*) (5). Gli studi di prevalenza dell'HPV in diverse aree geografiche hanno messo in evidenza una correlazione

diretta tra l'alta prevalenza di infezione da HPV e l'alta incidenza di carcinoma della cervice uterina nella popolazione generale.

I risultati degli studi di sorveglianza epidemiologica dell'infezione da HPV e la relazione con l'incidenza dei tumori correlati sono di difficile interpretazione, a causa dei diversi programmi di prevenzione e di trattamento delle lesioni precoci nelle diverse aree geografiche. Tuttavia, nelle regioni in cui non esisteva un vero programma di *screening*, gli studi geografici che utilizzavano i test del DNA per identificare i tipi di HPV hanno osservato prevalenze che si correlavano ai rischi per tumore della cervice.

Un confronto dell'incidenza stratificata per età di diagnosi del tumore della cervice tra i Paesi, prima dell'introduzione dei programmi di *screening*, ha dimostrato che i tassi aumentavano nelle donne dai 25 ai 50 anni di età per poi raggiungere un *plateau* fino ai 70 anni. Questo andamento dei tassi è inusuale per la maggior parte dei tumori, che, generalmente, aumentano con l'aumentare dell'età. Tutto ciò indica che i tumori della cervice conseguono dalla persistenza dell'HPV nell'apparato genitale contratto con i rapporti sessuali e dall'evoluzione a carcinomi invasivi di lesioni neoplastiche associate al virus nel corso di circa un decennio. Attualmente, i programmi di *screening* producono una diminuzione dell'incidenza del tumore della cervice ristretta alle donne in età da 30 a 70 anni, lasciando i tassi relativamente invariati nelle donne più giovani o più vecchie (6).

## 1.2 Fattori di rischio

### ***HPV***

Il ruolo degli agenti sessualmente trasmessi, nell'eziologia del tumore della cervice, è stato sospettato per più di un secolo, ma solo negli ultimi 20-25 anni le conoscenze a riguardo si sono rapidamente espanse, grazie ai progressi ottenuti nei metodi di investigazione dell'HPV. Fino ad oggi, sono stati identificati e caratterizzati 120 HPV, che infettano la specie umana e che afferiscono principalmente ai generi  $\alpha$  (mucosali) e  $\beta$  (cutanei) (7).

Il genere  $\alpha$ -papillomavirus comprende più di 50 genotipi virali divisi in 14 "specie", prevalentemente infettanti la mucosa genitale.

In base al grado di associazione con le forme invasive di carcinoma della cervice uterina, sono stati suddivisi in:

- HPV ad “alto rischio oncogeno” (12 tipi: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), associati ad un rischio maggiore di sviluppare carcinoma cervicale;
- HPV a “basso rischio” (12 tipi: HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 89), associati a lesioni epiteliali benigne;
- HPV con un “probabile alto rischio” (6 tipi: HPV26, 53, 66, 68, 73 e 82), in alcuni studi associati a carcinoma cervicale;
- HPV con un “rischio indeterminato” (25 tipi: HPV2a, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 90 e 91), la cui oncogenicità non è stata ancora studiata né in studi epidemiologici né in studi molecolari *in vitro* (8) .

Una recente meta-analisi comprendente 423 studi provenienti da tutto il mondo ha analizzato la distribuzione dei genotipi di HPV ad alto rischio in 369.186 donne, 33.154 con citologia normale e 336.032 affette da lesioni neoplastiche della cervice di vario grado, da ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) a carcinoma invasivo (9). Lo studio ha evidenziato che la prevalenza di HPV è eterogenea nelle diverse regioni geografiche e che aumenta con la severità della lesione dal 12% nelle donne con citologia normale all'89% in quelle con carcinomi invasivi. L'HPV16 è il ceppo più frequente in tutti i tipi di lesioni ed è associato a > 50% dei carcinomi invasivi in tutte le regioni geografiche, seguito in ordine di prevalenza da HPV18, 45, 33, 58, 31, 52, 35, 39, 59, 51, 56 e 68.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio retrospettivo *cross-sectional* (10), che ha stimato la prevalenza dei genotipi di HPV in 10.575 casi di carcinomi invasivi della cervice uterina, collezionati dalle anatomie patologiche di 38 paesi in Europa, Nord America, America Latina, Africa, Asia ed Oceania in un periodo di 50 anni (1949-2009).

L'85% dei casi è risultato positivo per sequenze di DNA di HPV.

I genotipi più comuni di HPV sono risultati essere quelli di HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58.

Le donne con tumore della cervice associato ai tipi HPV 16, 18 e 45 erano più giovani, in confronto alle donne con altri tipi di HPV (età mediana: 50,0, 48,2, 46,8 e 55,5 anni, rispettivamente).

Inoltre, gli Autori hanno trovato che HPV 16 e 18 erano i due più comuni tipi di virus in tutti i Paesi, contribuendo al 70% circa dei tumori della cervice (10).

Gli HPV ad alto rischio oncogeno, e soprattutto l'HPV16, sono stati associati ad una frazione significativa di tumori squamosi dell'epitelio

mucoso-cutaneo, in particolare nella regione ano-genitale, oltre al tumore della cervice uterina, ad alcuni tipi di tumore della vulva, della vagina, del pene e ai carcinomi anali (11).

Inoltre, un notevole numero di evidenze sperimentali e studi biomelocolari condotti sugli animali hanno mostrato un forte effetto cancerogeno di alcuni genotipi di HPV, supportando i risultati degli studi epidemiologici sull'associazione della persistenza delle infezioni da HPV come causa principale di questo tumore (12). Infatti, i diversi HPV oncogeni hanno mostrato in studi *in vitro* la capacità di trasformare le linee cellulari umane.

I prodotti proteici dei geni E6 ed E7 di HPV ad alto rischio oncogeno interagiscono con gli oncosoppressori p53 e pRb, che regolano la proliferazione, promuovendo la trasformazione neoplastica delle cellule epiteliali.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano che nelle donne con età superiore ai 30 anni le infezioni persistenti con HPV ad alto rischio oncogeno hanno un ruolo critico nella predizione del rischio di sviluppare neoplasie della cervice uterina (13). In particolare, il rischio di sviluppare carcinoma *in situ* o invasivo nelle donne con infezione persistente da HPV ad alto rischio è di 11, 35, e 49 volte, rispettivamente nelle fasce di età comprese tra 30-44 anni, 45-54 ed in quelle con più di 50 anni, in confronto a quello delle donne negative per infezione da HPV (13).

### ***Contraccettivi orali (CO)***

Gli studi sull'associazione tra CO e rischio di tumore della cervice tra le donne infette da HPV sono molto complessi, a causa dei potenziali confondimenti dovuti alla durata dell'infezione da HPV e della partecipazione di queste donne a programmi di *screening* (14).

L'uso dei CO potrebbe, plausibilmente, potenziare l'effetto cancerogeno dell'infezione HPV, poiché le regioni che regolano la trascrizione del DNA virale contengono regioni responsive ad ormoni steroidei, quali le regioni responsive ai glucorticoidi (GREs, *Glucocorticoid Responsive Elements*) (15). Infatti, studi *in vitro* evidenziano un incremento della trasformazione di cellule trasfettate con il DNA di HPV16 e la forma attivata dell'oncogene umano *Ha-ras* in presenza di Desametazone (16).

I risultati di uno studio di *pool* analisi (17), una revisione sistematica della letteratura scientifica (18) ed un ampio studio multicentrico internazionale caso-controllo (19), pubblicati recentemente, hanno valutato

il ruolo oncogeno dei CO in donne HPV positive. Moreno et al. (2002) (17), in una *pool* analisi dei dati di 8 studi caso-controllo su pazienti con tumore invasivo della cervice, condotti in diversi Paesi del mondo e pubblicati nel periodo 1993-2001, hanno valutato il rischio di progressione oncologica associato all'assunzione di CO oncogeno in donne positive per HPV ad alto rischio.

In particolare, le pazienti che ne avevano fatto uso per meno di 5 anni non mostravano un aumento del rischio (*Odds Ratio*, OR=0,73; 95% CI: 0,52-1,03), mentre l'aumento del rischio era di 2,82 (95% CI: 1,46-5,42) per le donne che ne avevano fatto uso per 5-9 anni e di 4,03 (95% CI: 2,09-8,02) per quelle che ne avevano fatto uso per un periodo di 10 o più anni.

Lo studio di Smith et al. (2003) (18) ha analizzato i risultati di 28 studi (4 studi di coorte e 24 caso-controllo), pubblicati nel periodo 1966-2002, di donne con tumore invasivo della cervice e che avevano fatto uso di CO di recente e nel passato. Lo studio includeva un totale di 12.531 donne con tumore invasivo della cervice o tumore *in situ*. Gli Autori hanno trovato che i rischi relativi di tumore della cervice su tutte le donne erano: 1,1 (95% CI: 1,1-1,2), 1,6 (95% CI: 1,4-1,7) e 2,2 (95% CI: 1,9-2,4) rispettivamente per la durata < 5 anni, 5-9 anni e  $\geq$  10 anni; mentre tra le donne HPV positive i rischi erano: 0,9 (95% CI: 0,7-1,2), 1,3 (95% CI: 1,0-1,9) e 2,5 (95% CI: 1,6-3,9), rispettivamente. I rischi non si modificavano dopo essere stati aggiustati per stato di HPV, numero di *partner* sessuali, *screening* cervicale e fumo.

Tuttavia, gli Autori riportavano un'apparente minore ruolo dei CO nei soggetti HPV-negativi rispetto alle donne positive per HPV. La determinazione dell'HPV era stata effettuata in tutti gli studi una sola volta, il che rendeva difficile il confronto dei dati nei soggetti controllo, dove verosimilmente la positività all'HPV era una condizione transitoria, con quelli dei soggetti con carcinoma della cervice uterina, dove la positività all'HPV è prevalentemente dovuta ad una persistenza della infezione virale.

Tale situazione poteva rappresentare un *bias* per gli studi epidemiologici.

Uno studio caso-controllo multicentrico internazionale (19) ha analizzato i dati di 50 studi internazionali (9 di coorte e 11 caso-controllo di popolazione e 30 caso-controllo ospedalieri) pubblicati nel periodo 1986-2003. Il numero di casi con tumore della cervice era di 16.573, mentre i controlli (donne senza tumore) erano 35.509.

Tutti i rischi relativi calcolati erano aggiustati per i principali fattori di confondimento (età, numero di *partner* sessuali, età al primo rapporto, numero di figli, fumo e *screening*).

Gli Autori hanno trovato che i rischi relativi di tumore della cervice su tutte le donne aumentavano con l'aumentare degli anni di uso di CO ed erano: 1,01, 1,25 e 1,56 rispettivamente per di < 5 anni, 5-9 anni e  $\geq 10$  anni; mentre il rischio diminuiva progressivamente dall'ultimo uso.

Il rischio per le donne che avevano smesso da più di 15 anni era di 0,87, mentre per le donne utilizzatrici correnti il rischio era di 1,64. Risultati analoghi sono stati osservati anche tra le donne HPV positive, in cui il rischio di carcinoma della cervice aumentava rispettivamente di 1,15 e 1,36 volte per le donne che facevano uso di CO per un periodo < 5 anni o  $\geq 5$  anni, in confronto alle donne mai utilizzatrici di CO.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano un aumento di rischio di tumore della cervice nelle donne che hanno utilizzato CO per un lungo periodo ( $\geq 5$  anni) rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso; inoltre, il rischio tende ad azzerarsi dopo 15 anni dalla cessazione di CO.

### ***Abitudini sessuali (parità, età primo figlio, numero di partner)***

Gli studi epidemiologici condotti tra gli anni 1950 e 1960 hanno indicato le abitudini e le infezioni sessuali, in particolare quelle causate da alcuni tipi di virus HPV ad alto rischio, come fattori chiave nel processo di cancerogenesi della cervice (5). Di conseguenza, essi tendevano a considerare che l'associazione tra i fattori riproduttivi ed il tumore della cervice fosse causata principalmente dal confondimento indotto dalle abitudini sessuali (20). Tuttavia, studi più recenti, che includevano informazioni dettagliate sulle abitudini sessuali (21) e sulle infezioni da HPV (22), hanno dato sostegno alla possibilità che l'effetto dei fattori riproduttivi non fosse spiegabile con l'effetto confondente delle abitudini sessuali o dell'infezione da HPV.

Il contributo dei fattori riproduttivi nell'eziologia dei tumori della cervice ha delle implicazioni rilevanti in termini di Sanità Pubblica nei Paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza del tumore della cervice è elevata e dove le donne tendono ad avere molti figli. Ad ogni modo, la grandezza di questo contributo rimane ancora incerta, poiché molti studi hanno riportato soltanto un intervallo

di parità limitato e l'età alla prima gravidanza a termine (FTP, *Full-Term Pregnancy*), come fattori di rischio. Allo stesso modo, il numero di *partner* sessuali nel corso della vita, l'età precoce al primo rapporto sessuale e la promiscuità dei *partner* sessuali sono risultati dei fattori di rischio per il tumore della cervice.

Recentemente, sono stati pubblicati da uno stesso gruppo di ricercatori (ICESCC, *International Collaboration of Epidemiology Studies of Cervical Cancer*) due studi successivi di *pool* analisi (23,24), che hanno valutato l'associazione tra parità e numero di *partner* con l'insorgenza del carcinoma della cervice.

Il primo studio ICESCC (2006) (23) ha analizzato i dati individuali di 11.161 donne con tumore invasivo, 5.402 donne con neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 3 (CIN3/carcinoma *in situ*) e 33.542 donne senza tumore, di 25 studi internazionali pubblicati nel periodo 1986-2003. Tutti i rischi relativi calcolati erano aggiustati per i principali fattori di confondimento (età, numero di *partner* sessuali, età al primo rapporto). Gli Autori hanno trovato che il numero di FTP era associato con il rischio di tumore invasivo della cervice. Dopo il controllo per l'età alla prima FTP, il rischio tra le donne con figli era di 1,76 (95% CI: 1,53-2,02) per quelle con un numero di FTP  $\geq 7$  rispetto a quelle con un numero di FTP tra 1 e 2. Viceversa, nessuna associazione era stata trovata per i CIN3/ carcinoma *in situ*.

Inoltre, il rischio relativo di carcinoma invasivo della cervice per le donne con età alla prima FTP  $< 17$  anni in confronto a quelle con età  $\geq 25$  anni era di 1,77 (95% CI: 1,42-2,23) e di 1,78 (95% CI: 1,26-2,51) per il carcinoma *in situ*.

Risultati analoghi sono stati trovati quando l'analisi era ristretta ai casi e controlli positivi per alcuni tipi di HPV ad alto rischio. Inoltre, nessuna relazione era stata trovata tra tumore della cervice HPV positivo ed il numero di FTP od età della prima FTP. L'associazione tra multiparità con il rischio di tumore tra le donne HPV positive non è stato del tutto chiarito. Tuttavia, è stato suggerito che le gravidanze potrebbero influenzare gli effetti dell'HPV sull'epitelio della cervice attraverso meccanismi immunologici od ormono-dipendenti (15).

Nel secondo studio ICESCC (2009) (24), gli stessi Autori hanno analizzato i dati relativi a 21 studi su 25 pubblicati (10.773 donne con tumore invasivo, 4.688 donne con CIN3/carcinoma *in situ* e 29.164 donne senza tumore). Gli Autori hanno trovato che il rischio di tumore invasivo della cervice aumentava:

- a) con il numero di *partner* sessuali avuti nel corso della vita: l'aumento del rischio di carcinoma della cervice per donne con un numero di *partner*  $\geq 6$  rispetto a quelle con 1 *partner* era pari a 2,27 (95% CI: 1,98-2,61) ed aumentava a 2,78 (95% CI: 2,22-3,47), dopo aggiustamento per altri fattori riproduttivi;
- b) con la precoce età al primo rapporto sessuale: l'aumento del rischio era pari a 3,52 (95% CI: 3,04-4,08) per le donne con età  $\leq 14$  anni rispetto a quelle con età al primo rapporto  $\geq 25$  anni e decresceva di 2,05 volte (95% CI: 1,54-2,73), dopo aggiustamento per altri fattori riproduttivi.

Risultati analoghi sono stati trovati esaminando i casi CIN3/carcinoma *in situ*. Tuttavia, i risultati vanno interpretati con cautela a causa della forte correlazione tra fattori riproduttivi e sessuali e della limitata informazione sullo stato dell'HPV.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano un aumento di rischio di tumore della cervice nelle donne con elevato numero di figli ed il rischio è più elevato nelle donne HPV positive; inoltre il rischio aumenta con il numero di *partner* sessuali, con l'età precoce al primo rapporto sessuale e con la promiscuità dei *partner* sessuali.

### ***Fumo di tabacco***

L'ipotesi che il fumo di tabacco fosse un fattore di rischio per il tumore della cervice è stata introdotta per la prima volta da Winkelstein (1977) (25). Da allora, diversi sono stati gli studi epidemiologici (caso-controllo e di coorte) pubblicati che hanno evidenziato l'aumento del rischio di tumore della cervice di circa 2 volte maggiore tra le donne fumatrici in confronto alle non fumatrici, anche dopo gli opportuni aggiustamenti per le abitudini sessuali (6). Malgrado un'associazione consistente tra il fumo di tabacco ed il tumore della cervice, dopo un aggiustamento per le abitudini sessuali, non è del tutto possibile escludere che l'effetto "indipendente" del fumo di sigaretta sull' eziologia del carcinoma della cervice non sia riferibile ad un residuo effetto di confondimento (26).

Dopo l'identificazione dell'HPV come fattore eziologico necessario, sebbene non sufficiente, per l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina (27) è stato possibile capire meglio il ruolo del fumo di tabacco nell'eziologia di questa neoplasia. Tuttavia, sono relativamente pochi gli studi che hanno preso in considerazione l'associazione di HPV e fumo (6).

Uno studio di *pool*-analisi (28) ed un altro ampio studio multicentrico internazionale caso-controllo (23), pubblicati più recentemente, hanno valutato l'associazione tra tumore della cervice e l'abitudine al fumo di tabacco in donne HPV positive.

Lo studio di Plummer et al. (2003) (28), una *pool* analisi dei risultati di 10 studi caso-controllo di pazienti con tumore della cervice, condotti in diversi Paesi del mondo, pubblicati nel periodo 1993-2001, ha analizzato il ruolo del fumo di tabacco come un cofattore di progressione da infezioni HPV a tumore. Lo studio includeva 1.798 casi e 254 controlli HPV positivi derivanti da 8 separati studi caso controllo sul tumore invasivo della cervice e 2 studi sul tumore *in situ*. Tutti i soggetti avevano una diagnosi istologica ed un esfoliato cellulare ed un unico Centro aveva condotto la determinazione dell'HPV DNA utilizzando il metodo di amplificazione PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Gli Autori hanno osservato un eccesso di rischio per le fumatrici tra le donne HPV positive (OR=2,17; 95% CI: 1,46-3,22). Inoltre, l'analisi per tipo istologico ha evidenziato un eccesso di rischio tra i casi di carcinoma squamoso per le fumatrici correnti (OR=2,30; 95% CI: 1,31-4,04) e le ex-fumatrici (OR=1,80; 95% CI: 0,95-3,44). Viceversa, nessuna chiara associazione era stata osservata tra i casi di adenocarcinoma.

Lo studio caso-controllo multicentrico internazionale ICESCC (2006) (23) ha analizzato i dati di 23 studi internazionali pubblicati nel periodo 1986-2003. Il numero di casi con tumore della cervice era di 13.541, mentre i controlli sani erano 23.017. Tutti i rischi relativi calcolati erano aggiustati per i principali fattori di confondimento (età, numero di *partner* sessuali, età al primo rapporto, numero di figli, fumo e *screening*). Gli Autori hanno trovato che le fumatrici correnti presentano un rischio maggiore di tumore della cervice in confronto alle non fumatrici (Rischio Relativo, RR=1,60; 95% CI: 1,48-1,73). L'analisi ristretta ad 8 studi ha dimostrato, nelle donne positive per HPV, un significativo aumento di rischio per il carcinoma a cellule squamose nelle fumatrici correnti in confronto alle non fumatrici (RR=1,95; 95% CI: 1,43-2,65), ma non per gli adenocarcinomi. Inoltre, il rischio di carcinoma a cellule squamose aumentava nelle fumatrici correnti con il numero di sigarette fumate al giorno e con l'età più giovane di inizio dell'abitudine al fumo.

Diversi studi hanno cercato di definire i possibili meccanismi tramite i quali il fumo può alterare l'epitelio della cervice. I cancerogeni derivati dal tabacco hanno una concentrazione maggiore nella cervice

rispetto al siero, suggerendo una possibile maggiore tossicità genetica. Gli effetti immunosoppressivi del fumo possono aumentare la persistenza dell'infezione da HPV (29). In uno studio clinico randomizzato, nelle donne che avevano smesso di fumare si era osservato una regressione dei tassi di infezioni da HPV identificate microscopicamente, possibilmente dovuta ad un effetto sull'immunità cellula-mediata (30). In conclusione, i dati della letteratura scientifica mostrano un aumento di rischio di carcinomi squamosi della cervice, ma non degli adenocarcinomi, nelle donne correnti fumatrici in confronto alle mai fumatrici e che il fumo di tabacco aumenta il rischio di tumore nelle donne HPV positive.

### ***Abitudini alimentari e nutrienti***

L'influenza delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale in associazione al rischio di tumore della cervice ha ricevuto una notevole attenzione nel campo della ricerca. Tuttavia, solo un piccolo numero di studi caso-controllo e di coorte hanno studiato il ruolo dei consumi alimentari come cofattori o fattori di rischio del tumore della cervice in relazione alla persistenza dell'HPV (31,32).

Nel rapporto del WCRF/AICR (2007) (32), gli Autori hanno evidenziato, con meta-analisi, che un limitato consumo di carote può proteggere contro il tumore della cervice, mentre per altri fattori dietetici, come vegetali, frutta, retinolo, vitamine E, D e C, beta-carotene e folati, i dati erano pochi ed inconsistenti.

Uno studio clinico randomizzato (33), che ha valutato l'integrazione con la vitamina C, non ha trovato effetti sul rischio di tumore della cervice. Così pure altri 2 studi, uno di coorte (34) ed uno caso-controllo *nested* (35), non hanno trovato alcuna associazione tra consumo di vitamina C e rischio di tumore invasivo della cervice o tumore *in situ*, rispettivamente. Tuttavia, in una meta-analisi di studi caso-controllo (32) è stata osservata una associazione inversa significativa con il rischio di tumore della cervice. Due studi prospettici suggeriscono un effetto protettivo del beta-carotene contenuto nei cibi contro la persistenza HPV (36), ma gli studi caso-controllo sul tumore invasivo della cervice non confermano tale risultato (35,37) ed una meta-analisi di studi clinici randomizzati non ha osservato effetti benefici (32).

I risultati degli studi epidemiologici caso-controllo sui folati erano inconsistenti e la meta-analisi degli studi clinici randomizzati non ha evidenziato alcun effetto (32). Tuttavia, studi prospettici condotti

in una popolazione femminile hanno mostrato che una concentrazione più elevata di folati nel sangue era associata con un rischio minore di diventare positive al test dell'HPV e hanno trovato una più bassa persistenza dell'infezione dell'HPV con un rischio più basso di CIN 2-3 (38).

Per quanto riguarda il meccanismo biologico tramite il quale alcuni nutrienti possono proteggere contro il rischio di tumore della cervice, le vitamine C ed E possono inibire la cancerogenesi, aumentando la risposta immunitaria della mucosa della cervice all'infezione HPV o possono agire come bloccanti dei radicali liberi e degli ossidanti (32). Questi radicali, che aumentano durante il processo di infiammazione, possono provocare un danno al DNA, alle proteine ed ai lipidi, se non sono contrastati dalle molecole antiossidanti. Inoltre, le vitamine C ed E possono inibire la formazione di addotti del DNA, prodotti dal fumo di tabacco. In aggiunta, i nutrienti antiossidanti possono modulare la risposta immunitaria, diminuire la replicazione virale e l'espressione genetica.

Recentemente è stato pubblicato un grande studio di coorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*), che ha valutato l'associazione tra consumo di frutta, vegetali ed alcuni nutrienti ed il rischio di sviluppare tumore invasivo della cervice e tumore *in situ*. Lo studio di coorte EPIC (39) ha coinvolto 23 Paesi Europei, arruolando un totale di 521.448 soggetti (uomini e donne) reclutati tra il 1992 e 1998. Il numero di donne eleggibili per questo studio sono state 29.9651 e dopo un *follow-up* medio di 9 anni, sono stati diagnosticati 817 tumori invasivi della cervice e 253 tumori *in situ*. Gli Autori hanno trovato una significativa riduzione del rischio di tumore invasivo della cervice con un aumento di consumo giornaliero di 100 g di frutta totale (HR=0,83; 95% CI: 0,72-0,98) ed una riduzione non statisticamente significativa del rischio con un incremento di consumo giornaliero di 100 g di verdura totale (HR=0,85; 95% CI: 0,65-1,10). Tuttavia, nessuna riduzione significativa del rischio era stata osservata con consumi di agrumi, vitamina C, vitamina E e retinolo. Allo stesso modo, nessun effetto protettivo di questi nutrienti era stato osservato per i tumori *in situ*. Sfortunatamente, lo studio non forniva informazioni relative alle infezioni da HPV ed allo *screening* della cervice delle donne coinvolte nella coorte, per cui i risultati dello studio non sono stati aggiustati per lo stato di HPV. Ciò nondimeno, i risultati di studi su fattori legati a dieta e tumore della cervice, che hanno tenuto conto

dello stato di HPV, non differiscono sostanzialmente da quelli ottenuti nello studio, che non ha aggiustato per le infezioni di HPV (31).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica suggeriscono una diminuzione del rischio di tumore invasivo della cervice nelle donne con elevato consumo di frutta e verdura, tuttavia, l'interazione tra questi alimenti e le infezioni da HPV non è stata del tutto chiarita.

### ***Infezioni sessualmente trasmesse non HPV***

Altri agenti sessualmente trasmessi possono incrementare il rischio di tumore della cervice tra le donne infette da HPV. La *Clamidia trachomatis*, è, tra gli agenti esaminati, quella che continua a ricevere molta attenzione. Sebbene un confondimento residuo causato dall'infezione da HPV non è stato completamente escluso, studi caso-controllo effettuati negli anni scorsi, che confrontavano i casi di tumore della cervice con soggetti di controllo positivi per la presenza di DNA di HPV a rischio oncogeno, avevano riportato un rischio più elevato nelle donne positive alla *Clamidia trachomatis* rispetto a quelle negative.

In un ampio studio di *pool* analisi, Smith et al. (2004) (40) hanno analizzato 7 studi caso-controllo internazionali di pazienti con tumore della cervice, condotti in diversi Paesi del mondo, pubblicati nel periodo 1992-2001, in relazione al ruolo dell'infezione da *Clamidia trachomatis* e rischio di tumore invasivo della cervice tenendo conto dello stato HPV delle donne. Lo studio includeva 1.238 casi e 1.100 controlli e la determinazione degli anticorpi sierici di *Clamidia trachomatis* era stata condotta per mezzo della microfluorescenza. Tra i casi ed i controlli HPV DNA positivi, il rischio di tumore invasivo della cervice a cellule squamose era elevato nelle donne sieropositive alla *Clamidia trachomatis* (OR=1,8; 95% CI: 1,2-2,7) dopo gli aggiustamenti per età, centro, CO, storia di *Pap-test*, numero di FTP e sieropositività per il virus herpes simplex 2. L'effetto della sieropositività alla *Clamidia trachomatis*, sul rischio di tumore invasivo della cervice a cellule squamose, aumenta con l'incremento del titolo anticorpale della *Clamidia trachomatis* ed era più alto nelle donne di età < 55 anni. Viceversa, il titolo anticorpale della *Clamidia trachomatis* non era associato con i carcinomi a cellule adeno- o adenosquamose (OR=1,0; 95% CI: 0,5-1,9) nelle donne positive per DNA di ceppi di HPV ad alto rischio oncogeno.

Studi su infezioni quali sifilide, gonorrea, vaginosi batterica, infezioni da citomegalovirus e da virus di Epstein-Barr non hanno riportato

associazioni consistenti con il rischio di tumore della cervice per ognuno di questi agenti (41). Tuttavia, studi sull'infiammazione cervico-vaginale, indipendentemente dagli agenti causali, hanno riportato un possibile aumento della cancerogenicità dovuto all'infezione HPV (42). In conclusione, i dati della letteratura scientifica suggeriscono un aumento del rischio di tumore della cervice nelle donne positive alla *Clamidia trachomatis*, mentre nessuna associazione era stata osservata con sifilide, gonorrea, infezioni da citomegalovirus e da virus di Epstein-Barr.

Studi recenti condotti con metodiche biomolecolari non confermano l'associazione di infezioni da *Clamidia trachomatis* con il rischio di lesioni neoplastiche della cervice, dopo normalizzazione delle coorti di studio per infezioni da HPV oncogeni (43,44).

### ***Vaccini HPV***

Circa due terzi dei tumori della cervice sono causati da un'infezione da HPV 16 (51%) o da HPV 18 (16,2%) , mentre un ulteriore 18% dei casi è da attribuire ad altri tipi di HPV, quali 31, 33, 35, 45, 52 e 58, (45) filogeneticamente connessi all'HPV 16 e 18. I risultati di studi clinici controllati (RCT, *Randomized Controlled Trial*) di vaccinazioni contro l'HPV hanno mostrato una consistente alta efficacia nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni precancerose della cervice associate ai genotipi virali oncogeni (HPV16 e 18) presenti nella preparazione vaccinale e ad alcuni genotipi filogeneticamente correlati. Tuttavia, i risultati degli RCT sono di difficile interpretazione a causa della variabilità delle popolazioni studiate, della composizione del vaccino e dell'efficacia nelle popolazioni definite nelle diverse analisi.

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi (46) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini contro l'HPV di 7 RCT pubblicati dal 2002 al 2009. Per la maggior parte di questi studi, le donne eleggibili erano di età compresa tra 15-44 anni, non gravide, con pochi *partner* sessuali al momento dell'arruolamento e che non avevano avuto una storia di *Pap-test* anormali. Tre diversi vaccini sono stati valutati negli studi considerati: un vaccino bivalente (contenente HPV 16 e 18 VLP, *Virus Like Particle*) in 2 studi, un vaccino monovalente (contenente HPV 16 VLP) in uno studio ed in 4 studi un vaccino quadrivalente (contenente HPV 6, 11, 16 e 18 VLP). In tutti gli RCT, i vaccini od il trattamento con placebo sono stati somministrati in un regime di 3 dosi nell'arco di 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Inoltre, tutti gli studi hanno usato un placebo per il confronto con il gruppo delle donne vaccinate ad eccezione di 2 studi, nei quali è stato usato o un vaccino per l'epatite A o un placebo più un vaccino per l'epatite B. Tutte le donne arruolate sono state testate per l'HPV DNA ogni 6 mesi e per l'esame del *Pap-test* ogni 6-12 mesi; l'età media era di 20 anni, con l'eccezione di uno studio in cui l'età media era di 34 anni. La maggior parte delle partecipanti aveva avuto due o meno *partner* sessuali e aveva usato contraccettivi ormonali. Al momento dell'arruolamento, il 90% delle partecipanti aveva un *Pap-test* negativo. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini è stata fatta considerando l'*Intention-To-Treat population* (ITT) e la *Per-Protocol Population* (PPP) tra le donne che avevano fatto almeno un'iniezione di vaccino o di placebo e con un adeguato *follow-up*. Gli Autori hanno trovato che il rischio relativo per CIN 2-positivo nella popolazione PPP era di 0,04 (95% CI: 0,01-0,11) per l'HPV 16 e di 0.10 (95% IC: 0.03-0.38) per l'HPV 18, mentre nella popolazione ITT, che non aveva completato il protocollo completo di vaccinazione o che era positivo all'HPV al momento della prima dose di vaccino, era rispettivamente di 0,47 (95% CI: 0,36-0,61) per l'HPV 16 e di 0,16 (95% CI: 0,08-0,34) per l'HPV 18.

Il vaccino è risultato efficace anche contro i CIN 1-positivi. Tutti i vaccini erano altamente efficaci contro l'infezione persistente a 6 mesi, con HPV 16 e 18 entrambi nella coorte PPP (RR=0,06; 95% CI: 0,04-0,09 e RR=0,05; 95% CI: 0,03-0,09, rispettivamente) e nella coorte ITT (RR=0,15; 95% CI: 0,10-0,23) e RR=0,24; 95% CI: 0,14-0,42, rispettivamente).

Il rischio degli eventi avversi correlati al vaccino (ad esempio, disordini del sistema gastroenterico, epatobiliare, cardiovascolare, ecc.) (RR=1,00; 95% CI: 0,91-1,09) o degli eventi seriamente avversi (ad esempio, aborti spontanei, anomalie nel neonato) (RR=1,82; 95% CI: 0,79-4,20) non differivano significativamente nel gruppo delle donne vaccinate rispetto al gruppo dei controlli.

I vaccini contro le infezioni da HPV sono sicuri ben tollerati ed altamente efficaci nel prevenire infezioni persistenti e malattie della cervice associate con i tipi di vaccino HPV nelle giovani donne.

In conclusione, i risultati prodotti da questa recente meta-analisi suggeriscono che i vaccini HPV basati su VLP sono altamente efficaci nel prevenire le infezioni ed i tumori della cervice tra le donne giovani. La vaccinazione delle ragazze adolescenti prima del primo rapporto sessuale sembra essere la misura preventiva più efficace

per prevenire le malattie ed il tumore della cervice. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza a lungo termine devono essere ancora valutate.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr; 61(2):69-90. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr; 61(2):134
2. Arbyn M, Castellsagué X et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011 Dec; 22(12):2675-86
3. AIRT Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiologia & Prevenzione. Anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 (supplemento n. 1)*; <http://www.registri-tumori.it>
4. AIRT Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidemiologia & Prevenzione. Anno 34 (5-6) settembre-dicembre 2010 (supplemento n. 2)*; <http://www.registri-tumori.it>
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995
6. Schiffman MH, Hildesheim A. Cervical Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF editors. *Cancer epidemiology and prevention. 3rd Oxford: Oxford University Press* 2006; 1044-67
7. Bernard HU, Burk RD et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010 May 25; 401(1):70-9
8. Bouvard V, Baan R et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009 Apr; 10(4):321-2
9. Guan P, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012 Feb 9. doi: 10.1002/ijc.27485
10. de Sanjosé S, Quint WG et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010 Nov; 11(11):1048-56
11. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006 Aug 31; 24 Suppl 3:S3/11-25

12. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus and neoplasia. *J Natl Inst Monogr* 2003; 31:14-9
13. Chen HC, Schiffman M et al. CBCSP-HPV Study Group Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 21; 103(18):1387-96. Epub 2011 Sep 6
14. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31):20-8
15. Gloss B, Bernard HU et al. The upstream regulatory region of the human papillomavirus-16 contains an E2 protein-independent enhancer which is specific for cervical carcinoma cells and regulated by glucocorticoid hormones. *EMBO J* 1987; 6:3735-43
16. de Villiers EM, Fauquet C et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 Jun 20; 324(1):17-27
17. Moreno V, Bosch FX et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002 Mar 30; 359(9312):1085-92
18. Smith JS, Green et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003 Apr 5; 361(9364):1159-67
19. Appleby P, Beral V et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007 Nov 10; 370(9599):1609-21
20. Boyd JT, Doll R. A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1964; 13:419-34
21. Brinton LA, Reeves WC et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:486-96
22. Munoz N, Franceschi S et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093-101
23. Appleby P, Beral V et al.; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006 Mar 15; 118(6):1481-95
24. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative

- reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Apr; 18(4):1060-9
25. Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol* 1977 Oct; 106(4):257-9
  26. Phillips AN, Smith GD. Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer: has confounding been controlled? *Int J Epidemiol* 1994 Feb; 23(1):42-9
  27. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976 Feb; 36(2 pt 2):794
  28. Plummer M, Herrero R et al. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003 Nov; 14(9):805-14
  29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83:1-1438
  30. Szarewski A, Maddox P et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG* 2001 Mar; 108(3):295-303
  31. Garcia-Closas R, Castellsagué X et al. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117:629-37
  32. World Cancer Research Fund and American Investigation of Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. *Washington, DC, American Investigation of Cancer Research* 2007
  33. Mackerras D, Irwig L et al. Randomized doubleblind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. *Br J Cancer* 1999; 79:1448-53
  34. Wideroff L, Potischman N et al. A nested case-control study of dietary factors and the risk of incident cytological abnormalities of the cervix. *Nutr Cancer* 1998; 30:130-6
  35. Slattery ML, Abbott TM et al. Dietary vitamins A, C, and E and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiology* 1990; 1:8-15
  36. Sedjo RL, Roe DJ et al. Vitamin A, carotenoids, and risk of persistent oncogenic human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Sep; 11(9):876-84
  37. Shannon J, Thomas DB et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control* 2002; 13:691-9
  38. Piyathilake CJ, Macaluso M et al. Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition* 2007; 23:203-10

39. González CA, Travier N et al. Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 2011 Jul 15; 129(2):449-59
40. Smith JS, Bosetti C et al. IARC multicentric case-control study. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004 Sep 1; 111(3):431-9
41. Watts DH, Fazzari M et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis* 2005 Apr 1; 191(7):1129-39
42. Castle PE, Escoffery C et al. Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus 2, and human T-cell lymphotropic virus type 1 are not associated with grade of cervical neoplasia in Jamaican colposcopy patients. *Sex Transm Dis* 2003 Jul; 30(7):575-80
43. Safaeian M, Quint K et al. Chlamydia trachomatis and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort. *J Natl Cancer Inst* 2010 Dec 1; 102(23):1794-804. Epub 2010 Nov 23
44. Tornesello ML, de Rosa N et al. Assessment of Chlamydia trachomatis infection among Eastern European and West African women immigrants in South Italy. *Sex Transm Infect* 2012 Feb; 88(1):70-1. Epub 2011 Nov 30
45. Muñoz, N, Bosch F et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111(2):278-85
46. Lu B, Kumar A et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011 Jan 12; 11:13

## **2.0 ANATOMIA PATOLOGICA**

### **2.1 Carcinomi a cellule squamose**

### **2.2 Adenocarcinomi**

### **2.3 Altri tumori epiteliali**

### **2.4 Tumori mesenchimali**

### **2.5 Tumori misti epiteliali e mesenchimali**

### **2.6 Pap-test**

### **2.7 Anatomia patologica del carcinoma cervicale dopo radio-chemioterapia**

La WHO (*World Health Organization*) riconosce 3 categorie di carcinomi invasivi della cervice uterina: i carcinomi a cellule squamose, gli adenocarcinomi e gli altri tumori epiteliali. Nell'ultima categoria rientrano varianti più rare fra le quali il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma adenoideo a cellule basali, il carcinoma adenoideo-cistico, i tumori neuroendocrini ed i tumori indifferenziati (1).

### **2.1 Carcinomi a cellule squamose**

I carcinomi a cellule squamose della cervice uterina vengono classificati come carcinomi *in situ*, in assenza di invasione dello stroma, ed in *microinvasivi* ed *invasivi* in base al grado di invasione stromale.

La profondità di invasione viene misurata come lo spazio che è compreso fra la membrana basale dell'epitelio di superficie e la cellula neoplastica più profonda. Quando, invece, l'invasione origina da una ghiandola endocervicale interessata da un carcinoma squamoso *in situ*, la profondità di invasione viene misurata come lo spazio compreso fra la membrana basale della ghiandola, da cui origina il tumore e la cellula neoplastica più profonda. Quando l'invasione è contenuta nei 5 mm, il carcinoma squamoso viene diagnosticato come microinvasivo, quando supera i 5 mm, viene definito invasivo.

*Carcinoma microinvasivo a cellule squamose*: carcinoma che invade lo stroma per < 5 mm di profondità. La neoplasia viene divisa in due stadi : IA1 e IA2. Per IA1, si intende una neoplasia che si estende in senso longitudinale per un massimo di 7 mm ed invade in profondità

lo stroma per un massimo di 3 mm. Per IA2, si intende una neoplasia che si estende in senso longitudinale per un massimo di 7 mm ed invade in profondità lo stroma per più di 3 mm, ma meno di 5 mm. Ai fini prognostici, è anche importante la valutazione dell'eventuale presenza di emboli neoplastici endovasali extra-tumorali. Tale dato va riportato nei referti istopatologici (2).

La biopsia cervicale spesso non consente una diagnosi definitiva di carcinoma microinvasivo. Le procedure con le quali è possibile tale diagnosi sono la conizzazione e l'isterectomia. Nell'esame della conizzazione è molto importante lo studio istologico dei margini chirurgici, sia del versante ectocervicale sia di quello endocervicale, perché l'infiltrazione neoplastica di un margine, oltre ad essere un fattore prognostico negativo, può cambiare il trattamento. Per lo studio della lesione e dei margini è necessario, quindi, includere l'intero cono cervicale, previo orientamento. In genere, sono sufficienti 12 prelievi ottenuti sezionando il cono in senso orario. Da ogni prelievo si potranno ottenere multiple sezioni, che sono necessarie per valutare lo stato dei margini, la presenza e profondità di un'eventuale invasione ed individuare eventuali emboli neoplastici (Figura 1).

I focolai di invasione, caratteristicamente, hanno profili irregolari, possono essere circondati da stroma desmoplastico oppure evocare una reazione infiammatoria dello stroma; spesso, le cellule neoplastiche evidenziano eosinofilia del citoplasma con fenomeni di cheratinizzazione cellulare.

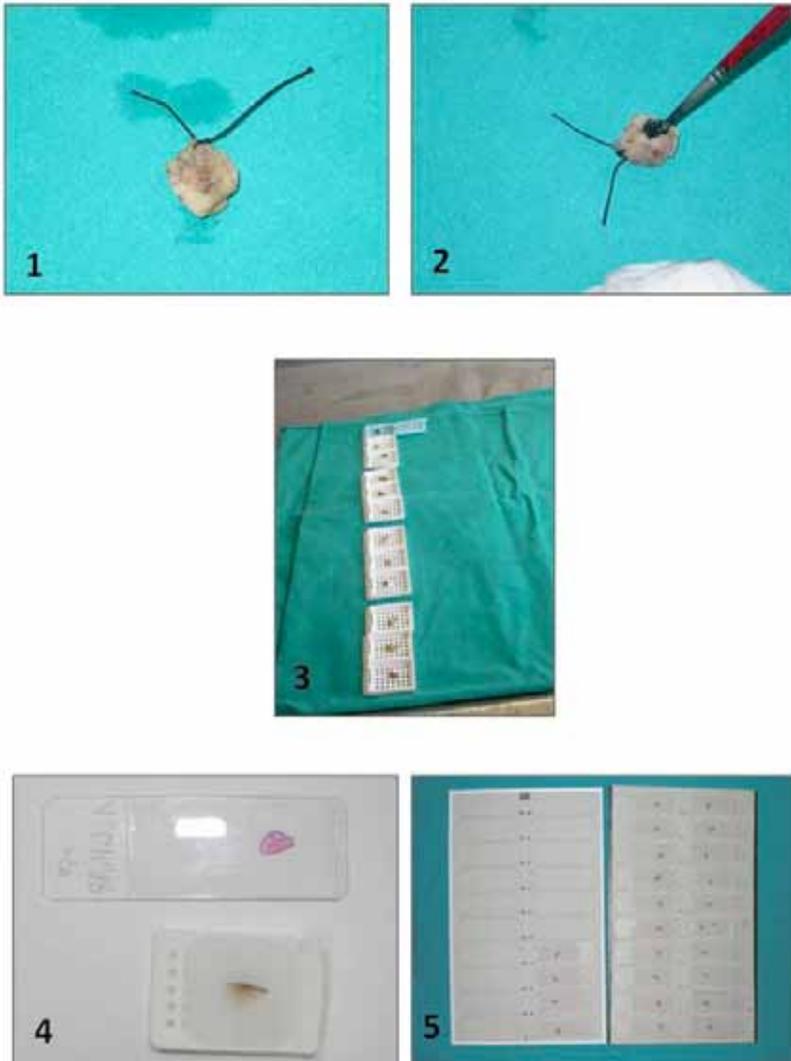
La processazione del cono richiede una specifica esperienza del patologo, per ottenere un'adeguata stadiazione. E' necessario pertanto disporre di:

- a) dimensioni del cono,
- b) profondità dell'infiltrazione stromale (misurata sul vetrino nel quale la neoplasia ha le maggiori dimensioni),
- c) estensione longitudinale (calcolata misurando la distanza tra il primo e l'ultimo vetrino in cui è presente la lesione)

e predisporre una specifica scheda per agevolare l'analisi contemporanea di questi parametri.

Qualora i margini del cono risultino interessati (CIN III/ca invasivo), per una definitiva stadiazione ed un appropriato trattamento, è spesso necessaria una seconda conizzazione.

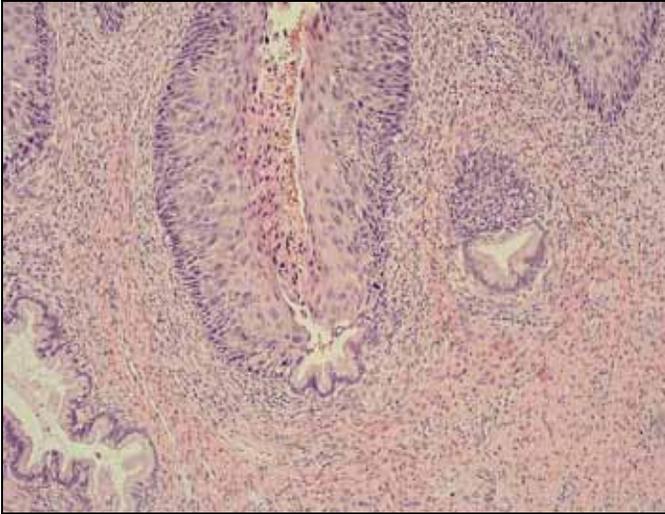
**Figura 1** Procedure diagnostiche su conizzazione della cervice uterina



- 1) cono orientato con filo di repera a ore 12;
- 2) inchiostatura dei margini di resezione;
- 3) il cono è seriato in 12 sezioni ed incluso in 12 blocchetti di paraffina;
- 4) ad ogni blocchetto corrisponde un vetrino istologico;
- 5) da ogni blocchetto vengono ottenute almeno 2 sezioni a differenti livelli.

Il patologo può incontrare difficoltà a distinguere le microinvasioni dai coinvolgimenti *in situ* intraghiandolari (Figura 2).

**Figura 2** Estensione intraghiandolare di H-SIL (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion*)



*Carcinoma invasivo a cellule squamose*: macroscopicamente, il tumore si può presentare come vegetante, infiltrativo ed ulcerato. Quando i tumori sono di grosse dimensioni e si espandono nell'endocervice, accrescendosi al suo interno, assumono la forma di un piccolo barile (*barrel-shaped*). Istologicamente, i carcinomi a cellule squamose possono essere divisi in due categorie: cheratinizzanti e non cheratinizzanti in base alla presenza delle perle cornee, che sono costituite da nidi rotondeggianti di cellule squamose, in cui le cellule sono disposte in cerchi concentrici attorno ad un accumulo centrale di cheratina.

*I carcinomi a cellule squamose non cheratinizzanti* sono caratterizzati dall'assenza delle perle cornee e sono costituiti da aggregati rotondeggianti di cellule neoplastiche, che spesso mostrano cheratinizzazione individuale. Le cellule sono relativamente uniformi, i loro bordi indistinti, i loro nuclei rotondeggianti od ovalari, contenenti cromatina dispersa. Le mitosi sono numerose.

*I carcinomi a cellule squamose cheratinizzanti* sono caratterizzati dalla presenza di perle cornee e sono costituiti da cellule squamose mature, aggregate in gettoni o cordoni di varie dimensioni. Le cellule sono grandi, con abbondante citoplasma eosinofilo, i nuclei picnotici e di grosse dimensioni. L'attività mitotica è relativamente bassa, quando comparata ad altri tipi di tumore.

Il carcinoma squamoso in relazione al grado di differenziazione viene suddiviso in tre categorie: *ben differenziato*, *moderatamente differenziato* e *scarsamente differenziato*. I carcinomi *ben differenziati* (Grado 1) sono costituiti predominantemente da cellule squamose mature con abbondante cheratina, presenza di perle cornee e bassa attività mitotica. I nuclei sono uniformi e le cellule mostrano ponti intercellulari ben sviluppati. I carcinomi *moderatamente differenziati* (Grado 2) sono costituiti da cellule con citoplasma meno abbondante, i confini citoplasmatici sono meno distinti ed i nuclei mostrano un grado lieve di polimorfismo. L'attività mitotica è più alta rispetto a quella dei carcinomi ben differenziati. I carcinomi *scarsamente differenziati* (Grado 3) sono costituiti da cellule di piccole dimensioni, con scarso citoplasma e nuclei ipercromatici di forma fusata, con alta attività mitotica. La cheratinizzazione è minima od assente. In questa categoria sono compresi anche i carcinomi composti da cellule pleiomorfe con differenziazione squamosa, nuclei fortemente atipici e con elevata attività mitotica.

I carcinomi a cellule squamose tendono a metastatizzare per contiguità (estensione locale) e per via linfonodale, raramente per via ematogena. L'estensione locale comprende la vagina, i tessuti parametriali, la pelvi, l'istmo ed il corpo uterino. I linfonodi maggiormente colpiti sono quelli ipogastrici, otturatorî, iliaci esterni ed i linfonodi sacrali, più tardivamente i linfonodi iliaci comuni, inguinali e lombo-aortici.

*Carcinoma verrucoso*: si tratta di un carcinoma squamoso ben differenziato, che caratteristicamente tende a recidivare, ma non a metastatizzare. Macroscopicamente, si presenta come una neoformazione verrucoide di grosse dimensioni. Microscopicamente, corrisponde a multiple strutture papillari con invasione superficiale dello stroma di tipo espansivo.

*Carcinoma a cellule squamose papillare (transizionale)*: variante inusuale di carcinoma squamoso, assomiglia al carcinoma transizionale della vescica ed evidenzia quantità variabili di differenziazione squamosa. E' un'entità aggressiva e tende a metastatizzare (3).

*Carcinomi linfoepitelioma-like*: si tratta di un gruppo distinto di tumori, caratterizzati dalla presenza di margini netti e circoscritti; sono costituiti da cellule indifferenziate circondate da un ricco infiltrato flogistico stromale, prevalentemente di tipo linfocitario (4).

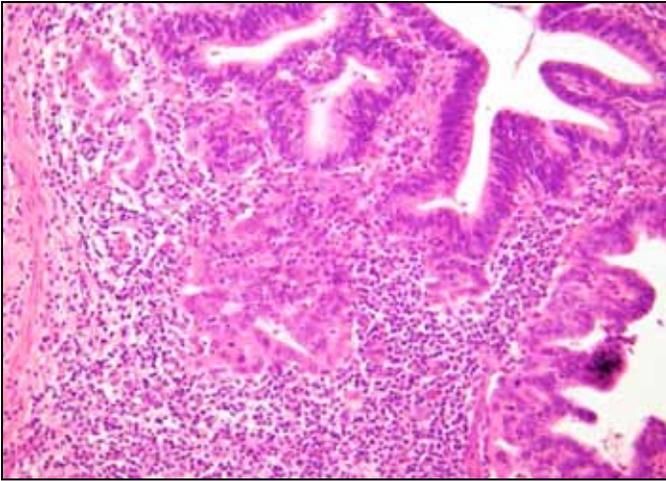
*Carcinoma a cellule squamose "sarcomatoide"*: si tratta di un carcinoma squamoso molto raro scarsamente differenziato anaplastico, assomiglia alle cellule sarcomatose. E' un'entità aggressiva e tende a metastatizzare con elevata frequenza.

## 2.2 Adenocarcinomi

Gli adenocarcinomi della cervice uterina vengono classificati come adenocarcinomi *in situ* in assenza di invasione dello stroma, ed in microinvasivi ed invasivi in base al grado di invasione.

L'adenocarcinoma *in situ* (AIS) è caratterizzato da ghiandole rivestite da epitelio neoplastico maligno, con evidenza di atipie, ipercromatismi nucleari e presenza di attività mitotica, senza evidenza di invasione stromale. Non ha una presentazione macroscopica ben distinta e può essere multifocale o unifocale. Benché il 65% degli AIS sia localizzato alla giunzione squamo-colonnare, l'AIS può avere sede al di fuori della zona di trasformazione e quindi non essere visibile alla colposcopia. Dal punto di vista istologico viene diviso in: 1) tipo endocervicale, 2) tipo intestinale e 3) tipo endometrioide. L'AIS si presenta in donne di età media inferiore di 10 anni rispetto alle donne portatrici di adenocarcinoma invasivo. In una percentuale variabile di casi, compresa fra 50-95%, si osservano lesioni sincrone tipo CIN dell'epitelio squamoso di superficie. La positività per p16 e l'individuazione di virus HPV confermano l'eziopatogenesi virale della lesione. Talvolta, focolai di AIS possono essere osservati accanto ad adenocarcinoma invasivo, a dimostrazione del ruolo di precursore dell'AIS (5).

Per *adenocarcinoma microinvasivo* (stadio IA) si intende una neoplasia ghiandolare che infiltra lo stroma per < 5 mm (Figura 3).

**Figura 3** Carcinoma microinvasivo a cellule squamose

La profondità di invasione, in analogia con quanto è stato già descritto a proposito del carcinoma squamoso, è rappresentata dallo spazio compreso fra la membrana basale della ghiandola, da cui origina il tumore e la cellula neoplastica infiltrante lo stroma, più lontana. L'età media in cui si diagnostica questo tumore è intermedia fra l'età delle pazienti con diagnosi di AIS e quella delle pazienti con diagnosi di adenocarcinoma invasivo. Il *Pap-test* evidenzia cellule neoplastiche simili a quelle dell'adenocarcinoma *in situ*.

Gli *adenocarcinomi invasivi* costituiscono il 15-25% dei carcinomi cervicali. Nella maggioranza dei casi, si è rinvenuta un'associazione con l'HPV 18. L'età media delle donne in cui viene diagnosticato va da 44 a 55 anni. Nell'80% dei casi, l'adenocarcinoma invasivo si presenta come una massa ben evidente, polipoide od ulcerata. In ogni caso, la parete della cervice si mostra sempre ispessita. Istologicamente, la neoplasia è a *pattern* ghiandolare ed infiltra lo stroma per più di 5 mm. L'istotipo più frequente è rappresentato dall'*adenocarcinoma endocervicale di tipo usuale*: le strutture ghiandolari neoplastiche hanno un aspetto intermedio fra un tumore endometriode ed un tumore mucinoso. Questi tumori sono graduati sulla base di aspetti architettonici, in analogia con i tumori endometrioidi. Sono classificati come ben differenziati (Grado 1), quando il 10% della proliferazione neoplastica assume un *pattern* di crescita di tipo solido; moderatamente differenziato (Grado 2),

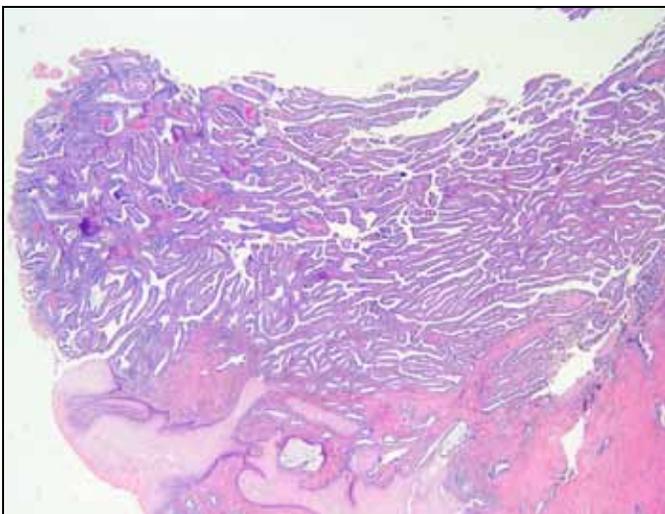
quando la componente di aspetto solido è compresa fra 11-50% e poco differenziati (Grado 3), quando la componente a *pattern* di crescita solido è > al 50%. La profondità di invasione può essere espressa in percentuale di invasione della parete oppure in millimetri.

L'*adenocarcinoma mucinoso*, caratterizzato da produzione di muco da parte delle cellule neoplastiche, è una forma più rara e su base istologica viene distinto in tipo endocervicale, tipo intestinale e tipo con cellule ad anello con castone.

L'*adenocarcinoma endometriode* è una varietà sovrapponibile a quella che origina dall'endometrio. In genere, contiene aree di metaplasia squamosa e la componente ghiandolare appare sempre ben differenziata (6).

L'*adenocarcinoma villoghiandolare ben differenziato* rappresenta una variante a buona prognosi dell'adenocarcinoma della cervice. In genere, viene diagnosticato nelle giovani donne. Macroscopicamente, si presenta come una neoformazione di aspetto polipoide, talvolta anche in forma di multiple papille digitiformi. Al microscopio, si osservano papille arborescenti, che configurano un aspetto molto simile a quello che si osserva negli adenomi del tratto gastro-intestinale (Figura 4). Caratteristicamente, questi tumori infiltrano soltanto superficialmente lo stroma.

**Figura 4** Adenocarcinoma endocervicale villoghiandolare



La diagnosi di adenocarcinoma villoghiandolare può risultare molto azzardata in biopsia. Infatti, il tessuto asportato può corrispondere ad una limitata area ben differenziata nell'ambito di una lesione in realtà costituita da un adenocarcinoma di tipo usuale con focale crescita villoghiandolare, che tende ad invadere maggiormente lo stroma ed è associato, con maggiore frequenza, a localizzazioni metastatiche (7).

L'*adenocarcinoma sieroso* è un istotipo raro nella cervice ed è morfologicamente sovrapponibile al carcinoma sieroso dell'ovaio e dell'endometrio; in genere, è associato ad una prognosi sfavorevole (8).

L'*adenocarcinoma mesonefrico* origina dai residui mesonefrici nella cervice, tende ad estendersi in profondità nello stroma formando strutture tubulari rivestite da cellule cuboidali o colonnari, in singolo strato (9).

L'*adenoma maligno (minimal deviation adenocarcinoma)* è una forma inusuale di adenocarcinoma ben differenziato, in cui le cellule che rivestono le ghiandole mostrano blandi aspetti di malignità. Tale tumore si presenta per lo più associato a tumori ovarici mucinosi oppure tumori ovarici dei cordoni sessuali, nell'ambito della sindrome di Peutz-Jeghers. Istologicamente, è caratterizzato da ghiandole di forma e dimensioni variabili rivestite da epitelio lievemente atipico, aumento di attività mitotica, aspetto iperplastico delle ghiandole superficiali ed aumento del numero delle ghiandole nella parte profonda della parete cervicale. Caratteristicamente, le cellule non sono positive alla reazione per p16, in contrasto con la maggior parte delle neoplasie squamose e ghiandolari della cervice e, pertanto, non sono correlate all'infezione da HPV. La diagnosi su un frammento biotipico non è quasi mai possibile, perché la neoplasia tende a svelare la propria malignità nella componente profonda, che difficilmente è rappresentata nei frammenti biotipici (10).

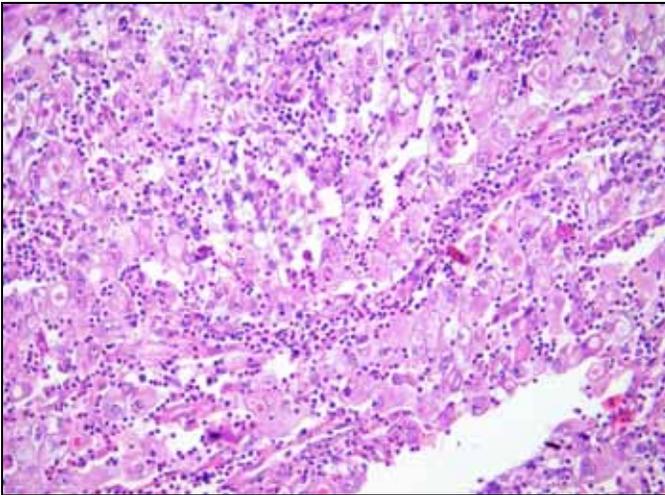
### 2.3 Altri tumori epiteliali

Il *carcinoma adenosquamoso* è caratterizzato dalla presenza, nell'ambito della proliferazione neoplastica, di entrambi i *pattern* differenziativi squamoso e ghiandolare ed è anche indicato come *carcinoma misto*. Si può presentare sia nelle giovani donne sia nelle donne in età avanzata. Dal punto di vista macroscopico, si manifesta come una massa solida di aspetto polipoide o come nodulo ulcerato. Al microscopio, la componente ghiandolare è scarsamente differenziata

(possibile differenziazione di secrezione mucinosa; la componente squamosa è anch'essa scarsamente differenziata con scarsa tendenza alla cheratinizzazione).

Il *carcinoma a cellule a vetro smerigliato* (*glassy cell carcinoma*) rappresenta circa l'1-2% di tutti i carcinomi della cervice e colpisce in genere donne giovani, con età media tra 31-41 anni. E' stata segnalata un'associazione con la gravidanza. Si presenta come una massa esofitica. Microscopicamente, è costituito da un carcinoma scarsamente differenziato, caratterizzato dalla presenza di nidi di cellule, che mostrano un citoplasma cosiddetto "a vetro smerigliato", finemente granulare, con una membrana citoplasmatica evidente e nucleolo prominente, raccolte in nidi separati da delicati setti fibro-vascolari, nel cui contesto si può spesso osservare un infiltrato infiammatorio ricco in plasmacellule e granulociti eosinofili (Figura 5). Le figure mitotiche sono numerose (11).

**Figura 5** *Glassy Cell Carcinoma*



Il *carcinoma adenoideo-cistico* è una neoplasia rara, rappresentando meno dell'1% degli adenocarcinomi cervicali. Colpisce donne anziane dopo i 50 anni d'età, presentandosi come una massa polipoide friabile o come una lesione endofitica ulcerata. Al microscopio, le cellule neoplastiche sono raccolte in gruppi, cordoni o trabecole con

un *pattern* di crescita nodulare o a spirale, attorno a spazi luminali contenenti materiale eosinofilo. Le figure mitotiche e la necrosi sono spesso presenti e lo stroma appare spesso ampiamente ialinizzato. La diagnosi differenziale principale si pone con il carcinoma adenoideo basale. Il carcinoma adenoideo cistico ha un comportamento clinico aggressivo (12).

Il *carcinoma adenoideo basale* è una neoplasia rara, che colpisce le donne anziane e che, a differenza dell'istotipo precedente, ha una scarsissima tendenza a dare metastasi, rimanendo una patologia confinata alla cervice. In genere, le pazienti con carcinoma adenoideo basale si presentano in stadio clinico IA o IB, in assenza di sintomi correlati alla lesione. Microscopicamente, le cellule neoplastiche sono di piccole dimensioni, raccolte in nidi o cordoni, con arrangiamento periferico a palizzata ricordando il carcinoma basocellulare della cute. Sono inoltre presenti aspetti di differenziazione squamosa. L'indice mitotico è generalmente basso (13).

*Tumori neuroendocrini (adenocarcinoma con aspetti neuroendocrini)*: sono per lo più adenocarcinomi cervicali, che mostrano aree a differenziazione neuroendocrina, quest'ultima viene più spesso identificata con l'uso di marcatori immunohistochimici, che rilevano la presenza di granuli citoplasmatici neuroendocrini.

Il *carcinoma a piccole cellule* rappresenta il 2-5% dei carcinomi della cervice ed è associato ad una prognosi sfavorevole. Si può associare a sindromi paraneoplastiche, come la sindrome di Cushing e la sindrome di Lambert-Eaton. Dal punto di vista microscopico, la neoplasia è fortemente cellulata, composta da nidi di piccole cellule fittamente stipate, con scarso citoplasma e nucleo ipercromatico. Il citoplasma delle cellule è caratteristicamente positivo alla reazione immunohistochimica per cromogranina. Le figure mitotiche e la necrosi sono ampiamente presenti (14).

*Carcinomi indifferenziati*: sono compresi tutti quegli istotipi, che perdono qualunque specificità differenziativa. Sono in genere associati a pessima prognosi.

## 2.4 Tumori mesenchimali

Il *leiomioma* della cervice è spesso asintomatico o, più raramente, può provocare sanguinamento vaginale. Si presenta come una massa solida

ben circoscritta, costituita da una neoplasia a cellule fusate senza atipie, senza necrosi coagulativa e senza significativa conta mitotica.

Altri tumori mesenchimali della cervice comprendono gli *emangiomi*, gli *schwannomi*, i *lipomi*, i *lipoleiomiomi* ed i *paragangliomi*.

Il *leiomiosarcoma* è il sarcoma primitivo più frequente nella cervice; colpisce, in genere, le donne in età peri-menopausale. Si presenta come una massa mal definita, di consistenza molle con aree necrotiche ed emorragiche. Microscopicamente, si apprezzano fasci di cellule muscolari lisce, che presentano nuclei ipercromatici ed irregolari, spesso francamente atipici. I criteri diagnostici del leiomiosarcoma della cervice sono gli stessi della controparte uterina e si basano sulla conta mitotica per 10 campi ad alto ingradimento, sulla presenza di necrosi tumorale e sulle atipie nucleari. La diagnosi di leiomiosarcoma viene raggiunta, quando vengono soddisfatti 2 di questi 3 criteri.

Il *sarcoma stromale endocervicale* si presenta come una massa necrotica ed emorragica polipoide, che protrude nel canale cervicale ed infiltra la parete della cervice. Al microscopio, si osservano piccole cellule fusate morfologicamente uniformi, con alto indice mitotico.

Il *sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionale)*, generalmente, insorge nella vagina, ma può anche essere primitivo della cervice. E' caratteristico dell'età pediatrica o giovane-adulta, con età media di 18 anni. Si presenta come una massa polipoide, con tipico aspetto a "grappolo d'uva" di aspetto traslucido; determina sanguinamento vaginale. Dal punto di vista microscopico, lo stroma sottostante all'epitelio mostra un affollamento cellulare tipico, il cosiddetto "strato cambiale"; le cellule dello strato cambiale sono fusate con nucleo ipercromatico e frequentemente si identificano rabdomioblasti. In questo contesto, si rinvencono residue ghiandole endocervicali. In profondità, la neoplasia è meno cellulata, con poche cellule disperse in uno stroma edematoso o mixomatoso. In genere, ha un prognosi migliore rispetto al sarcoma botrioide, che si localizza in vagina.

Il *sarcoma alveolare delle parti molli* della cervice colpisce donne di età compresa tra 30-40 anni. Si presenta come un piccolo nodulo circoscritto e friabile della cervice. Anche microscopicamente, la lesione è ben circoscritta, anche se è possibile, in taluni casi, identificare alla periferia gruppi di piccole cellule infiltranti. Le cellule sono raccolte in nidi centralmente cavitati, che ricordano gli alveoli, separati da sottili setti vascolari. Le cellule si caratterizzano per la presenza di abbondante citoplasma eosinofilo granulare, piccoli

nuclei con nucleolo evidente. Il citoplasma è caratteristicamente PAS positivo e diastasi-resistente.

L'*osteosarcoma della cervice* è stato raramente descritto e deve essere distinto dai tumori misti mesodermici maligni e dal leiomiomasarcoma con cellule giganti di tipo osteoclastico (15).

## 2.5 Tumori misti epiteliali e mesenchimali

L'*adenofibroma papillare* è un tumore benigno raro, che si presenta come una formazione solida di aspetto papillare o sessile, che protrude nel canale cervicale, di colorito tipicamente rosso bruno con soffici aree emorragiche. Microscopicamente, ha un'architettura lobulata papillare con ampie espansioni fibrose, relativamente poco cellulate, ricoperte da uno strato epiteliale cuboidale aspecifico. L'attività mitotica è scarsa od assente.

L'*adenosarcoma*, invece, dal punto di vista microscopico è caratterizzato dalla presenza di fronde papillari, ricoperte da epitelio, che si proiettano all'interno di aree cistiche con un *pattern* di aspetto foliaceo e di spazi fissurati (*cleft-like*) nello stroma. Un'importante caratteristica è l'ipercellularità stromale peri-ghiandolare. La prognosi dell'adenosarcoma cervicale è correlata allo stadio e, quindi, alla profondità di invasione dello stroma. Un altro fattore importante per la prognosi è la presenza di tessuto sarcomatoso di alto grado, che può occupare un'area più o meno ampia della neoplasia: tale aspetto si definisce *sarcoma overgrowth* (sovracrescita sarcomatosa) e rappresenta un segno prognostico peggiorativo (16).

I tumori misti mesodermici maligni sono rari nella cervice. Formano masse di grandi dimensioni, polipoidi, parzialmente necrotiche, che sostituiscono la cervice. Al microscopio, si osservano piccole cellule indifferenziate e cellule fusate maligne. Sono tumori con comportamento biologico altamente aggressivo.

## 2.6 Pap-test

I *Pap-test* classificati come *negativi per lesioni epiteliali* contengono cellule in vario stadio di maturazione. In questa categoria, sono comprese le modificazioni cellulari cosiddette benigne, come quelle che si riscontrano nei processi riparativi o reattivi, nelle atrofie

post-menopausali, nelle donne portatrici di dispositivi uterini, in seguito a patologia flogistica oppure in seguito a terapia radiante. Nei *Pap-test* vengono considerate cellule epiteliali anormali le alterazioni delle cellule squamose e ghiandolari con anomalie del rapporto nucleo-citoplasma e della morfologia nucleare, che comprendono sia le displasie (CIN1, CIN2, CIN3), sia le neoplasie.

*Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado*: tale categoria comprende le lesioni citopatiche da infezione da virus HPV e le displasie di grado lieve. Le cellule sono simili a quelle degli strati superficiali od intermedi, ma possono essere binucleate, con nuclei ipercromatici e cromatina finemente granulare ed uniformemente distribuita. Il volume nucleare può essere 4-6 volte la norma.

*Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado*: tale categoria comprende un ampio spettro di lesioni denominate istologicamente CIN2, CIN3 e *Carcinoma in situ* (CIS). Le cellule epiteliali sono più piccole e scarsamente differenziate, con aspetto basaloide e nuclei fortemente irregolari, con membrana ispessita, ipercromatici e con cromatina grossolanamente distribuita, mentre i nucleoli si presentano prominenti ed irregolari. Il rapporto nucleo-citoplasma è fortemente aumentato.

*Carcinoma a cellule squamose*: i carcinomi cheratinizzanti mostrano cellule con ampia varietà di forma e volume, con aspetti di pleiomorfismo nucleare. Le cellule hanno abbondante citoplasma eosinofilo e possono essere presenti fenomeni di ipercheratosi e paracheratosi. I nuclei sono irregolari e ipercromatici. I carcinomi non cheratinizzanti mostrano cellule di piccole dimensioni, con nuclei grandi e nucleoli prominenti. I bordi citoplasmatici, non ben demarcati, possono essere sfumati e far assumere alla cellule aspetti sinciziali.

*ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)*: comprende i casi, in cui le alterazioni citologiche sono sospette per lesioni di basso grado, pur venendo a mancare i requisiti sufficienti per formulare diagnosi di L-SIL (*Low grade-Squamous Intraepithelial Lesion*). I nuclei sono in genere almeno 2-3 volte più grandi di quelli normali; sono rotondeggianti ed ovali, le irregolarità sono lievi.

*ASC-H (Atypical Squamous Cells-cannot exclude High grade squamous intraepithelial lesion)*: comprende i casi, in cui le alterazioni citologiche sono sospette per lesioni di alto grado; le cellule hanno

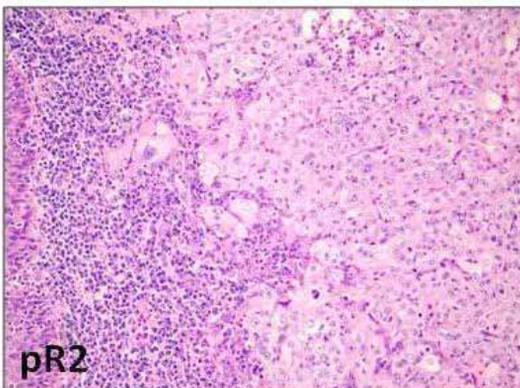
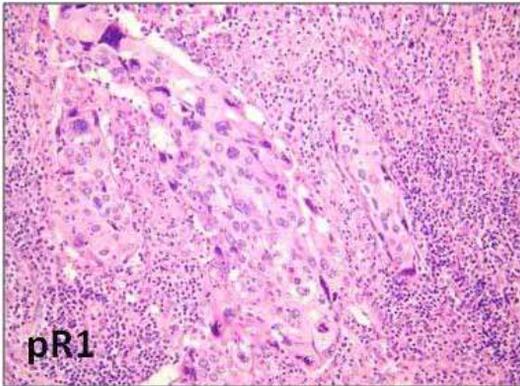
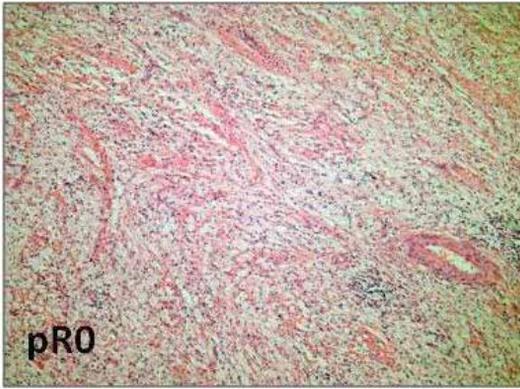
una morfologia simile alle cellule immature degli strati basali e para-basali (17).

## **2.7 Anatomia patologica del carcinoma cervicale dopo radio-chemioterapia**

La radiochemioterapia causa marcate alterazioni morfologiche sui tessuti bersaglio, siano essi neoplastici o normali; tali modificazioni rendono l'interpretazione di questi preparati estremamente ardua. Già dal punto di vista macroscopico, l'utero sottoposto a radio-chemioterapia mostra marcatissime alterazioni: la cervice appare coartata con frequenti sinechie vaginali ed ulcerazioni dell'epitelio; il canale cervicale appare spesso stenotico, difficilmente sondabile, fino alla completa obliterazione. Spesso, il residuo è assai scarso e difficile da individuare; è necessario quindi procedere ad un ampio campionamento con l'inclusione in paraffina dell'intera cervice, sezionandola, secondo i quadranti dell'orologio, in almeno 12 inclusioni. I fenomeni reattivi riscontrati possono essere massivi e vanno distinti da una reale persistenza di malattia. L'applicazione di criteri morfologici stringenti e l'eventuale colorazione immunohistochimica è necessaria per una diagnosi circostanziata. La risposta locale alla radiochemioterapia è così valutata (18):

- pR0: Risposta Patologica Completa; assenza di cellule neoplastiche residue infiltranti lo stroma cervicale. I casi inclusi in questa categoria possono mostrare displasia squamosa intraepiteliale (SIL di basso grado e SIL di alto grado).
- pR1: Risposta Patologica Parziale; evidenza microscopica di singoli o multipli aggregati di cellule neoplastiche residue infiltranti lo stroma cervicale (diametro massimo  $< 0,3$  cm).
- pR2: Nessuna Risposta Patologica; evidenza macroscopica di una massa neoplastica residua (diametro massimo  $\geq 0,3$  cm) (Figura 6).

**Figura 6** Risposte patologiche alla radiochemioterapia neoadiuvante



**BIBLIOGRAFIA**

1. Tavassoli FA, Devilee P. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *IARC Press, Lyon 2003*
2. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol 2007 Jan; 14(1):1-10*
3. Koenig C, Turnicky RP et al. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol 1997 Aug; 21(8):915-21*
4. Mills SE, Austin MB et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. A distinctive, undifferentiated carcinoma with inflammatory stroma. *Am J Surg Pathol 1985 Dec; 9(12):883-9*
5. Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol 2000 Mar; 13(3):261-74*
6. Alfsen GC, Thoresen SO et al. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer 2000 Sep 15; 89(6):1291-9*
7. Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer 1989 May 1; 63(9):1773-9*
8. Zhou C, Gilks CB et al. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol 1998 Jan; 22(1):113-20*
9. Clement PB, Young RH et al. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol 1995 Oct; 19(10):1158-71*
10. Gilks CB, Young RH et al. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol 1989 Sep; 13(9):717-29*
11. Hopkins MP, Morley GW. Glassy cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol 2004 Jan; 190(1):67-70*
12. Cviko A, Briem B et al. Adenoid basal carcinomas of the cervix: a unique morphological evolution with cell cycle correlates. *Hum Pathol 2000 Jun; 31(6):740-4*
13. Teramoto N, Nishimura R et al. Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: report of two cases with reference to adenosquamous carcinoma. *Pathol Int 2005 Jul; 55(7):445-52*
14. Conner MG, Richter H et al. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Ann Diagn Pathol 2002 Dec; 6(6):345-8*

15. Fadare O. Uncommon sarcomas of the uterine cervix: a review of selected entities. *Diagn Pathol* 2006 Sep 18; 1:30
16. Tang CK, Toker C et al. Müllerian adenosarcoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 1981 Jun; 12(6):579-81
17. Solomon D, Nayar R. (Eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Second Edition. *New York: Springer-Verlag* 2004
18. Zannoni GF, Vellone VG et al. Morphological effects of radiochemotherapy on cervical carcinoma: a morphological study of 50 cases of hysterectomy specimens after neoadjuvant treatment. *Int J Gynecol Pathol* 2008 Apr; 27(2):274-81

### 3.0 FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

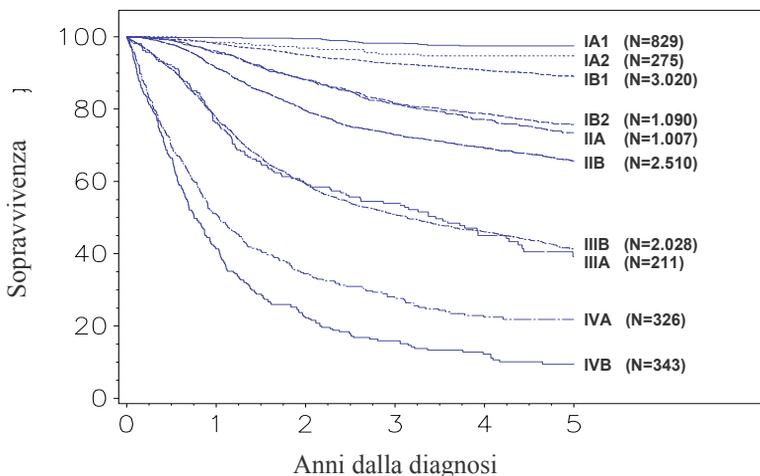
La definizione della prognosi gioca un ruolo fondamentale nella definizione di una strategia terapeutica.

I fattori prognostici possono essere correlati direttamente al tumore (stadio, istotipo, grado di differenziazione), al paziente (età, genere, etnia) ed all'ambiente (disponibilità di strutture, capacità del chirurgo).

La UICC (*International Union Against Cancer*) ha proposto di classificare i vari fattori in tre categorie distinte, per poterne considerare il peso relativo sulla prognosi: “essenziali”, “addizionali” e “nuovi e promettenti”. I fattori prognostici “essenziali” sono quelli fondamentali nella definizione del piano diagnostico/terapeutico, quelli “addizionali” sono quelli in grado di rifinire la prognosi, ma generalmente non rientrano nel processo decisionale clinico ed infine, la categoria “nuovi e promettenti”, che raggruppa quei fattori, ancora in via di definizione, che potrebbero, nei prossimi anni, essere impiegati per meglio definire l'andamento di una determinata patologia.

Per quanto riguarda il carcinoma della cervice uterina, lo stadio di malattia è stato ed è ancora considerato il principale fattore prognostico per le pazienti affette da cervicocarcinoma (Figura 1).

**Figura 1 Sopravvivenza globale in relazione allo stadio di malattia**



da: 26° FIGO Annual Report

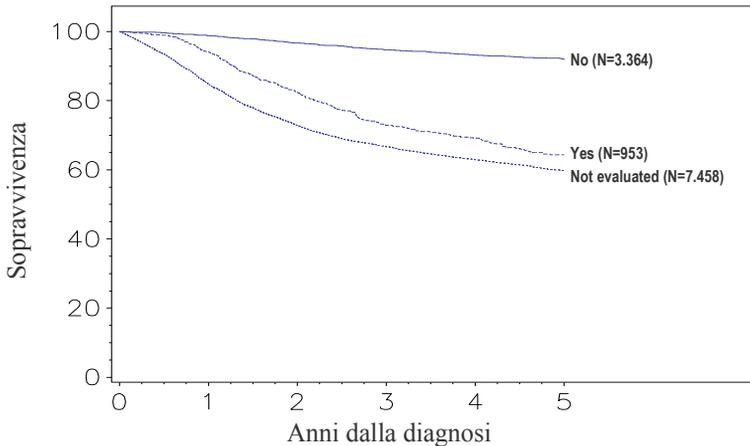
Come suggerito da molti Autori, i dati di sopravvivenza, riportati nel 26° FIGO *Annual Report* (1), confermano una differenza in termini di sopravvivenza nei vari sottostadi: la suddivisione dello stadio IB in IB1 (lesione di diametro massimo  $< 4\text{cm}$ ) ed in stadio IB2 (lesione confinata al collo uterino con diametro  $\geq 4\text{cm}$ ) stratifica brognosi in termini di sopravvivenza e di possibilità di ottenere un buon controllo della malattia a livello loco-regionale (2). Anche la suddivisione tra coinvolgimento monolaterale o bilaterale dei parametri I le pazienti in stadio II e III si è dimostrato rivestire un significato prognostico (2): le pazienti in stadio II con coinvolgimento bilaterale dei parametri e quelle in stadio III con malattia estesa sino alla parete pelvica mostrano tassi di sopravvivenza e possibilità di controllo locale della neoplasia peggiori.

Nelle pazienti affette da cervicocarcinoma in stadio IB, trattate con isterectomia radicale, la presenza di residui neoplastici al margine di resezione è, unanimemente, considerato un fattore prognostico negativo, con un *Hazard Ratio* (HR) pari a 14,02. La presenza di malattia anche macroscopica a livello parametrico correla altresì con un significativo peggioramento della prognosi secondo diversi Autori.

Per le pazienti affette da cervicocarcinoma in stadio localmente avanzato, l'incidenza di recidiva si attesta attorno al 20% a 5 anni in assenza di localizzazioni linfonodali al momento del trattamento primario, mentre in caso di presenza di metastasi ai linfonodi, l'incidenza di recidive sale al 70% entro 10 anni (3-5).

Creasman e Kholer, in seguito ad una revisione della letteratura, hanno evidenziato che la presenza di metastasi linfonodali può essere considerata quale fattore prognostico indipendente nell'88% delle casistiche pubblicate (Figura 2). Inoltre, l'aumento del numero di linfonodi coinvolti dal processo patologico, secondo alcuni Autori, sembra correlarsi con una riduzione della sopravvivenza (6).

**Figura 2 Sopravvivenza globale in relazione alla presenza di localizzazioni metastatiche linfonodali**



da: 26° FIGO Annual Report

Nella casistica raccolta presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica degli Spedali Civili di Brescia, composta da 474 pazienti affette da cervicocarcinoma stadio IB-IIA sottoposte a isterectomia radicale con linfoadenectomia pelvica, il tasso di recidive era del 44% verso il 14% nei casi con linfonodi positivi o negativi, rispettivamente. Per quanto riguarda lo stadio, i tassi di recidiva registrati erano del 21,3% per le pazienti in stadio IB e del 28,1% in stadio IIA.

Valutando le caratteristiche ultrastrutturali dei linfonodi, la dimensione delle metastasi linfonodali non sembra influenzare la sopravvivenza libera da recidiva: in una casistica pubblicata da Marchiole, la presenza di metastasi microscopiche al momento della terapia chirurgica primaria, non evidenziabili con metodiche di *imaging* pre-operatorio, aumenta di 3 volte il rischio di recidiva nelle pazienti affette da cervicocarcinoma in stadio iniziale (6).

Per quanto riguarda la sede delle metastasi linfonodali, in caso di malattia in stadio IB è raro riscontrare localizzazioni metastatiche al di fuori della pelvi (2-4% di linfonodi para-aortici positivi), negli stadi più avanzati l'incidenza sale a 7-17% (7). Inoltre, la presenza di metastasi linfonodali para-aortiche in assenza di localizzazioni pelviche è oltremodo rara, come unanimemente registrato in numerose casistiche (7).

L'incidenza di metastasi linfonodali aumenta con l'aumentare dello stadio della malattia come evidenziato nella Tabella 1 (1).

**Tabella 1 Incidenza di metastasi linfonodali in relazione allo stadio clinico di malattia**

Stadio FIGO	Pazienti (n°)	Coinvolgimento linfonodale			
		Positivo		Negativo	
		N.	%	N.	%
Totale	5.173	1.161	22,4	4.012	77,6
IA1	356	14	3,9	342	96,1
IA2	238	23	9,7	215	90,3
IB1	2.687	460	17,1	2.227	82,9
IB2	685	209	30,5	476	69,5
IIA	486	140	28,8	346	71,2
IIB	491	185	37,7	306	62,3
IIIA	29	14	48,3	15	51,7
IIIB	117	71	60,7	46	39,3
IVA	28	16	57,1	12	42,9
IVB	24	22	91,7	2	8,3
Missing	32	7	21,9	25	78,1

da: 26° FIGO Annual Report

In caso di malattia in stadio IA1, la probabilità di localizzazioni neoplastiche linfonodali è < 1%: l'esecuzione d'isterectomia extrafasciale anche in assenza di linfoadenectomia è da considerarsi un trattamento adeguato per questo sottogruppo di pazienti (7); per contro, la necessità di effettuare una linfoadenectomia sistematica va attentamente considerata nei casi di malattia in stadio più avanzato.

La sensibilità e la specificità delle metodiche di *imaging* attualmente a disposizione non consentono un'adeguata valutazione di questo importante fattore prognostico. Lo studio pre-operatorio con Risonanza Magnetica e Tomografia Computerizzata non fornisce informazioni sicure che permettano una corretta pianificazione terapeutica, in quanto entrambe le metodiche sono in grado di individuare linfoghiandole di diametro > 10 mm. Va altresì considerato che, spesso, linfonodi di diametro superiore al centimetro sono semplicemente iperplastici/infiammatori e, per contro, è tutt'altro che infrequente dimostrare microemboli neoplastici in linfonodi con diametro < 1 cm (7).

Per quanto la presenza di localizzazioni neoplastiche linfonodali sia unanimemente considerato uno dei fattori con maggior rilevanza prognostica, ad oggi non è ancora stato possibile definire quali ulteriori

eventuali fattori indipendenti siano in grado di predire l'andamento nel sottogruppo di pazienti con linfonodi negativi.

Diversi Autori hanno suggerito la possibilità di valutare altri fattori, clinici ed istopatologici, per meglio definire la possibilità di controllare la malattia a livello loco-regionale e di meglio prevedere la sopravvivenza libera da recidiva. Tra gli altri sono stati considerati le dimensioni (volume/massimo diametro) della neoplasia, la profondità d'infiltrazione (massima profondità in relazione allo spessore dello stroma cervicale), la presenza di microemboli neoplastici a livello dei vasi linfatici e/o ematici perilesionali, la presenza di malattia a livello dei parametri (per diffusione diretta e/o per localizzazione embolica) ed il grado cito-istologico (8).

L'analisi globale dei risultati è alquanto difficoltosa, a causa della non omogeneità delle casistiche pubblicate.

Il peso prognostico dei diversi fattori considerati è stato valutato, nei vari studi, mediante analisi uni- e multivariate, ponendo come *end-point* in alcuni casi la sopravvivenza (libera da malattia e globale), in altri l'intervallo alla recidiva, in altri ancora il controllo locale della malattia. Inoltre, non tutti i fattori possono essere considerati rilevabili in ogni paziente: per fare un esempio, l'invasione degli spazi linfovaskolari può essere considerata solamente nelle pazienti trattate chirurgicamente, mentre i livelli di emoglobina sono implicati nella risposta alla terapia radiante.

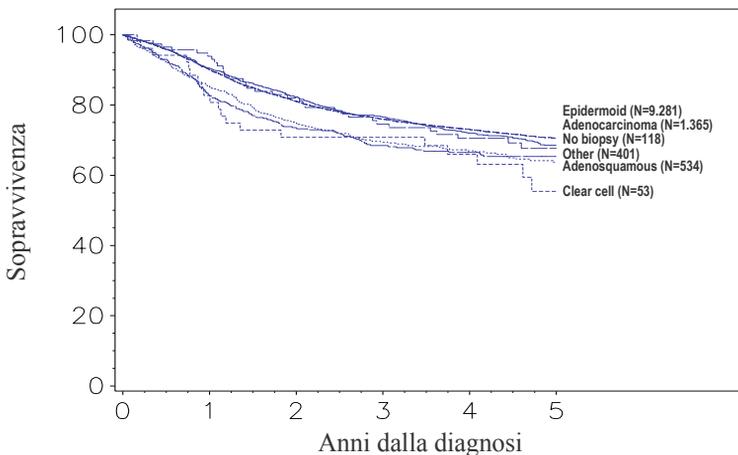
Prendendo in considerazione il volume della neoplasia quale fattore prognostico, si riconosce la sua rilevanza negativa sulla sopravvivenza sia nei casi in stadio iniziale (2), sia nell'intera popolazione affetta, in modo del tutto indipendente dallo stadio di malattia (2).

La sopravvivenza appare strettamente correlata con la profondità d'invasione dello stroma cervicale: nelle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico sia la profondità in valore assoluto, sia la massima profondità in relazione allo spessore dello stroma cervicale sono stati proposti quali fattori prognostici. Ponendo i casi con 3 mm d'invasione stromale come gruppo di riferimento (Rischio Relativo 1,0), Lai (2) ha registrato un rischio relativo di 3 e 4 volte superiore nei gruppi con invasione stromale > 10 e 20 mm, rispettivamente. Inoltre, il rischio di metastasi nelle pazienti con neoplasia estesa al 1/3 esterno dello stroma è di 2,03 volte superiore rispetto a quelle con neoplasia limitata ai 2/3 interni.

Per quanto riguarda l'influenza prognostica dell'istotipo, non esistono in letteratura risultati concordanti. Gli istotipi a cellule squamose

e l'adenocarcinoma raggruppano circa il 95% delle neoplasie della cervice uterina (85% e 15%, rispettivamente). Alcuni studi hanno dimostrato una sopravvivenza peggiore nelle pazienti affette da adenocarcinoma senza una correlazione col tipo di trattamento (chirurgico o radioterapico) (2), la presenza di istotipo misto adenosquamoso correla altresì negativamente con la prognosi (9). L'istotipo squamoso raggruppa 3 differenti classi di differenziazione: "grandi cellule cheratinizzanti", "grandi cellule non cheratinizzanti" e "piccole cellule", che, peraltro, non sembrano possedere un proprio ruolo peso prognostico indipendente. D'altra parte, un ampio studio di popolazione non ha confermato il valore prognostico negativo dell'adenocarcinoma (10); medesimi risultati sono stati riportati da altri Autori (2). Non è chiaro se questa discordanza tra le varie casistiche sia da riferire a gruppi disomogenei di pazienti o se, piuttosto, l'istotipo perda la propria validità prognostica quando considerato in associazione ad altre variabili quali la profondità d'infiltrazione, il volume, ma, soprattutto, lo stadio e la presenza di metastasi linfonodali. Tumori a piccole cellule, principalmente di tipo neuroendocrino, e neoplasie a cellule chiare, principalmente in questa sede anatomica non permette di valutarne l'incidenza prognostica, quali fattori indipendenti (Figura 3).

**Figura 3 Sopravvivenza globale in relazione all'istotipo della malattia**

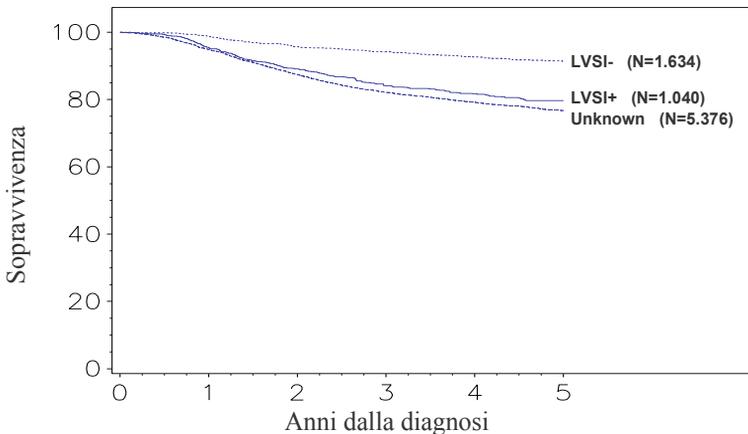


da: 26<sup>o</sup> FIGO Annual Report

Anche il peso prognostico del grado di differenziazione cellulare non trova concordanza tra i diversi Autori: alcuni lo riportano come fattore indipendente (2), altri non sono in grado di dimostrarne l'associazione con la sopravvivenza (3). Il grado di differenziazione è un parametro non valutabile in caso di sottogruppi istologici, quali le neoplasie squamose a grandi cellule non cheratinizzanti ed i carcinomi squamosi a piccole cellule.

L'invasione degli spazi linfovascolari (LVSI) è risultata strettamente correlata con la prognosi (Figura 4).

**Figura 4 Sopravvivenza globale in relazione all'invasione degli spazi linfovascolari (LVSI). Stadio FIGO I-II**



da: 26° FIGO Annual Report

La sopravvivenza libera da malattia si è assestata rispettivamente al 77% ed all'89% nelle pazienti che dimostravano all'esame istologico cellule neoplastiche nei vasi dei tessuti perilesionali rispetto a quelle con LVSI negativo. Sempre nella stessa serie, inoltre, l'invasione degli spazi linfatici sembra correlare strettamente con la presenza di metastasi linfonodali a livello pelvico, dato confermato successivamente da Milam et al., estendendo l'analisi alla biopsia pre-operatoria (11). Chernofsky et al., in uno studio condotto su circa 100 casi di pazienti con neoplasia in stadio iniziale (I-IIA), hanno dimostrato che la quantità di vasi perilesionali coinvolti può correlare con l'intervallo libero da recidiva (12).

Nel tumore della cervice uterina è stato studiato il valore prognostico di un gran numero di biomarcatori, ottenendo risultati spesso discordanti (6). A scopo illustrativo, possono essere citati alcuni esempi quali indici di proliferazione cellulare (tempo di replicazione cellulare, durata della fase S di replicazione, ecc), apoptosi ed altre caratteristiche spesso correlate con l'*outcome* clinico. Purtroppo, questi promettenti risultati biomolecolari difficilmente possono essere traslati nella comune pratica clinica.

Gaffney et al. (13), hanno condotto, su un gruppo di 55 pazienti, alcuni studi di immunoistochimica saggiando la positività per il recettore EGF (*Epidermal Growth Factor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TOPO 2 (Topoisomerasi tipo 2 alfa) e COX-2 (Ciclossigenasi tipo 2). Nell'analisi multivariata, una positività aumentata per VEGF e COX-2 sembra correlare con un aumento del rischio di decesso.

Elevati livelli di SCCAg (*Squamous-Cell Carcinoma Antigen*), sono stati correlati con una prognosi infausta in alcuni gruppi di pazienti (2).

La presenza d'ipossia a livello del tessuto neoplastico è stata segnalata quale fattore prognostico sfavorevole per le pazienti trattate sia chirurgicamente sia con radioterapia, già in studi condotti al termine degli anni '90 (2): Hockel ne ha dimostrato la validità prognostica, anche quale fattore indipendente in un'analisi multivariata. Fyles et al. (14) hanno sottolineato la validità dell'ipossia tessutale quale determinante prognostico sfavorevole, solo per alcuni sottogruppi di pazienti: in presenza di ipossia, solo nei casi con linfonodi negativi è stata registrata una sopravvivenza peggiore, non tanto in termini di mancato controllo della malattia a livello locale, quanto in termini di un maggiore tasso di recidive a distanza. Fusco et al. (15) hanno altresì rilevato un'importante correlazione diretta tra la risposta alla chemioterapia neoadiuvante ed i livelli sierici di emoglobina pretrattamento. Gli stessi Autori, peraltro, concludono sottolineando che bassi livelli di emoglobina possono però essere diretta conseguenza di malattie con comportamento più aggressivo. In uno studio di fase II, la somministrazione di Eritropoietina e ferro per via orale in pazienti sottoposte a chemioradioterapia ha prodotto un significativo aumento delle risposte, a fronte di un inaspettato aumento di trombosi venose profonde (16). Santin ha valutato il ruolo dell'emotrasfusione sul sistema immunitario dell'ospite, dimostrando l'aumento sierico di IL-10, un fattore immunomodulatore, confermando il potenziale effetto

immunosoppressore della procedura, con conseguenti possibili effetti negativi sulla prognosi (6). Gadducci et al. (17), in uno studio multicentrico retrospettivo condotto su 140 pazienti affette da cervicocarcinoma in stadio localmente avanzato, non ha registrato alcun peggioramento sulla sopravvivenza nelle pazienti che, prima del trattamento, manifestavano livelli di globuli rossi e piastrine circolanti inferiori alla norma.

Analizzando altri fattori prognostici paziente-correlati, in letteratura non viene unanimemente attribuito un significativo valore prognostico all'età della paziente al momento della diagnosi. Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato un'associazione tra la giovane età alla diagnosi ed una più elevata incidenza di recidive sia a livello loco-regionale, sia a distanza, soprattutto in pazienti sottoposte a radioterapia primaria (2). D'altra parte, numerosi studi clinici di popolazione, basati sull'analisi retrospettiva di Registri tumorali, hanno dimostrato sia una prognosi migliore nelle pazienti in giovane età (Meanwell: 10.000 pazienti, Sigurdsson: 400, Chen: 300), sia tassi di sopravvivenza non correlati con l'aumento dell'età dei soggetti (Bjorge: 7.000 pazienti).

Uno studio condotto su un gruppo di 2.000 casi selezionati dal SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) non ha dimostrato differenze in termini di sopravvivenza stratificando le pazienti per classi di età (2). Una possibile giustificazione per questi risultati sta nel fatto che le pazienti più giovani, trattate con radioterapia, generalmente presentano malattie localmente più avanzate rispetto alle pazienti di pari età trattate chirurgicamente.

L'impiego di trattamento adiuvante radioterapico a livello pelvico, sia transcutaneo sia intracavitario, sembra in grado di ridurre significativamente le recidive a livello loco-regionale. È opportuno segnalare che diversi Autori hanno registrato significativi peggioramenti della prognosi in caso di prolungati intervalli tra la chirurgia e l'inizio della radioterapia. Inoltre, come per altre neoplasie squamose, la durata del trattamento, a parità di dosaggio finale (*Dose Intensity*), è inversamente proporzionale alla prognosi della paziente. Diversi studi randomizzati hanno infine dimostrato un effetto prognostico positivo associando alla radioterapia un trattamento chemioterapico concomitante a base di Cisplatino (vedi cap. 7.0 - Cervice).

Importanti risultati in letteratura, riguardanti la definizione di fattori prognostici in grado di influenzare la sopravvivenza nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina e potenzialmente in grado

di fornire informazioni accessorie al fine di personalizzare le strategie terapeutiche per la gestione della singola paziente, sono estremamente variegati e disomogenei. La comparazione di studi retrospettivi con studi prospettici, l'analisi, a volte univariata, altre multivariata, dei risultati, la disomogeneità delle casistiche per età, stadio e trattamento rendono difficoltoso assegnare una specifica rilevanza prognostica al singolo fattore considerato.

A scopo didattico, riassumendo, si può affermare che i fattori prognostici essenziali comprendono lo stadio e le dimensioni della neoplasia (vedi cap. 5.0 - Cervice), la presenza di metastasi linfonodali e le condizioni generali della paziente. Tra i fattori aggiuntivi, che possono essere considerati per definire la necessità di un'eventuale terapia adiuvante, si annoverano la presenza di localizzazioni neoplastiche nei parametri, la profondità d'invasione a livello dello stroma cervicale, la presenza di emboli neoplastici nei vasi perilesionali e la positività dei margini chirurgici.

Altri fattori, quali la pressione parziale di ossigeno a livello tessutale, i livelli di emoglobina circolanti e la presenza di biomarcatori specifici, richiedono ulteriori validazioni per poter essere presi in considerazione quali determinanti prognostici nella definizione del piano terapeutico per il singolo paziente.

Il trattamento del cervicocarcinoma richiede un'attenta valutazione clinico-strumentale, al fine di poter modulare la terapia in rapporto alle caratteristiche del tumore e della paziente.

L'eventuale terapia adiuvante post-operatoria va proposta ad uno specifico sottogruppo di pazienti, in base all'attenta valutazione del pezzo operatorio seriato e di eventuali marcatori in grado di predire la risposta al trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Quinn MA, Benedet JL et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov; 95 Suppl 1:S43-103
2. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B et al. Prognostic Factors in Cancer. 3rd edition. *WILEY-LISS, 2006*
3. Delgado G, Bundy B et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma

- of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352-7
4. Stehman FB, Bundy BN et al. Carcinoma of the cervix treated with irradiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67:2776-85
  5. Perez CA, Grigsby PW et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:307-17
  6. Barakat R, Markman M et al. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins 2009
  7. Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 99(4):242-7
  8. Sevin BU, Nadji M et al. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer* 1995 Nov 15; 76(10 Suppl):1978-86
  9. Look KY, Brunetto VL et al. An analysis of cell type in patients with surgically stage IB carcinoma of the cervix: A GOG Study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:304-11
  10. Alfsen CG, Kristensen GB et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. A population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001; 92:2471-83
  11. Milam MR, Frumovitz M et al. Preoperative lymphovascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:12-5
  12. Chernofsky MR, Felix JC et al. Influence of quantity of lymph node vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100:288-93
  13. Gaffney DK, Haslam D et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4):922-8
  14. Fyles M, Milosevic M et al. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:680-7
  15. Fuso L, Mazzola S et al. Pretreatment serum hemoglobin as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cervical carcinoma: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2005; 99(3 Suppl 1):S187-91
  16. Lavey RS, Liu PY et al. Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma

- of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95:145-51
17. Gadducci A, Cosio S et al. Pretreatment platelet and hemoglobin levels are neither predictive nor prognostic variables for patients with locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: a retrospective Italian study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Nov; 20(8):1399-404

## **4.0 CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE**

### **4.1 Patogenesi**

### **4.2 Aspetti diagnostici**

### **4.3 Progressione tumorale**

### **4.4 Prospettive future**

Consolidate evidenze scientifiche hanno definitivamente dimostrato il ruolo del papilloma virus umano (HPV), quale agente causale del carcinoma della cervice uterina (1).

Gli studi di biologia molecolare hanno consentito di classificare circa 200 tipi virali di HPV, di cui 120 che infettano la specie umana, definiti “*a basso o ad alto rischio*”, in relazione al grado di associazione con lesioni neoplastiche benigne e maligne della cervice uterina (vedi sottocap. 1.2- Cervice).

Nelle ultime decadi, tecniche di biologia molecolare sempre più sofisticate hanno permesso di ottenere una comprensione più accurata dei *pathway* molecolari coinvolti nella patogenesi del carcinoma della cervice uterina e di porre le basi per un più ampio impiego dei risultati della caratterizzazione molecolare a livello diagnostico e prognostico.

### **4.1 Patogenesi**

Il ciclo vitale del HPV è strettamente legato alla biologia della cellula ospite: fisiologicamente, le cellule epiteliali squamose presenti negli strati basali dell'epitelio vanno incontro a numerose divisioni mitotiche e ad una successiva differenziazione terminale che si accompagna alla migrazione verso gli strati più superficiali dell'epitelio, con un meccanismo di continua auto-rigenerazione. Il genoma di HPV consta di 6 geni (E1, E2, E4-E7), responsabili della replicazione virale, mentre le regioni L1-L2 codificano le proteine del capsido virale. La storia naturale delle patologie HPV-relate si caratterizza costantemente per un'infezione acuta, in cui i virioni di HPV infettano inizialmente le cellule degli strati basali, attraverso l'interazione con recettori integrinici di membrana e, mantenendosi in forma episomiale, replicano il proprio DNA. La migrazione della

cellula ospite verso gli strati superficiali dell'epitelio si accompagna all'espressione delle proteine L1-L2 del capsido virale, così da generare una nuova popolazione di virioni in grado di infettare nuove cellule epiteliali (2). La discrepanza tra l'ampia diffusione dell'infezione da HPV rispetto all'incidenza di tumore cervicale e l'intervallo di tempo > 10 anni tra infezione virale ed insorgenza di carcinoma invasivo suggeriscono l'esistenza di cofattori necessari per la progressione neoplastica. Studi epidemiologici hanno ormai confermato il ruolo fondamentale, nella progressione tumorale, di abitudine al fumo di sigaretta, stato immunodepressivo ed esposizione a steroidi, mentre sono in corso studi per verificare il ruolo patogenetico di infezione genitale da HSV-2 (HSV, *Herpes Simplex Virus*). Tali cofattori, inquadrabili nell'ambito di un'alterata risposta immunitaria all'infezione acuta, favoriscono lo sviluppo d'infezioni croniche persistenti, nel corso delle quali può verificarsi la rottura del DNA virale episomiale e la sua integrazione nel genoma della cellula ospite. Durante tale evento, si verifica l'interruzione della sequenza E2 del DNA virale con conseguente perdita dell'inibizione, mediata dalla stessa proteina E2, nei confronti dei prodotti virali E6-E7. Questi ultimi, espressi in maniera costitutiva dalla cellula ospite, inattivano numerosi geni oncosoppressori, determinando la trasformazione maligna della cellula infettata.

Una delle più rilevanti funzioni svolte dalla proteina E6 nella carcinogenesi HPV-relata consiste nell'amplificare la degradazione dell'oncosoppressore p53 all'interno della cellula ospite (1). Coordinandosi con una proteina cellulare denominata *ubiquitina ligasi E6 associata* (E6-AP), E6 forma complessi ternari con p53, guidando quest'ultima ad una degradazione incontrollata. E' stato inoltre dimostrato come il complesso E6/E6-AP sia in grado di promuovere l'attività delle telomerasi, inibendo al contrario l'azione pro-apoptotica di fattori quali BAK, FADD e Procaspasi 8 (3). In questo contesto, l'incontrollata espressione di E6 appare come un evento cruciale nel processo di trasformazione neoplastica, rendendo la cellula ospite prona all'accumulo di mutazioni del proprio genoma, attraverso l'inibizione dei principali meccanismi di controllo del ciclo cellulare mediati da p53.

Accanto alla proteina virale E6, un ruolo di primo piano nella carcinogenesi HPV-relata è stato recentemente attribuito alla proteina E7, in grado di legare la forma ipofosforilata della proteina del retinoblastoma (pRb) (3). Fisiologicamente, pRb sequestra i fattori

di trascrizione della famiglia E2F, inibendo l'ingresso della cellula nella fase S del ciclo cellulare. In presenza di stimoli fisiologici alla replicazione cellulare, il complesso kinasi ciclina-dipendente (CDK2/ciclinaE) fosforila pRb, determinando il rilascio di E2F responsabile, in ultima analisi, dell'attivazione dei fattori molecolari necessari per la progressione del ciclo cellulare. Nel processo di progressione tumorale, la proteina virale E7 promuove il clivaggio C-terminale di pRb, determinando un iper-accumulo cellulare di E2F ed il passaggio incontrollato della cellula dalla fase G1 alla fase S (3). Recenti studi hanno inoltre rivelato come E7 sia in grado di potenziare in maniera diretta l'attività del complesso CDK2/ciclinaE, determinando la fosforilazione ed inattivazione di pRb (4). In conseguenza dell'aumentata degradazione di pRb e del suo stato iperfosforilato, si verifica un aumento compensatorio dei livelli nucleari della proteina p16<sup>INK4a</sup>, un inibitore del complesso CDK2/ciclinaE (5).

Infine, evidenze sperimentali hanno dimostrato come E7 ritenga la capacità di inibire una famiglia di fosfatasi, denominata PPA2, responsabili dell'inattivazione della cascata molecolare PKB/Akt. In conseguenza di ciò, si verifica la costitutiva attivazione di uno dei principali *pathway* molecolari (quale PKB/Akt), coinvolti nella proliferazione cellulare, contribuendo ulteriormente al processo di trasformazione neoplastica (3).

La caratterizzazione molecolare dei principali eventi biologici responsabili della trasformazione neoplastica HPV-relata ha permesso dunque di chiarire come la sovraespressione di E6 e di E7 determini cambiamenti dei livelli di espressione di molteplici fattori biologici coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare.

## 4.2 Aspetti diagnostici

Il conseguimento di una più puntuale caratterizzazione delle alterazioni molecolari caratteristiche del cervicocarcinoma ha reso disponibili numerosi marcatori biologici potenzialmente utili a fini diagnostici.

Come precedentemente descritto, la patogenesi del carcinoma della cervice uterina si associa ad un incremento dei livelli d'espressione delle oncoproteine virali E6/E7. Alla luce di tale evidenza biologica, la valutazione dei livelli di mRNA di E6/E7 (tramite test HPV APTIMA) è subito apparsa quale utile ed innovativo

strumento diagnostico. Un recente studio prospettico condotto su 1.418 donne, volto a valutare l'accuratezza dell'HPV DNA test (metodo HC2, *Hybrid Capture 2*) e della valutazione dell'mRNA di E6/E7 nell'identificazione di displasie cervicali di grado moderato/severo, ha riportato livelli comparabili di sensibilità per le due metodiche (96,3% e 95% rispettivamente), ma con una superiorità in termini di specificità nell'identificare lesioni CIN2+ a favore del test APTIMA (43,2% vs 38,7%;  $p < 0,05$ ) (6).

Data la rilevanza dell'inattivazione di pRb e della sovra espressione di p16<sup>INK4a</sup> da parte dell'oncoproteina virale E7 nella carcinogenesi HPV-relata, particolare attenzione è stata focalizzata sul possibile ruolo diagnostico di p16<sup>INK4a</sup>. In tale contesto, quest'ultima è stata proposta quale marcatore biologico di trasformazione neoplastica in grado di identificare le pazienti con reperti istologici/citologici ambigui, meritevoli di un approccio diagnostico e terapeutico più aggressivo. Sebbene l'eterogeneità dei criteri di valutazione dell'espressione di p16<sup>INK4a</sup> limiti notevolmente la riproducibilità della metodica, il ruolo diagnostico di p16<sup>INK4a</sup> è stato recentemente valutato in una metanalisi di oltre 60 studi clinici retrospettivi riportando una sensibilità nell'individuazione di lesioni displastiche di alto grado dell'89%, con una percentuale di falsi positivi del 12% (6). Accanto a p16<sup>INK4a</sup>, numerose evidenze sperimentali sembrano suggerire la ridotta espressione delle Citocheratine 13 e 14 quale marcatore biologico di progressione verso lesioni displastiche di alto grado (3).

### 4.3 Progressione tumorale

#### *Angiogenesi ed ipossia*

Nell'ambito della storia naturale dei tumori, la formazione di nuovi vasi sanguigni rappresenta un evento cruciale per permettere un adeguato apporto di ossigeno e sostanze nutritive, tali da sostenere la crescita. Uno dei principali regolatori della risposta cellulare allo stress ipossico è rappresentato dal fattore ipossia-inducibile 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), la cui iperespressione innescata da una riduzione dei livelli cellulari di ossigeno, determina l'attivazione di numerose cascate molecolari in grado di promuovere la formazione di nuovi vasi (angiogenesi). Il ruolo prognostico di HIF-1 $\alpha$  è stato recentemente valutato in 3 studi retrospettivi, mostrando una correlazione tra elevati

livelli di HIF-1 $\alpha$  e ridotta sopravvivenza globale delle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina (7). Allo stesso modo, recenti studi focalizzati sul ruolo del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) hanno chiaramente dimostrato il ruolo prognostico sfavorevole di VEGF nel cervicocarcinoma (8). Oltre ai suddetti fattori pro-angiogenici, l'alterata espressione di altre molecole pro-angiogeniche, tra cui la Timidilato fosforilasi e la Ossido nitrico sintetasi sono state correlate ad una riduzione dell'intervallo libero da malattia e della sopravvivenza globale nelle donne affette da carcinoma della cervice uterina (9,10).

### ***Apoptosi***

Dal punto di vista molecolare, la proteina Bcl-2 rappresenta un regolatore cruciale del processo apoptotico inibendo il processo di morte cellulare programmata. In contrasto, la proteina BAX esercita una significativa azione pro-apoptotica, inibendo Bcl-2. Il ruolo biologico delle due proteine si correla con i dati prognostici, mostrando un ridotto intervallo libero da malattia nelle donne affette da carcinoma della cervice uterina con elevati livelli del rapporto Bcl2/BAX (11). Un altro *pathway* molecolare in grado di innescare la morte cellulare programmata è rappresentato dal legame del *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL) ai recettori DR4 e DR5. Sebbene il coinvolgimento di tale cascata molecolare nello sviluppo del carcinoma della cervice uterina sia stato più volte dimostrato, i livelli immunoistochimici di TRAIL non sono risultati correlati all'intervallo libero da malattia ed alla sopravvivenza globale nel cervicocarcinoma (11).

Nell'ambito dei fattori in grado di inibire l'apoptosi cellulare, un ruolo di primo piano è stato attribuito all'antigene del carcinoma squamo-cellulare di tipo 1 (SCC-1), una proteasi responsabile della degradazione di Chimotripsina, Cathepsina G/L e Caspasi 3. La sua azione proteolitica, oltre ad esercitare un'azione anti-apoptotica, risulta cruciale nel mediare l'invasività stromale locale. Numerose valutazioni retrospettive hanno dimostrato una stretta correlazione tra elevati livelli circolanti di SCC-1, volume tumore, stadio di malattia e sopravvivenza globale nel carcinoma della cervice uterina (12). Aumentati livelli sierici di SCC si sono dimostrati inoltre significativamente correlati allo sviluppo di chemio/radio resistenza (13).

### ***Ciclossigenasi-2***

La ciclossigenasi-2 (COX-2) rappresenta l'enzima chiave nella conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine, rivestendo un ruolo cruciale nel processo infiammatorio. In numerose neoplasie solide, incluso il carcinoma della cervice uterina, la sovraespressione di COX-2 è stata correlata con l'inibizione dell'apoptosi, la neoangiogenesi tumorale e la disregolazione della risposta immunitaria (14). Dal punto di vista prognostico, i livelli di espressione immunohistochimica di COX-2 sono stati correlati ad una riduzione della sopravvivenza globale e dell'intervallo libero da malattia nel cervicocarcinoma (15). Elevati livelli di COX-2 sono stati inoltre associati allo sviluppo di resistenza ai trattamenti radiochemioterapici.

### ***Fattore di crescita epidermoidale (EGFR)***

La disregolazione della cascata molecolare, legata all'attivazione del recettore per il fattore di crescita epidermoidale, rappresenta un elemento di primo piano nello sviluppo di numerose neoplasie solide, tra cui il carcinoma della cervice uterina. Nell'ambito dei molteplici geni coinvolti nella cascata molecolare dell'EGFR, livelli elevati della forma fosforilata di EGFR (HER1), così come la sovraespressione di c-erbB2 (HER2) sono stati associati ad una significativa riduzione dell'intervallo libero da malattia (16). La fosforilazione di HER1 è stata inoltre associata all'attivazione del *pathway* molecolare PI3K/Akt coinvolto nella proliferazione tumorale (17).

## **4.4 Prospettive future**

La disponibilità di metodiche di biologia molecolare sempre più affidabili ha recentemente aperto nuove strade per una più completa ed accurata caratterizzazione molecolare delle neoplasie solide.

Una valutazione dei profili di espressione genica del carcinoma della cervice uterina condotta con l'ausilio della tecnica dei *microarray* ha recentemente evidenziato una sovraespressione di uno specifico *cluster* di geni comprendenti:  $p16^{ink4a}$ , le cicline A e D, la topoisomerasi 2A (*TOPO2A*) e le *MiniChromosome Maintenance proteins* 3-5 (*MCM 3* e 5). Oltre al già citato ruolo di  $p16^{ink4a}$ , quest'analisi suggerisce il coinvolgimento nella progressione tumorale di nuovi fattori biologici. L'incremento dei livelli

delle cicline A e D rappresenta infatti un evento necessario per permettere l'attivazione delle chinasi ciclina-dipendenti, a loro volta coinvolte nel mediare l'ingresso della cellula nella fase S. Al contrario, meno noto appare il ruolo biologico della TOPO2A e di MCM 3-5 nel carcinoma della cervice uterina, sebbene sia stato dimostrato il coinvolgimento di entrambe le molecole nell'acquisizione di chemio-resistenza ed aggressività biologica in numerose neoplasie solide (18).

Una recente analisi proteomica, condotta in campioni plasmatici ottenuti da pazienti con lesioni displastiche della cervice uterina, ha documentato un incremento dei livelli di espressione della Citocheratina 19 rispetto ai controlli (19). Per ciò che concerne le neoplasie maligne della cervice uterina, 2 studi di proteomica hanno evidenziato un incremento dei livelli di espressione della proteina S100A9 ed HSP-60; in entrambi i casi, la scarsa specificità di tali molecole, il cui incremento è stato descritto in numerose condizioni fisiologiche, limita fortemente il valore di tali risultati (20).

Nonostante i risultati fin qui conseguiti appaiano ancora prematuri per giungere a conclusioni definitive, gli approcci genomici e proteomici rappresentano senz'altro le prospettive future più interessanti nell'ambito della caratterizzazione molecolare del cervicocarcinoma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-50
2. Yoon CS, Kim KD et al. alpha(6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283:668-73
3. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007; 98:1505-11
4. McIntyre MC, Ruesch MN et al. Human papillomavirus E7 oncoproteins bind a single form of cyclin E in a complex with cdk2 and p107. *Virology* 1996; 215:73-82

5. Tsoumpou I, Arbyn M et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35:210-20
6. Ratnam S, Coutlee F et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011; 49(2):557-64
7. Hutchison GJ, Valentine HR et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha expression as an intrinsic marker of hypoxia: Correlation with tumor oxygen, pimonidazole measurements, and outcome in locally advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8405-12
8. Loncaster JA, Cooper RA et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2000; 83:620-5
9. Kabuubi P, Loncaster JA et al. No relationship between thymidine phosphorylase (TP, PD-ECGF) expression and hypoxia in carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2006; 94:115-20
10. Chen HH, Su WC et al. Increased expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 is associated with poor survival in cervical cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1093-100
11. Noordhuis MG, Eijssink JJ et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(2):325-34
12. Avall-Lundqvist EH, Sjøvall K et al. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1695-702
13. Scambia G, Panici PB et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:631-6
14. Kulkarni S, Rader JS et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:429-34
15. Ferrandina G, Ranalletti FO et al. Prognostic role of the ratio between cyclooxygenase-2 in tumor and stroma compartments in cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3117-23
16. Nishioka T, West CM et al. Prognostic significance of c-erbB-2 protein expression in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:96-100
17. Lee CM, Shrieve DC et al. Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2005; 99:415-21
18. Martin CM, Astbury K et al. Gene expression profiling in cervical cancer: identification of novel markers for disease diagnosis and therapy. *Methods Mol Biol* 2009; 511:333-59

19. Looi ML, Karsani SA et al. Plasma proteome analysis of cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma. *J Biosci* 2009; 34:917-25
20. Van Gorpa T, Cadrona I et al. The utility of proteomics in gynecologic cancers. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011; 23:3-7

## **5.0 IMAGING**

### **5.1 Risonanza Magnetica (RM)**

### **5.2 Tomografia Computerizzata (TC)**

### **5.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)**

### **5.4 Ecografia**

### **5.5 Metodiche a confronto nella stadiazione pre-trattamento**

Secondo la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), la stadiazione del carcinoma della cervice si basa essenzialmente sulla valutazione clinica, mediante visita ginecologica, colposcopia e biopsia della cervice, ruolo “ancillare” hanno invece gli altri esami diagnostici non invasivi. Questi includono la visita in narcosi, la radiografia del torace, l’urografia, il clisma opaco, la cistoscopia e la rettosigmoidoscopia. Altre metodiche diagnostiche, come la Tomografia Computerizzata (TC), la Risonanza Magnetica (RM), l’ecografia e, più recentemente, la Tomografia ad emissione di positroni impiegata unitamente alla TC (PET/TC), vengono utilizzate ormai da anni in molti Centri di ginecologia oncologica, ma non sono considerati ancora oggi tra gli esami previsti dalla stadiazione internazionale (1-4).

I parametri necessari per la stadiazione FIGO sono: il diametro tumorale, l’infiltrazione parametricale, l’estensione alla vagina, l’interessamento della mucosa vescicale e/o rettale, l’idroureteronefrosi e le metastasi a distanza.

E’ stato tuttavia dimostrato che, negli stadi iniziali di malattia, vi è una significativa discrepanza tra la valutazione clinica ed il corrispettivo anatomo-patologico delle dimensioni tumorali e dell’infiltrazione parametricale, fino al 20-30% dei casi (5). L’estensione cranio-caudale, ad esempio, non può essere rilevata all’esame ginecologico così come la diagnosi di un’iniziale infiltrazione parametricale, specialmente in pazienti obese ed in presenza di neoplasie di grosso volume.

La stadiazione FIGO, inoltre, non include alcuni parametri tumorali riconosciuti ormai come fattori prognostici significativi. La presenza di linfonodi metastatici, ad esempio, ha un’importanza prognostica significativa nei carcinomi allo stadio iniziale, con una percentuale di sopravvivenza del 90% nel caso di linfonodi negativi e del 65% in presenza di linfonodi positivi (6). Altri fattori prognostici rilevanti,

nei tumori iniziali, sono il grado di infiltrazione stromale e la distanza tra il margine craniale della neoplasia e l'orifizio uterino interno (OUI).

Numerosi studi hanno ormai dimostrato la superiorità delle metodiche di diagnostica per immagini rispetto alla stadiazione clinica, ma quest'ultima resta ancora oggi l'unico strumento riconosciuto a livello mondiale, perchè utilizzabile anche nei Paesi con limitate risorse economiche, dove la prevalenza di questa neoplasia è ancora elevata.

Allo stesso tempo, non si può non riconoscere lo stato attuale della pratica clinica, che vede l'impiego di una o più metodiche diagnostiche sofisticate ed il disuso di quelle convenzionali. Già nel 1995 Montana et al. (7), riportando i risultati di un'indagine condotta in alcuni Centri oncologici degli Stati Uniti, rilevavano una bassa percentuale di impiego dell'urografia (43%) e del clisma opaco (32%) e confermavano l'inutilità della linfangiografia. La diffusa applicazione delle metodiche di diagnostica per immagini e l'ampio riconoscimento del contributo diagnostico da esse fornito hanno fatto sì che Linee Guida Internazionali, quali quelle fornite dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), abbiano incluso, negli stadi  $\geq$  IB, oltre alla radiografia del torace, la TC, la PET-TC e la RM.

I parametri, quindi, rilevabili ad oggi tramite le metodiche di diagnostica per immagini sono i seguenti:

- i 3 diametri ortogonali della neoplasia;
- grado di infiltrazione dello stroma cervicale;
- distanza tra bordo craniale del tumore e OUI;
- estensione craniale della neoplasia al corpo uterino;
- infiltrazione della vagina ed eventuale estensione al suo terzo inferiore;
- infiltrazione parametricale;
- estensione della neoplasia alla parete pelvica;
- infiltrazione del setto vescico-uterino;
- infiltrazione del setto retto-vaginale;
- infiltrazione della mucosa vescicale;
- infiltrazione della mucosa rettale;
- idroureteronefrosi;
- metastasi linfonodali;
- metastasi a distanza.

La stadiazione strumentale che ne deriva consente un'accurata pianificazione di trattamento, che può andare dall'immediato

approccio chirurgico (nel caso di non infiltrazione parametricale), con possibile conservazione della fertilità (in presenza di tumore < 2 cm, distanza dall'OUI > 1 cm e lunghezza della cervice > 2,5 cm), alla terapia neoadiuvante mediante chemio o chemioradioterapia, fino al trattamento radioterapico esclusivo.

Oltre ai parametri morfologici descritti, le metodiche di diagnostica per immagini sono in grado di fornire anche parametri anatomici utili per la pianificazione chirurgica, e funzionali, vascolari e metabolici, che sono oggetto di studio per un loro eventuale significato prognostico, ai quali si farà cenno nelle sezioni specifiche di ciascuna metodica.

### 5.1 Risonanza Magnetica (RM)

La RM è attualmente riconosciuta come la metodica ottimale per la valutazione del carcinoma della cervice, per l'elevata risoluzione di contrasto nello studio dei tessuti molli. Essa viene impiegata sia nella stadiazione, sia nella valutazione della risposta al trattamento neoadiuvante, nonché nel monitoraggio della terapia radiante e durante il *follow-up* dopo trattamento.

Le sequenze T2-dipendenti consentono un'ottimale visualizzazione del tumore con un'accuratezza pari al 93% ed una discrepanza dell'ordine di 5 mm rispetto al dato istopatologico (5,6).

La sovrastima del diametro tumorale da parte della RM sembra correlata al limite della metodica, nel differenziare l'edema peritumorale dalla neoplasia.

La diagnosi RM di invasione parametricale si basa sull'invasione stromale a tutto spessore, associata ad uno dei seguenti reperti: interfaccia irregolare tra il tumore ed il tessuto adiposo del parametrio e, negli stadi più avanzati con l'"inglobamento" dei vasi periteruterini. L'accuratezza della RM, riportata in letteratura, nel predire l'invasione parametricale varia dall'80% all'87% (8,9). In particolare, l'elevato valore predittivo negativo (VPN) del test (95%), rende la RM clinicamente importante nella selezione delle pazienti da candidare alla chirurgia. Al contrario, il valore predittivo positivo (VPP) del test, fornito dalla metodica, è relativamente basso (67%) per i falsi positivi dovuti ai tumori di grosso volume con infiltrazione stromale a tutto spessore in assenza d'invasione parametricale (5,6,10,11).

Sebbene la RM sia accurata nella diagnosi dell'invasione del terzo

inferiore della vagina, ha difficoltà nel rilevare invasioni dei fornici vaginali, in quanto in condizioni di normalità lo spazio tra fornici ed esocervice è virtuale.

Per quanto riguarda l'infiltrazione della parete pelvica, la RM è in grado di visualizzare direttamente i rapporti tra il tumore, iliaci ed otturatori, i muscoli pelvici ed i nervi otturatori.

L'infiltrazione della vescica viene diagnosticata per la diretta visualizzazione dell'infiltrazione tumorale e per l'alterato segnale di parete. Va tuttavia sottolineato che un'alterazione dell'intensità di segnale della parete vescicale può essere dovuto anche ad edema bolloso, che in alcuni casi può essere difficile da differenziare da un'infiltrazione neoplastica, che configura uno stadio IVA.

L'accuratezza della RM nell'identificazione delle metastasi linfonodali è piuttosto limitata, con una sensibilità che varia dal 38% all'89% ed una specificità che si attesta intorno al 78-99% (12,13). Il criterio dimensionale universalmente utilizzato per la definizione di un linfonodo metastatico sospetto corrisponde al diametro assiale corto  $> 1$  cm (14). Vi sono comunque anche parametri morfologici (quali aspetto rotondeggiante, margini irregolari e presenza di necrosi) che possono contribuire alla diagnosi di metastasi linfonodali.

## 5.2 Tomografia Computerizzata (TC)

La TC riveste un ruolo nella valutazione della diffusione a distanza delle neoplasie della cervice (fegato, polmone e linfonodi), come guida per biopsie di lesioni sospette e per la valutazione dei linfonodi nei carcinomi cervicali in stadi avanzati (stadi  $> \text{IIB}$ ).

La risoluzione della TC nello studio dei tessuti molli, anche con l'impiego di mezzi di contrasto, presenta una risoluzione di contrasto non sufficiente per visualizzare il tumore primitivo; difficile risulta anche la diagnosi di un iniziale coinvolgimento parametricale. I tumori della cervice appaiono infatti isodensi rispetto allo stroma cervicale normale e pertanto di difficile visualizzazione; l'unico segno secondario è rappresentato dall'aumento volumetrico della cervice.

Sebbene siano stati descritti numerosi criteri per il sospetto diagnostico dell'invasione parametricale (bordi della cervice irregolari, strie ispessite di tessuto in sede parametricale, evidenza di massa asimmetrica in corrispondenza dei parametri, ecc.), l'unico reperto attendibile è risultato essere l'obliterazione dei piani di clivaggio

periureterali, che tuttavia si manifesta in presenza di avanzata infiltrazione parametriale.

Nella valutazione dei carcinomi cervicali avanzati, la TC è utile per la diagnosi del coinvolgimento della parete pelvica, che si basa sui seguenti criteri: localizzazione del tumore < 3 mm dai piani muscolari, “inglobamento” e distorsione dei vasi iliaci (15). La TC consente la diagnosi di infiltrazione della vagina e della vescica solo nei casi avanzati, mentre rappresenta uno strumento idoneo alla visualizzazione dell'idroureteronefrosi.

Per quanto riguarda la diagnosi di metastasi linfonodali, la TC si basa sui criteri morfologici, considerando come patologici i linfonodi con asse corto > 1 cm (16). In base a questi criteri, la sensibilità che ne deriva è piuttosto bassa (attorno al 44%), mentre la specificità raggiunge valori elevati, pari al 90-93% (6,10).

### **5.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)**

La PET con <sup>18</sup>F-FDG (Fluorodessoglucozio radiomarcato) rappresenta un esame diagnostico funzionale in grado di valutare l'estensione globale e l'attività metabolica della neoplasia.

L'associazione con la TC (PET/TC) consente, inoltre, di ottenere una diagnostica per immagini ottimale del tumore e delle lesioni metastatiche per la combinazione delle alterazioni strutturali, evidenziate dalla TC, con quelle funzionali, basate sull'iper captazione del radiofarmaco, fornite dalla PET.

Nell'ambito del carcinoma della cervice, il suo impiego si è ampiamente diffuso, sia nelle tappe di stadiazione sia in quelle di rivalutazione della risposta al trattamento neoadiuvante e nel *follow-up* della malattia. Il suo ruolo, tuttavia, soprattutto in termini di costi-benefici, resta ancora da dimostrare.

Per quanto riguarda la definizione del tumore primitivo, la PET non risulta essere molto accurata nel rilevare i margini della neoplasia. Tumori con diametro < 7 mm risultano negativi alla valutazione metabolica ed aree di necrosi o raccolte fluide/emorragiche/purulente non captano l'FDG (17).

Nei casi di infiltrazione della vescica o del retto, la PET/TC, pur con le difficoltà correlate al fisiologico accumulo del tracciante nella vescica, può rilevare ipercaptazioni del radiofarmaco in corrispondenza di ispessimenti nodulari dei visceri.

Nella valutazione dei linfonodi metastatici, grazie all'attività metabolica della cellule tumorali, la PET/TC fornisce un'elevata accuratezza, con sensibilità pari al 79-84% e specificità del 95-99% (18-20).

Poiché sia RM sia ecografia consentono la visualizzazione della neoplasia cervicale anche di piccole dimensioni, entrambe trovano indicazione per la valutazione delle dimensioni tumorali e del grado di infiltrazione stromale.

La RM è risultata superiore all'esame clinico ed alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametriale. In recenti studi comparativi tra ecografia endocavitaria e RM (21,22), è stata riportata un'accuratezza simile tra le due metodiche per quanto riguarda la rilevazione di questo parametro.

Nella valutazione delle metastasi linfonodali, RM e TC hanno mostrato un'accuratezza diagnostica sovrapponibile, con sensibilità relativamente basse e specificità elevate. Dalla letteratura più recente, la PET sembrerebbe fornire una sensibilità maggiore della RM nella diagnosi dei linfonodi metastatici. In una recente meta-analisi (20), la PET/TC ha mostrato valori di sensibilità (79-84%) e specificità (95-99%) più elevati rispetto a quelli ottenuti con la TC (sensibilità pari a 47-50% e specificità pari a 92-97%) e con la RM (sensibilità pari a 56-72% e specificità pari a 92-96%). Uno studio recente (19) ha inoltre analizzato l'accuratezza diagnostica di un sistema integrato PET/RM, documentando sensibilità e specificità pari al 44% ed al 94%, rispettivamente per la PET/TC e sensibilità e specificità pari al 54% ed al 93%, rispettivamente per la PET/RM.

L'utilità limitata dell'*imaging* anatomico nel cancro della cervice dell'utero ha portato all'utilizzo della FDG/PET per la valutazione dei linfonodi pelvici e para-aortici, non solo per la definizione dell'estensione della malattia, ma anche per un ruolo prognostico.

Grigsby et al. (23) hanno esaminato retrospettivamente 101 pazienti con carcinoma della cervice sottoposte ad indagine con FDG/PET e TC. Tutte le pazienti sono state trattate con radio e chemioterapia e sottoposte ad esami TC e PET. La sopravvivenza libera da malattia a 2 anni è risultata pari al 73% nei casi con TC e PET negative; del 49% in quelli con PET negativa e TC positiva e del 39% nelle pazienti con TC e PET positive dei linfonodi para-aortici. In conclusione, sulla base di questo studio, l'iperfissazione dell'FDG a livello dei linfonodi para-aortici è il fattore più importante predittivo di progressione della malattia.

Singh et al. (24) hanno utilizzato la FDG/PET in pazienti affette da carcinoma della cervice in stadio clinico IIIB. A 3 anni, la sopravvivenza era del 79% nelle pazienti senza coinvolgimento di linfonodi pelvici all'esordio, del 58% nelle pazienti con coinvolgimento e del 29% in quelle con linfonodi para-aortici positivi. Gli Autori hanno concluso che la PET dovrebbe essere eseguita in tutte le pazienti con carcinoma della cervice prima del trattamento, per rilevare la presenza di malattia a carico dei linfonodi para-aortici e pelvici.

Reinhardt et al. (25) hanno dimostrato un valore predittivo positivo (VPP) per l'estensione linfonodale del 90% per la PET/FDG rispetto al 64% per RM nelle pazienti con cancro del collo dell'utero non trattate. Sugawara et al. (26) hanno invece confrontato la FDG/PET con la TC ed anche in questo caso la sensibilità della PET è risultata dell'86% rispetto al 57% della TC. Rose et al. (27) hanno riportato un valore predittivo positivo (VPP) del 75% ed un valore predittivo negativo (VPN) del 92% nella rilevazione dei linfonodi para-aortici, in 32 pazienti, con tumori del collo dell'utero, in corso di stadiazione pre-chirurgica.

Diversi studi hanno suggerito che la FDG/PET è molto utile per identificare la presenza di metastasi linfonodali, ma anche l'eventuale recidiva in pazienti con carcinoma della cervice uterina (28-30).

Ad oggi, sono disponibili solo risultati preliminari (2 casi) sull'uso della FDG/PET nella gestione della recidiva di malattia, suggerendo che la FDG/PET può essere utile per differenziare tra il tessuto tumorale vitale e fibrosi post-intervento chirurgico o radioterapia (31,32).

Nakamoto et al. (33) hanno eseguito la FDG/PET nella ricerca di recidiva del tumore, dopo 3-7 mesi dalla fine della terapia. Recidive locali sono state ritrovate in tutte le pazienti con *scan* PET positivo in tutti i casi positivi alla FDG/PET. L'uso di FDG/PET è stato dimostrato per rilevare recidive in donne asintomatiche, migliorando così la sopravvivenza dopo recidiva e fornendo importanti informazioni prognostiche per le donne post-trattamento, che possono modificare i piani di trattamento (34-37).

Ryu et al. (36) hanno dimostrato una positività della FDG/PET del 32%, in una coorte di 249 donne asintomatiche che eseguivano questo esame per semplice *follow-up*, e del 31% in un secondo studio sempre su donne asintomatiche (37).

In questo modo, è possibile intervenire nel recupero delle recidive che, in precedenza, sarebbero state scoperte in stadi più avanzati. Brooks et al. hanno dimostrato che a 3 anni la sopravvivenza per le recidive sintomatiche è stata del 19% verso il 59% per le recidive asintomatiche (34).

La FDG/PET può svolgere un altro ruolo nelle pazienti con cancro della cervice uterina candidate alla radioterapia. Sono attualmente in corso studi clinici per l'introduzione di dati funzionali nel processo di pianificazione di un trattamento di radioterapia. La combinazione di PET e TC in un singolo sistema (PET/TC) permette di avere una modalità di *imaging*, che potrebbe essere utilizzata nella definizione dei volumi del tumore e dei piani di trattamento della paziente, particolarmente quando integrata con la simulazione virtuale. La FDG/PET *imaging* è in grado di fornire dati sui volumi tumorali metabolicamente attivi, che possono modificare i volumi di trattamento. Gli studi iniziali (38) sull'uso delle immagini PET nella pianificazione del trattamento radioterapico prevedevano l'impiego di tomografi PET e TC diversi e la registrazione successiva delle immagini utilizzate. In generale, questi studi erano stati condotti con la paziente già nella posizione che avrebbe assunto nella fase di trattamento. Il *software* di fusione delle immagini PET e TC ha il vantaggio che l'acquisizione dei dati PET non deve necessariamente avvenire nella posizione del successivo trattamento, ma si può ottenere dalla scansione diagnostica.

Dolezelova H. et al. (39) hanno studiato 51 pazienti con cancro della cervice avanzato (stadio IIB-IIIIB), trattate con una combinazione di radioterapia a fasci esterni e brachiterapia, con o senza concomitante Cisplatino. I piani di trattamento radioterapici erano basati sulle immagini di fusione PET/TC. Le immagini PET portano ad un cambiamento in estensione della malattia in 19 (37%) pazienti ed i campi di irradiazione vengono modificati in 9 (17,5%) rispetto alla TC.

Un recente studio prospettico (40) per la pianificazione del volume di radio-trattamento ha riportato un'eccellente copertura del volume bersaglio con evitamento conformazionale di intestino e reni.

Inoltre, la PET ha dimostrato di fornire utili informazioni aggiuntive per la pianificazione della brachiterapia nelle pazienti con tumori ginecologici. Questa tecnica ha il potenziale di migliorare la copertura tumorale in pazienti con cancro cervicale, risparmiando strutture critiche al tempo stesso. Le pazienti dovrebbero essere trattate

in posizione prona su un bordo pancia per escludere l'intestino tenue, per quanto possibile.

Sono stati pubblicati diversi studi sull'uso della FDG/PET per la pianificazione del trattamento di brachiterapia (41).

Uno studio pilota di fattibilità con la FDG/PET ha incluso 11 pazienti con tumore della cervice uterina, sottoposte a FDG/PET per il trattamento iniziale di brachiterapia e per la fattibilità della metodica funzionale. La FDG/PET ha evidenziato la risposta del tumore nelle pazienti che hanno subito l'*imaging* sequenziale (42,43), per consentire l'ottimizzazione della distribuzione di dose per il volume del tumore e la contabilizzazione per la dose alla vescica ed al retto.

#### 5.4 Ecografia

Per molto tempo, l'ecografia ha avuto un ruolo molto limitato nella valutazione del tumore della cervice.

Solo l'ecografia trans-addominale è stata da sempre utilizzata nella pratica clinica per la valutazione delle ostruzioni delle vie urinarie e per la diagnosi di metastasi epatiche, di linfadenopatie retroperitoneali e di ascite.

L'ecografia endocavitaria, dagli studi condotti negli anni '90, non è risultata in grado di fornire parametri morfologici significativi, aggiuntivi a quelli ottenuti con il semplice esame clinico e per questo è stata ignorata, perché ritenuta essere un esame diagnostico non appropriato (44).

Nell'ultimo decennio, tuttavia, si è manifestato un nuovo entusiasmante interesse scientifico per questa metodica diagnostica che, rispetto alle tecniche di diagnostica per immagini più sofisticate sopradescritte, ha i vantaggi del relativo basso costo, ampia disponibilità delle apparecchiature e buona *compliance* da parte della paziente.

Oltre ad una valutazione morfologica, l'ecografia endocavitaria (trans-vaginale o trans-rettale) riesce a fornire parametri sia funzionali, quali gli indici vascolari, sia dinamici, quali l'analisi del movimento di ciascun organo rispetto all'altro e dell'elasticità dei tessuti.

All'indagine ecografica, il cancro della cervice appare come una lesione solida, generalmente ipo-isoecogena, rigida al movimento mediante sonda e riccamente vascolarizzata all'esame *color Doppler*.

Studi recenti hanno dimostrato un'elevata accuratezza nella diagnosi del tumore primitivo (21,22,45) ed una buona correlazione con il dato

istopatologico, sia per quanto riguarda il diametro tumorale sia il grado di infiltrazione stromale (22,44).

L'infiltrazione dei parametri viene diagnostica all'esame ecografico in presenza di lesione tumorale infiltrante lo stroma cervicale a tutto spessore, con protrusione nel tessuto pericervicale circostante.

Il posizionamento della sonda endovaginale nei fornici consente la diagnosi di eventuale grossolana infiltrazione della vagina, pur con inevitabili falsi positivi dovuti ad infiltrazione superficiale o microscopica.

L'ecografia consente una valutazione accurata dell'estensione del tumore alla vescica, differenziandone i vari gradi di compromissione (infiltrazione del setto vescico-uterino, che al movimento mediante sonda appare rigido e fisso, coinvolgimento della parete muscolare, infiltrazione a tutto spessore con protrusione del tumore nel lume vescicale). Allo stesso modo, l'ecografia permette una valutazione dell'infiltrazione posteriore, a livello del setto retto-vaginale o della parete del retto.

La valutazione ecografica dei linfonodi include l'aspetto dimensionale e morfologico: i linfonodi metastatici appaiono rotondeggianti (con rapporto tra asse lungo ed asse corto  $< 2$ ), con ecostruttura sovvertita (perdita della normale iperecogenicità dell'ilo e della normale differenza ecostrutturale tra corticale e midollare).

## **5.5 Metodiche a confronto nella stadiazione pre-trattamento**

Nella valutazione del reale beneficio fornito da ciascuna metodica diagnostica, oltre ai test classici di accuratezza diagnostica, va considerata anche l'ampiezza delle variazioni tra probabilità pre-test e post-test, in riferimento ai principali fattori prognostici di malattia. Come descritto da Hricak et al. (6), ad esempio, considerando che negli stadi IB la prevalenza di infiltrazione vescicale o rettale è pari a zero, è assolutamente non giustificato l'impiego di metodiche diagnostiche, quali cistoscopia e rettoscopia, come raccomandato nel secolo scorso dalle Linee Guida della FIGO.

Anche per quanto riguarda l'infiltrazione parametricale e le metastasi linfonodali, non si può non tener conto del reale vantaggio delle metodiche diagnostiche, in termini di probabilità pre e post-test, per un calcolo reale di quelli che sono i costi-benefici correlati ad un estensivo iter diagnostico.

La probabilità di infiltrazione parametriale, ad esempio, negli stadi IB è pari al 12% e questa percentuale è strettamente correlata alla dimensione tumorale: 6% per tumori di diametro < 2 cm e 28% per tumori di diametro > 2 cm. Se la RM pone il sospetto di infiltrazione parametriale, la probabilità post-test è pari a 42% per tumori < 2 cm e 81% per quelli > 2 cm. Se il sospetto di infiltrazione parametriale viene posto alla TC, le probabilità post-test sono pari a 14% e 50% per tumori < o > 2 cm, rispettivamente.

Da questi risultati sembra pertanto che solo la RM sia giustificata nella valutazione di questo parametro, principalmente per i tumori > 2 cm.

I risultati incoraggianti ottenuti mediante l'ecografia endocavitaria suggeriscono un possibile utilizzo di questa metodica, soprattutto nelle pazienti con malattia agli stadi iniziali. In questi casi, infatti, l'esame ultrasonografico, è in grado di fornire tutti i parametri necessari (dimensioni, grado di infiltrazione stromale, distanza tra tumore e OUI) per una corretta pianificazione chirurgica. La bassa accuratezza della metodica nella diagnosi dei linfonodi metastatici rappresenta un limite diagnostico. Ulteriori studi comparativi tra le varie metodiche saranno pertanto necessari per poter definire la miglior strategia diagnostica del carcinoma della cervice, che dovrà tener conto dei risultati ottenuti anche con le più recenti innovazioni tecnologiche, dei costi necessari per l'applicazione delle diverse indagini e del reale impatto diagnostico, che tali procedure determinano sulla gestione della paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gold MA, Tian C et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008 May 1; 112(9):1954-63
2. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008 May 1; 112(9):1874-6
3. Park JY, Kim EN et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Mar; 108(3):486-92. *Epub* 2008 Jan 16
4. Boughanim M, Leboulleux S et al. Histologic results of para-aortic

- lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008 May 20; 26(15):2558-61
5. Hricak H, Lacey CG et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988; 166:623-31
  6. Hricak H, Yu KK. Radiology in Invasive Cervical Cancer. *Am J Roentgenol* 1996; 167(5):1101-8
  7. Montana GS, Hanlon AL et al. Carcinoma of the cervix: patterns of care studies: review of 1978, 1983 and 1988-1989 surveys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jul 30; 32(5):1481-6
  8. Balleyguier C, Sala E et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21:1102-10
  9. Sheu MH, Chang CY et al. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001; 11:1828-33
  10. Kim SH, Choi BI et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:633-40
  11. Ho CM, Chien TY et al. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia. *J Formos Med Assoc* 1992; 91:982-99
  12. Scheidler J, Hricak H et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278:1096-101
  13. Pandharipande PV, Choy G et al. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:802-14
  14. Mitchell DG, Snyder B et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol* 2009; 112:95-103
  15. Lee JKT, Marx MV. Pelvis. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RS. Computed body tomography, 2nd ed. New York: Raven, 1989:851-97
  16. Vinnicombe SI, Norman AR et al. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995; 194:349-5
  17. Grigsby PW. The contribution of new imaging techniques in staging cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 suppl 1):S10-S12
  18. Choi HJ, Roh JW et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/ computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006; 106(4):914-22
  19. Kim SK, Choi HJ et al. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *Eur J Cancer* 2009; 45(12):2103-9

20. Choi HJ, Ju W et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010 Jun; 101(6):1471-9
21. Fischerova D, Cibula D et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:766-72
22. Testa AC, Ludovisi M et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:335-44
23. Grigsby PW, Siegel BA et al. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001 Sep 1; 19(17):3745-9
24. Singh AK, Grigsby PW et al. FDGPET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIb cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2):489-93
25. Reinhardt MJ, Ehrhrt-Braun C et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001 Mar; 218(3):776-82
26. Sugawara Y, Eisbruch A et al. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999; 40:1125-31
27. Rose PG, Adler LP et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17:41-5
28. Kim EE. Whole-body positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:12-22
29. Grisaru D, Almog B et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94:680-4
30. Chung HH, Jo H et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007; 104:529-34
31. Menzel C, Döbert N et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180:497-501
32. Umesaki N, Tanaka T et al. Early diagnosis and evaluation of therapy in postoperative recurrent cervical cancers by positron emission tomography. *Oncol Rep* 2000; 7:53-6
33. Nakamoto Y, Eisbruch A et al. Prognostic value of positron tomography using F-18-Fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2002; 84:289-95

34. Brooks RA, Rader JS et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112:104-9
35. Grigsby PW, Siegel BA et al. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol* 1999; 17:41-5
36. Ryu SY, Kim MH et al. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(3): 347-52
37. Unger JB, Ivy JJ et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004; 94(1):212-6
38. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:265-78
39. Dolezelova H, Slampa P et al. The impact of PET with 18FDG in radiotherapy treatment planning and in the prediction in patients with cervix carcinoma - results of pilot study. *NEOPLASMA* 2008; 55:5
40. Esthappan J, Mutic S et al. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PETGuided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 58(4):289-1297
41. Malyapa RS, Mutic S et al. Physiologic FDG-PET three dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1140-46
42. Lin LL, Yang Z et al. FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:177-81
43. Lin LL, Yang Z et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:91-6
44. Tepper R, Zalel Y et al. Transvaginal color Doppler ultrasound in the assessment of invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996 Jan; 60(1):26-9
45. Gaurilcikas A, Vaitkiene D et al. Early-stage cervical cancer: agreement between ultrasound and histopathological findings with regard to tumor size and extent of local disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Apr 28 [Epub ahead of print]

## 6.0 STADIAZIONE

Il trattamento del cervicocarcinoma si è basato, in passato, su strategie terapeutiche aggressive finalizzate a migliorare il tasso di sopravvivenza, senza tener conto della qualità di vita delle pazienti stesse. Negli ultimi anni, l'attenzione si è invece rivolta con sempre maggior forza alla riduzione della morbilità ed alla preservazione della funzione riproduttiva, pertanto, una definizione accurata dell'estensione della malattia alla diagnosi è di cruciale importanza al fine di modulare la radicalità della chirurgia nel trattamento del carcinoma della cervice uterina, che garantisca allo stesso tempo le maggiori possibilità di sopravvivenza a fronte del minor costo possibile in termini di qualità di vita.

Un sistema di classificazione rappresenta il modo per riassumere il grado di diffusione del tumore. Come per altre neoplasie, anche per il cervicocarcinoma questa classificazione, definita anche "stadiazione", è concepita in modo tale da stratificare la diffusione tumorale in quattro stadi:

- Stadio I: tumore strettamente confinato all'organo d'origine;
- Stadio II: malattia che si estende oltre l'organo d'origine, fino ad interessare strutture e/o organi adiacenti;
- Stadio III: malattia con un'estensione maggiore, come ad esempio un profondo interessamento di organi adiacenti o nelle vicinanze della sede primaria di malattia;
- Stadio IV: malattia con evidenza di coinvolgimento di strutture e/o organi a distanza.

Questi quattro stadi vengono inoltre classificati in "sottostadi", sulla base della presenza o meno di specifici fattori prognostici clinici, patologici o biologici.

Uno dei principali obiettivi della stadiazione tumorale, condiviso a livello internazionale, è quello di offrire una classificazione dell'estensione della malattia in grado di uniformare l'esperienza clinica individuale, al fine di un confronto scientifico dei metodi di trattamento della patologia stessa, limitando al minimo le possibili ambiguità in tale senso. Un buon sistema di stadiazione dovrebbe pertanto essere valido, affidabile e pratico. Un sistema valido dovrebbe fornire indicazioni sulla collocazione delle pazienti

in gruppi, che presentino *outcome* simili e dovrebbe, inoltre, includere tutte le possibili manifestazioni cliniche di quello specifico tipo di tumore. Un sistema di stadiazione affidabile dovrebbe, inoltre, fare in modo che gli stessi casi vengano sempre assegnati alla stessa categoria di stadiazione; non dovrebbe pertanto presentare ambiguità e dovrebbe essere sottoposto alle necessarie modifiche, qualora si raggiungano sufficienti informazioni scientifiche tali da raccomandare un aggiornamento. La praticità della stadiazione dovrebbe consistere nell'impiego di procedure diagnostiche che siano disponibili alla maggior parte dei clinici nel mondo, senza la necessità di straordinaria competenza specifica.

La stadiazione del cervicocarcinoma è la più precoce nella letteratura scientifica, risalente infatti al 1928, quando la *Radiological Sub-Commission* della *Cancer Commission of the Health Organization of the League of Nations* assegnò a Heiman, Lacassagne e Voltz il compito di valutare la possibilità di produrre risultati statistici uniformi sui metodi di trattamento radioterapico del cervicocarcinoma.

A partire dagli anni '50, la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha prodotto un proprio sistema di stadiazione dei tumori ginecologici con la finalità di creare un sistema descrittivo dell'estensione di malattia, che fosse riproducibile in modo da rendere il più possibile univoco ed ottimale il trattamento nelle varie realtà a livello globale.

Da allora, vennero apportate varie modifiche alla stadiazione del cervicocarcinoma, riguardanti essenzialmente cambiamenti nell'ambito dello stadio I, descritte in vari e successivi *Annual Report*, le cui pubblicazioni sono avvenute sotto l'auspicio della FIGO a partire dal 1958.

Negli anni '90 tali classificazioni sono state modificate alla luce delle nuove conoscenze sulla storia naturale e sui fattori prognostici dei tumori ginecologici, che hanno condotto alla revisione risalente al 1994 (1) (Tabella 1).

**Tabella 1 Stadiazione FIGO (1994)**

Stadio 0	Carcinoma <i>in situ</i> , neoplasia cervicale intraepiteliale grado III
Stadio I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice uterina (il coinvolgimento del corpo uterino non cambia lo stadio)
IA	Carcinoma invisibile che può essere diagnosticato solo al microscopio. L'invasione è limitata ad un coinvolgimento stromale non > 5 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA1	Invasione stromale non > 3 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA2	Invasione stromale > 3 mm, ma non > 5 mm in profondità e non > 7 mm in estensione orizzontale
IB	Carcinoma clinicamente visibile confinato alla cervice uterina o malattia pre-clinica superiore allo stadio Ia
IB1	Carcinoma clinicamente visibile non > 4 cm nel diametro maggiore
IB2	Carcinoma clinicamente visibile > 4 cm nel diametro maggiore
Stadio II	Carcinoma della cervice che invade i tessuti oltre l'utero, ma non fino alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
IIA	Non evidente coinvolgimento parametrico
IIB	Coinvolgimento parametrico presente
Stadio III	Carcinoma che giunge fino a parete pelvica: all'esplorazione rettale non evidenza di spazio libero da malattia tra il tumore e la parete pelvica. Carcinoma che raggiunge il terzo inferiore della vagina. Idronefrosi o rene escluso, non dovuti ad altra causa
IIIA	Coinvolgimento del terzo inferiore della vagina
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso
Stadio IV	Carcinoma esteso oltre la piccola pelvi o che ha invaso la mucosa vescicale o rettale (provato istologicamente) (escluso l'edema bolloso)
IVA	Estensione agli organi adiacenti
IVB	Estensione agli organi a distanza

Negli ultimi anni, si è sviluppata una metodologia di ricerca basata sull'evidenza, soprattutto nell'ambito dell'oncologia, della necessità di rivedere la stadiazione di alcuni tumori, tra cui il cervicocarcinoma. A partire dal 2005, si è pertanto sviluppata un'analisi dei dati

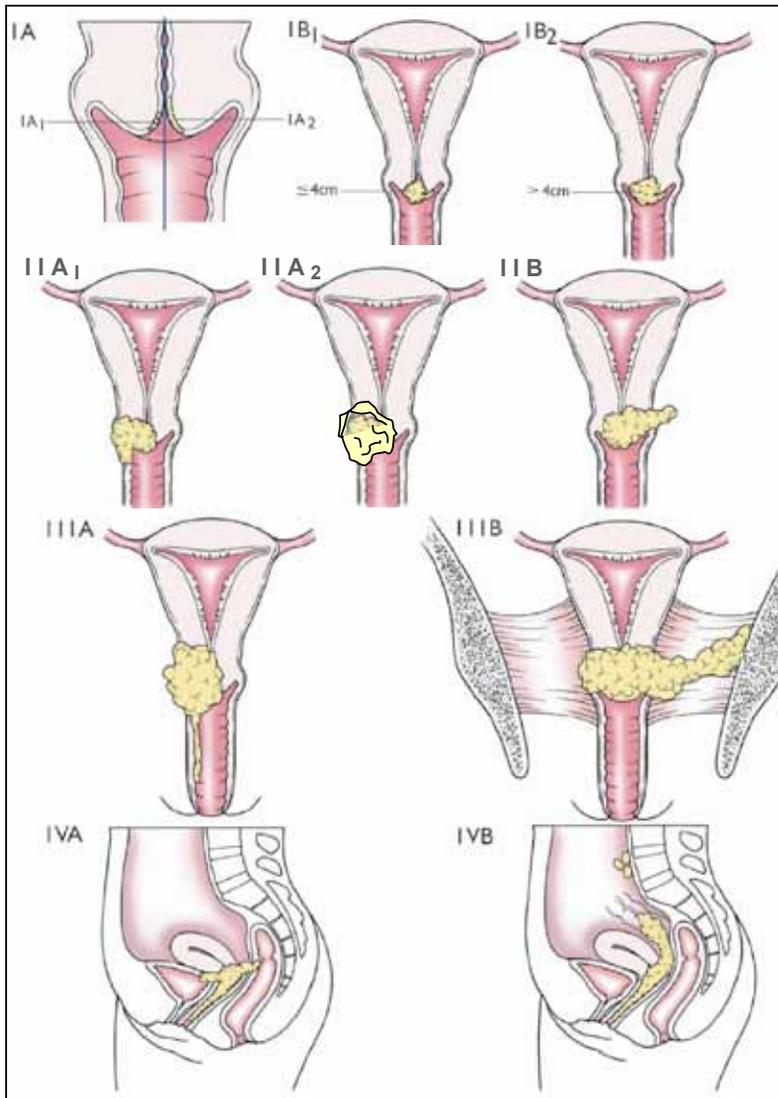
disponibili, che ha portato nel settembre 2008 ad approvare, da parte del Comitato Esecutivo della FIGO, la nuova stadiazione, pubblicata all'inizio del 2009 (Tabella 2).

**Tabella 2 Stadiazione FIGO (2009)**

Stadio 0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma preinvasivo)
Stadio I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice uterina (il coinvolgimento del corpo uterino non cambia lo stadio)
IA	Carcinoma invisibile che può essere diagnosticato solo al microscopio. L'invasione è limitata ad un coinvolgimento stromale non > 5 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA1	Invasione stromale non > 3 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA2	Invasione stromale > 3 mm, ma non > 5 mm in profondità e non > 7 mm in estensione orizzontale
IB	Carcinoma clinicamente visibile confinato alla cervice uterina o malattia preclinica superiore allo stadio Ia
IB1	Carcinoma clinicamente visibile non > 4 cm nel diametro maggiore
IB2	Carcinoma clinicamente visibile > 4 cm nel diametro maggiore
Stadio II	Carcinoma della cervice che invade i tessuti oltre l'utero, ma non fino alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
IIA	Non evidente coinvolgimento parametriale
IIA1	Lesioni clinicamente visibili non > 4 cm nel diametro maggiore
IIA2	Lesioni clinicamente visibili > 4 cm nel diametro maggiore
IIB	Coinvolgimento parametriale presente
Stadio III	Carcinoma che giunge fino a parete pelvica: all'esplorazione rettale non evidenza di spazio libero da malattia tra il tumore e la parete pelvica. Carcinoma che raggiunge il terzo inferiore della vagina. Idronefrosi o rene escluso, non dovuti ad altra causa
IIIA	Coinvolgimento del terzo inferiore della vagina
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso
Stadio IV	Carcinoma esteso oltre la piccola pelvi o che ha invaso la mucosa vescicale o rettale (provato istologicamente) (escluso l'edema bolloso)
IVA	Estensione agli organi adiacenti
IVB	Estensione agli organi a distanza

Una chiara immagine di come stadi di malattia progressivamente superiori rispecchino una sempre maggior estensione della malattia è riportata nella Figura 1.

**Figura 1 Estensione del cervicocarcinoma per stadio**



Per tutte le neoplasie ginecologiche, ad eccezione di quella della cervice uterina e della patologia del trofoblasto, la stadiazione è basata su fattori chirurgico-patologici e prevede, come primo momento diagnostico-terapeutico, l'intervento chirurgico.

Per il cervicocarcinoma, la stadiazione è sempre stata clinica, dal momento che la malattia viene diagnosticata in stadio avanzato nella maggior parte dei casi nei Paesi in via di sviluppo e che, anche negli stadi iniziali, il trattamento radiante esclusivo è equivalente a quello chirurgico nell'istotipo squamoso.

La stadiazione clinica del cervicocarcinoma si avvale della visita ginecologica (in narcosi se necessario), della biopsia della lesione (anche tramite conizzazione diagnostica), dell'eventuale *curettaggio* endocervicale, di indagini radiologiche, quali radiografia del torace o scheletrica, pielografia intravenosa, pasto baritato e dell'ausilio, quando ci siano dati clinici di sospetto, di indagini endoscopiche, quali isteroscopia, cistoscopia e rettosigmoidoscopia e, non ultimo, in casi selezionati, *mapping* vaginale mediante vaginoscopia con eventuali biopsie.

Tuttavia, la letteratura scientifica ha posto in sempre maggiore evidenza come negli stadi iniziali di malattia alcuni elementi quali il volume tumorale, la profondità di invasione stromale, il coinvolgimento linfovaskolare, l'invasione parametriale, il tipo istologico, le caratteristiche dei margini di resezione e lo stato linfonodale giocano un ruolo rilevante nel modificare la prognosi di pazienti, senza tuttavia essere inclusi nel sistema di stadiazione attuale.

L'unica eccezione alla stadiazione clinica del cervicocarcinoma è rappresentata dallo stadio IA, che necessita di una valutazione anatomo-patologica per essere definito come tale. Nel 1985, la FIGO ha suddiviso tale stadio in 2 sottoclassi, revisionate e meglio definite nel 1995 (2): lo stadio IA1 rappresenta sostanzialmente una malattia *in situ* con invasione stromale iniziale, mentre lo stadio IA2 include piccole neoplasie anche definite come "microcarcinoma", che, tuttavia, possono presentare diversi ordini di grandezza maggiori rispetto a quelle definite come stadio IA1. Secondo tali criteri, la presenza di interessamento linfovaskolare o di particolari *pattern* di invasione non modifica lo stadio di malattia.

D'altra parte, il tentativo di definire, con la miglior precisione possibile, forme iniziali di cervicocarcinoma è finalizzata in gran parte

a pianificare un trattamento conservativo di tali forme, senza inficiare i risultati di sopravvivenza.

Le questioni aperte in merito al possibile trattamento conservativo del carcinoma microinvasivo sono:

- 1) se l'estensione non  $> 7$  mm sia adeguata nel definire il cervicocarcinoma in stadio iniziale;
- 2) se la presenza di coinvolgimento linfovascolare o di altri tipi di invasione non abbia realmente una rilevanza clinica;
- 3) se lo stadio IA2 possa, così come lo stadio IA1, essere sottoposto ad un trattamento chirurgico conservativo.

Diversi studi hanno cercato di rispondere a tali quesiti; uno di questi in particolare (3), analizzando retrospettivamente 402 pazienti con cervicocarcinoma squamoso con invasione stromale  $< 3$  mm e tra 3-5 mm, trattate rispettivamente con isterectomia semplice e isterectomia radicale con linfadenectomia, ha riscontrato un interessamento linfonodale nel 2% delle pazienti allo stadio FIGO IA1 o IA2 e nel 7,4% dei casi con espansione superficiale  $> 7$ mm ed invasione stromale  $< 5$ mm, confermando dunque che tumori con estensione superiore a tale limite orizzontale, benché scarsamente infiltranti, presentano un volume tumorale tale da non poter essere accomunati prognosticamente a quelli in stadio IA1 o IA2 e vengono pertanto, a ragione, collocati ad uno stadio superiore.

Altri studi hanno analizzato la presenza di coinvolgimento degli spazi linfovascolari in casi di neoplasia cervicale con infiltrazione stromale  $< 3$  o 5mm (4), evidenziando una presenza di interessamento linfonodale nettamente superiore nei casi con coinvolgimento linfovascolare rispetto a quelli privi di tale caratteristica istologica. Diversi Autori dunque supportano l'ipotesi che il coinvolgimento linfovascolare dovrebbe essere tenuto in considerazione nella valutazione dei casi di tumore in stadio iniziale.

Altri studi hanno valutato il coinvolgimento parametricale nei tumori con infiltrazione stromale  $< 5$ mm (5,6), evidenziando un'incidenza di metastasi parametriche estremamente bassa e supportando, pertanto, la possibilità di un trattamento che non implichi la resezione dei tessuti parametrici.

Da tali risultati deriva che, sebbene la stadiazione FIGO non debba essere interpretata come una raccomandazione al tipo di trattamento della malattia, bensì debba rendere possibile un confronto tra i risultati del trattamento sulla base di dati pre-terapeutici, tuttavia pazienti

affette da cervicocarcinoma allo stadio IA1, senza coinvolgimento linfovascolare, possono essere trattate in modo conservativo (conizzazione od isterectomia semplice), in relazione all'età ed al desiderio di prole, come già da raccomandazioni della *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) (7). I casi di malattia allo stadio IA2 possono essere sottoposti a trattamenti chirurgici individualizzati e comunque con radicalità modulata, data la scarsa probabilità di coinvolgimento parametriale. L'ottima prognosi delle pazienti con cervicocarcinoma allo stadio IA1, trattate conservativamente alla stregua dei casi di neoplasia intraepiteliale (CIN), è altresì avvalorata dalla considerazione che molti casi di invasione stromale superficiale vengono verosimilmente misconosciuti, per la possibilità che le sezioni istologiche non includano aree di invasione stromale e vengono quindi trattati come neoplasie cervicali intraepiteliali.

Per le pazienti affette da neoplasia cervicale ad uno stadio > IA (IB-IIA), l'isterectomia radicale è generalmente considerata il trattamento di scelta, tuttavia, casi selezionati di cervicocarcinoma allo stadio FIGO IB possono essere trattati conservativamente. Esistono descrizioni in letteratura di casi trattati con trachelectomia radicale trans-vaginale con ottimi esiti in termini di sopravvivenza, ma tali risultati sono strettamente correlati alle dimensioni tumorali, ponendo una possibile indicazione conservativa nello specifico nei casi di lesioni < 2 cm.

Beiner et al. (8) hanno riscontrato un rischio di recidiva di solo il 2% nelle pazienti con tumore < 2 cm e linfonodi negativi, trattate con trachelectomia vaginale radicale.

In termini più ampi, le dimensioni tumorali del carcinoma della cervice uterina sono da tempo considerate un importante fattore prognostico.

Sono stati proposti diversi metodi di misurazione dell'estensione tumorale, da formule matematiche per il calcolo dell'ellisse alla moltiplicazione dei 3 diametri principali fino, in studi più recenti, al diametro laterale maggiore, che risulterebbe più significativo prognosticamente rispetto al diametro cranio-caudale (9).

La stadiazione FIGO del 1995 ha definito, nell'ambito dello stadio IB, due sottoclassi: IB1 per lesioni  $\leq 4$  cm e IB2 per lesioni di diametro > 4 cm. L'impatto prognostico di questa sotto-stadiazione è stato confermato da vari studi negli anni successivi.

Anche nei casi di tumore con diffusione extrauterina (stadio FIGO  $\geq$  II), un'accurata definizione dello stadio di malattia è importante, soprattutto al fine della fondamentale distinzione tra casi suscettibili

di trattamento chirurgico radicale (stadio FIGO < IIB) e casi ad uno stadio superiore, che non trovano indicazione chirurgica.

In tal senso, in questo gruppo di pazienti le dimensioni tumorali, definite come il maggiore diametro tumorale, sono un elemento rilevante, anche in previsione delle decisioni terapeutiche da attuare.

I dati disponibili in letteratura su tale argomento sono più scarsi e contrastanti rispetto a quelli riferiti allo stadio IB (10,11).

Tuttavia, nell'ultima revisione della stadiazione FIGO 2009 è stata creata la suddivisione dello stadio IIA, analogamente al IB, in due sottocategorie secondo un *cut-off* di 4 cm come diametro massimo della lesione (12).

Alla luce di quanto sopra riportato, risulta evidente come la modalità di determinazione del diametro tumorale sia importante, sia nei casi suscettibili di trattamento chirurgico (e particolarmente nella modulazione chirurgica), sia in quelli ove trovi indicazione un trattamento medico primario, radioterapico o radiochemioterapico. La bassa correlazione riscontrata tra la valutazione clinica e patologica delle dimensioni tumorali pone in evidenza i limiti della stima delle dimensioni della malattia tramite l'esame obiettivo ginecologico. I dati della letteratura scientifica mostrano come indagini strumentali, quali Risonanza Magnetica (RM) e Tomografia Computerizzata (TC), pur non rientrando tra le procedure diagnostiche raccomandate per la stadiazione FIGO, forniscano informazioni più precise sulle dimensioni tumorali che non la valutazione obiettiva ginecologica, anche in narcosi.

In particolare, la RM risulta superiore alla TC nella valutazione pre-terapeutica dell'estensione loco-regionale e delle dimensioni della malattia. Nello scorso decennio, diversi studi retrospettivi hanno evidenziato una buona correlazione tra le dimensioni tumorali valutate con la RM e quelle riscontrate all'esame del pezzo operatorio, con un tasso di accuratezza dell'83-93% nel definire la dimensione della lesione, con un margine di errore pari a 5 mm. Tali dati risultano in accordo con le recenti Linee Guida dell'*Image-Guided Brachithery Working Group*, che raccomandano la RM come metodo di scelta per la definizione pre-operatoria del cervicocarcinoma (13).

Risultati più recenti dello studio clinico ACRIN6651/GOG183 hanno mostrato come, anche per l'identificazione delle caratteristiche patologiche dello stadio FIGO IIB o superiore, la sensibilità e la specificità

della TC e della RM fossero rispettivamente del 42% e 82% e del 53% e 75% (14).

In quest'ultimo gruppo di pazienti, il coinvolgimento parametrico è un altro fattore prognostico rilevante. Tale caratteristica patologica, nei casi con minima invasione parametrico, trova scarsa correlazione sia con l'impiego della TC, limitato dallo scarso contrasto dei tessuti molli, sia con quello della RM, che d'altro canto presenta una minore risoluzione spaziale ed una maggior frequenza di artefatti. Per tali ragioni, TC e RM hanno raggiunto una scarsa accuratezza nella diagnosi pre-operatoria della minima invasione parametrico.

Nel caso di invasione grossolana dei tessuti limitrofi, la RM è l'indagine di scelta. Bisogna infatti ricordare che le caratteristiche d'immagine, richieste per l'identificazione di un'invasione tumorale microscopica, sono diverse da quelle necessarie ad evidenziare le dimensioni tumorali o grossolani sconfinamenti del tessuto neoplastico e che queste ultime sono strettamente correlate alla capacità di contrasto dei tessuti molli, tipica della RM.

Negli ultimi anni, si è assistito ad un impiego sempre più ampio delle indagini diagnostiche di *imaging* anche per la valutazione dell'idronefrosi o dell'interessamento di vescica e retto da parte del tessuto neoplastico, con il risultato che, nella comune pratica clinica, il ricorso ad indagini invasive, tuttavia contemplate nell'elenco delle procedure diagnostiche raccomandate dalla FIGO, quali rettoscopia e cistoscopia, oltre che urografia e pasto baritato, si è notevolmente ridotto.

Diversi studi in letteratura hanno riportato risultati incoraggianti sull'impiego di TC e RM nella valutazione dell'interessamento vescicale o rettale. Una revisione della letteratura di Bipat et al. (15) non ha riscontrato differenze significative nell'identificazione di coinvolgimento vescicale e rettale con l'impiego della RM rispetto alla TC, né in termini di sensibilità né di specificità.

Lo studio di Chung et al. (16) riporta per TC e RM un Valore Predittivo Negativo (VPN) del 100% nell'identificare un'invasione vescicale.

Un altro recente lavoro di Sharma et al. (17) ha valutato retrospettivamente 305 casi di cervicocarcinoma, tra i quali 43 (14%) presentavano un coinvolgimento vescicale alla TC e 17 (5,5%) mostravano un'invasione vescicale dimostrata alla cistoscopia, con una sensibilità, specificità, Valore Predittivo Positivo (VPP) e

Negativo (VPN) ed accuratezza, nell'ordine, del 100%, 92%, 40%, 100% e 92%.

Tali risultati, peraltro concordanti con altri lavori della letteratura scientifica, sembrerebbero indicare come TC o RM, grazie al loro elevato VPN, possano rappresentare utili strumenti diagnostici nella selezione di pazienti meritevoli di essere sottoposte ad una valutazione cistoscopia dell'invasione vescicale da parte della malattia neoplastica.

L'ultima revisione della stadiazione FIGO del carcinoma della *portio*, così come le precedenti, non contempla la valutazione dello stato linfonodale pelvico e para-aortico; tuttavia, una sempre più vasta letteratura ha dimostrato come la prognosi delle pazienti affette da cervicocarcinoma sia pesantemente influenzata dal coinvolgimento linfonodale.

La conoscenza della presenza di metastasi linfonodali riveste, inoltre, una grande importanza nella scelta del tipo di trattamento (chirurgico, radioterapico e chemioterapico), così come nella definizione del piano terapeutico radioterapico. Se il significato prognostico del coinvolgimento linfonodale, oltre che dello stadio e delle dimensioni tumorali, è ampiamente documentato in pazienti affette da cervicocarcinoma operabile, nei casi con malattia estesa e non operabile tale correlazione è stata scarsamente valutata.

Un'accurata valutazione pre-operatoria delle dimensioni tumorali e della presenza di possibili localizzazioni linfonodali è comunque importante al fine di convertire, nelle pazienti considerate operabili, il programma terapeutico dalla chirurgia ad una terapia medica (chemioradioterapia), così da poter evitare l'elevato tasso di complicanze correlate alla combinazione del trattamento radicale chirurgico con la radioterapia post-operatoria.

Negli ultimi 20 anni, l'impiego della linfangiografia ha subito un repentino rallentamento, a favore invece di metodiche di diagnostica per immagini, per quanto queste non vengano contemplate nelle Linee Guida della FIGO per la stadiazione del cervicocarcinoma.

Una recente revisione di Bipat et al. (15) ha evidenziato una sensibilità significativamente superiore nella valutazione dello stato linfonodale della RM rispetto alla TC, a fronte di una specificità sovrapponibile. L'impiego di queste due metodiche nella valutazione del coinvolgimento delle stazioni linfonodali è limitato dall'impossibilità di differenziare i linfonodi metastatici da quelli iperplastici non metastatici, sovrapponibili ai primi per forma e dimensioni, essendo questi ultimi

i parametri fondamentali utilizzati come criterio di coinvolgimento metastatico nella lettura della TC e della RM.

Altri studi hanno riscontrato che la Tomografia ad Emissione di Positroni con il 18F-Fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG-PET) rappresenta una metodica più sensibile rispetto alla TC nella identificazione delle metastasi linfonodali nel cervicocarcinoma. La PET è una tecnica di diagnostica per immagini basata su alterazioni metaboliche piuttosto che anatomiche ed è in grado di evidenziare la presenza di cellule neoplastiche caratterizzate da un incremento della glicolisi rispetto alle cellule sane. Data la capacità della PET di evidenziare metastasi in linfonodi di normali dimensioni, tale metodica si è dimostrata molto più sensibile di altre tecniche di diagnostica per immagini (TC, RM), nell'identificare le localizzazioni linfonodali nel cervicocarcinoma, con una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 91% e del 100% e con un VPP e VPN rispettivamente del 91% e dell'85%.

Un interessante studio di Narayan et al. (18) ha valutato, in pazienti con cervicocarcinoma trattate con radioterapia, la correlazione tra stadio FIGO e diversi parametri tumorali riscontrati alla RM (dimensioni tumorali, coinvolgimento del corpo uterino), oltre ad analizzare la possibile correlazione tra questi ultimi parametri ed il coinvolgimento linfonodale valutato con la PET. La presenza alla RM di coinvolgimento del corpo dell'utero è risultato essere il fattore più significativamente correlato con il sospetto clinico alla PET di un interessamento linfonodale.

Sulla base di tali risultati, il sospetto alla RM di un interessamento del corpo uterino potrebbe rappresentare un criterio selettivo dei casi meritevoli di approfondimento dello stato linfonodale, tramite l'impiego della PET.

L'ampia variabilità prognostica nell'ambito di pazienti appartenenti allo stesso stadio FIGO di malattia, in considerazione della sempre più ampia evidenza scientifica del significato prognostico delle metastasi linfonodali nel cervicocarcinoma, è stata spesso attribuita al fatto di impiegare il medesimo approccio terapeutico indipendentemente dalla presenza di metastasi linfonodali. Nonostante i numerosi sforzi rivolti alla risoluzione di questo problema attraverso l'impiego di metodiche di diagnostica per immagini, tuttavia, i risultati in termini di sensibilità e specificità non sempre erano concordanti ed incoraggianti.

Sulla base di tali presupposti si è pensato, negli ultimi anni, che l'attuazione di una stadiazione chirurgica potesse fornire informazioni più veritiere in merito allo stato linfonodale e quindi migliorare la prognosi delle pazienti con cervicocarcinoma, in particolare di quelle con malattia in stadio localmente avanzato od avanzato e quindi non suscettibili di trattamento chirurgico.

Gli obiettivi della stadiazione chirurgica possono essere:

- 1) identificazione di localizzazioni linfonodali in pazienti con cervicocarcinoma in stadio localmente avanzato, clinicamente libere da metastasi linfonodali;
- 2) identificazione di malattia endoperitoneale;
- 3) personalizzazione del piano terapeutico sulla base dei risultati anatomo-patologici;
- 4) rimozione di linfonodi macroscopicamente interessati dalla malattia;
- 5) trasposizione delle ovaie al di fuori del campo di irradiazione.

Dopo i risultati dello studio di Vidaurreta et al. (19) sulla fattibilità della stadiazione chirurgica nel cervicocarcinoma localmente avanzato, nel quale il tasso di falsi negativi nel gruppo studiato clinicamente era del 48,3%, altri Autori hanno definito una stadiazione clinica non accurata rispetto a quella chirurgica pari a circa il 25% negli stadi  $\leq$  IIA e del 65-90% negli stadi avanzati ( $\geq$  IIB).

Inizialmente, l'approccio alla stadiazione chirurgica è stato laparotomico, con l'evidenza tuttavia di un incremento della morbilità intestinale correlato al successivo trattamento radioterapico, oltre che di un ritardo nell'inizio del trattamento radiante stesso.

Con l'introduzione della linfadenectomia pelvica e lombo-aortica laparoscopica, si è potuto ovviare a tali problematiche, non essendo stato osservato un incremento della morbilità nelle pazienti sottoposte a tale procedura, a fronte di un miglioramento della prognosi.

Il miglioramento prognostico delle pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica potrebbe essere ricondotto a:

- a) effetto della personalizzazione della radioterapia a campi estesi;
- b) trattamento adiuvante appropriato, dopo conferma istologica di coinvolgimento linfonodale;
- c) *debulking* dei linfonodi, sede di malattia macroscopica.

D'altra parte, il primo studio randomizzato condotto da Lai et al. (20), che confrontava stadiazione clinica e chirurgica nel cervicocarcinoma, ha inaspettatamente evidenziato un tasso di sopravvivenza libera da malattia significativamente inferiore nel gruppo di pazienti stadiate chirurgicamente; tuttavia, il messaggio di tale studio potrebbe essere limitato dalla scarsa numerosità del campione e dalla disomogenea distribuzione degli stadi tumorali nei due gruppi di pazienti.

In conclusione, la mancata indicazione, nell'ambito della stadiazione FIGO, all'impiego di tecniche di diagnostica per immagini, oltre che ad una stadiazione chirurgica, deriva sia dalla necessità che le metodiche diagnostiche utilizzate siano disponibili universalmente sia dal bisogno di una consolidata evidenza scientifica tale da indicare chiaramente l'utilità di tali strumenti.

La finalità della classificazione in stadi della malattia è infatti quella di poter fungere da mezzo standardizzato di comunicazione tra i vari Istituti nel mondo; d'altra parte diverse voci nel mondo scientifico suggeriscono che sarebbe auspicabile, considerati i recenti risultati della ricerca, una maggiore flessibilità nelle Linee Guida della FIGO, che permettano, quando e ove possibile, l'ausilio anche di questi strumenti, peraltro sempre in evoluzione e quindi con sempre maggiori possibilità di accuratezza diagnostica.

Il Comitato Allargato della FIGO, sulla base di questi sempre più forti suggerimenti, oltre ad aver definito l'ultima revisione della stadiazione, effettiva da gennaio 2009, ha anche postulato ulteriori raccomandazioni cliniche e di ricerca:

1. il cervicocarcinoma rimane una malattia stadiate clinicamente, tuttavia viene incoraggiata la ricerca nell'ambito della stadiazione chirurgica;
2. quando disponibili, tutti i dati anatomico-patologici (come l'invasione linfovaskolare), per quanto non appartenenti al sistema di stadiazione, dovrebbero essere riportati all'Ufficio Editoriale della FIGO *Annual Report* od in altre pubblicazioni scientifiche;
3. l'impiego di tecniche diagnostiche di *imaging* è raccomandato, ma non mandatorio. Quegli Istituti che dispongano di apparecchiature radiologiche per TC o RM dovrebbero riportare ed inviare all'Ufficio Editoriale della FIGO *Annual Report* le dimensioni tumorali e l'invasione parametricale definite radiologicamente. Altre procedure diagnostiche quali visita in narcosi, cistoscopia,

rettosigmoidoscopia, pielografia sono opzionali e non più mandatorie.

Concludendo, la stadiazione del carcinoma cervicale va eseguita con l'ausilio delle più moderne metodiche di *imaging*.

Tuttavia, un' appropriata valutazione di queste pazienti anche oggi non può prescindere dalla necessaria valutazione clinica.

Tale valutazione:

- a) comprende un'accurata anamnesi ostetrico-ginecologica per interpretare il riscontro della semeiotica pelvica. Soprattutto, non considerare pregressa malattia infiammatoria pelvica o parti operativi è causa di sovrastadiazione clinica, talora per le modifiche del cellulare pelvico anche dell'*imaging*;
- b) definisce, attraverso una esplorazione vagino-rettale, l'estensione del tumore, l'interessamento vaginale e/o parametriale, lo stato del setto retto-vaginale e della plica vescico-uterina, le dimensioni del tumore;

va sempre eseguita dal più esperto Ginecologo Oncologo dell'*équipe* terapeutica e, nei casi dubbi, deve essere effettuata in anestesia generale.

## BIBLIOGRAFIA

1. de Oliviera CF, Mota F. Cervical cancer - pre-therapeutic investigations and clinical staging versus surgical staging. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6:230-1
2. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58:157-8
3. Takeshima N, Yanoh K et al. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:165-9
4. Bohm JW, Krupp PJ et al. Lymph node metastasis in microinvasive epidermoid cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48:65-7
5. Maiman MA, Fruchter RG et al. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988; 72:399-403
6. Sevin BU, Nadji M et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121-28
7. Seski JC, Murray RA et al. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: Definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol* 1977; 50:410-4

8. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4 (6):353-61
9. Trimbos JB, Lambeek AF et al. Prognostic difference of surgical treatment of exophytic versus barrel-shaped bulky cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:77-81
10. Modarress M, Maghami FQ et al. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage Ib-Iib bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:483-88
11. Suprasert P, Srisomboon J et al. Radical hysterectomy for stage IIb cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:995-1001
12. Horn LC, Fisher U et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:310-5
13. Nag S, Cardenes H et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. Report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4):1160-72
14. Htacak H, Gatsonis C et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study ACRIN 6651-GOG 183. *J Clin Oncol* 2005; 23:9329-37
15. Bipat S, Glas AS et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of the uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91:59-66
16. Chung H, Ahn HS et al. The value of cystoscopy and intravenous urography after magnetic resonance imaging or computed tomography in the staging of cervical carcinoma. *Yonsei Med J* 2001; 42 (5):527-31
17. Sharma DN, Thulkar S et al. Revisiting the role of computerised tomographic scan and cystoscopy for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:368-72
18. Narayan K, McKenzie AF et al. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:657-63
19. Vidaurreta J, Bermudez A et al. Laparoscopic staging in locally advanced cervical carcinoma: a new possible philosophy? *Gynecol Oncol* 1999; 75:366-71
20. Lai CH, Huang KG et al. Randomised trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 89:160-67

## 7.0 TERAPIA PRIMARIA

- 7a Terapia conservativa
- 7b Chirurgia
- 7c Radioterapia
- 7d Chemioterapia
- 7e Terapie integrate

### 7a Terapia conservativa

Il trattamento *standard* del carcinoma della cervice ai primi stadi è tradizionalmente costituito dall'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica negli stadi IA2-IB1 e dall'isterectomia semplice o conizzazione nello stadio IA1, con un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni dell'87-92%.

Lo *screening* cervicale ha notevolmente ridotto l'incidenza e la mortalità di questa patologia nei Paesi sviluppati. Nonostante questo, nel 2004 sono stati diagnosticati 30.570 nuovi casi in 25 Paesi Europei e circa 10.520 negli Stati Uniti. Approssimativamente, il 15% di tutti i carcinomi ed il 45% di quelli allo stadio IB1, trattati chirurgicamente, insorgono in donne di età < 40 anni. In questo gruppo di pazienti, la diagnosi avviene in età riproduttiva, pertanto si comprende come il trattamento conservativo del carcinoma cervicale rappresenti un campo di ricerca importante ed in continua evoluzione.

Sono state descritte diverse procedure conservative effettuate per via vaginale, laparotomica, laparoscopica e più recentemente anche utilizzando l'approccio robotico, che differiscono ampiamente per tecnica chirurgica, dalla conizzazione alla trachelectomia radicale. Nel 1986, Dargent fu il primo ad introdurre la trachelectomia radicale vaginale (RVT) con linfadenectomia pelvica negli stadi iniziali, i cui studi furono pubblicati nel 1994. Poiché l'approccio vaginale non era facilmente riproducibile, nel 1997 Smith pubblicò la sua esperienza con la trachelectomia radicale addominale. Le indicazioni per questo approccio si basavano sull'anatomia del paziente e comprendevano: pazienti con anatomia vaginale alterata, tumori in età pediatrica e tumori sul moncone cervicale dopo isterectomia subtotale (1). Recentemente, sono stati descritti casi di trachelectomia radicale robotica e laparoscopica (2).

Attualmente, il maggior numero di esperienze riportate in letteratura si riferisce a pazienti trattate con RVT. I criteri di selezione per questa tecnica comprendono: tumori fino allo stadio IB1 (< 2 cm), esclusione degli istotipi sfavorevoli, non evidenze di metastasi linfonodali pelviche e/o a distanza e forte desiderio di conservare la fertilità. Se la presenza di invasione degli spazi linfovaskolari debba essere considerato un criterio di esclusione, è ancora controverso.

I risultati mostrano un basso tasso di morbilità in termini di complicanze intra-operatorie (4%) e post-operatorie (12%).

Stepherd et al. (3) riportavano un tasso di complicanze peri-operatorie dell'8% comprendenti lesioni ureterali, perforazioni uterine, stenosi istmica, ritenzione urinaria ed amenorrea.

Gien et al. (1) riportavano un tasso di recidive del 4-5,3%, sia locali sia a distanza, con un tasso di mortalità del 2,5-3,2%. Non riscontravano differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza complessiva e sopravvivenza libera da malattia a 5 anni a confronto con l'isterectomia radicale.

Nella recente *review* di Rob et al. (4), il tasso di ripresa nelle pazienti con tumori < 2 cm era circa il 2% e saliva al 30% in quelle con tumori > 2 cm.

Nel 40% dei casi, le recidive si localizzavano nei parametri o nella parete pelvica, mentre nel 25-30% insorgevano nei linfonodi pelvici, para-aortici o sovraclaveari.

Una recente meta-analisi condotta su 3 studi controllati ha dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative tra trachelectomia radicale ed isterectomia radicale in termini di tassi di recidiva (1,38; 95% CI: 0,58-3,28,  $p=0,47$ ), sopravvivenza libera dalla malattia a 5 anni (1,17; 95% CI: 0,54-2,53,  $p=0,69$ ), sopravvivenza globale a 5 anni (0,86; 95% CI: 0,30-2,43,  $p=0,78$ ), mortalità post-operatoria (1,14; 95% CI: 0,42-3,11,  $p=0,80$ ), complicanze intra-operatorie (1,66; 95% CI: 0,11-25,28,  $p=0,72$ ), complicanze post-operatorie (0,52; 95% CI: 0,11-2,48,  $p=0,41$ ), trasfusione di sangue (0,29; 95% CI: 0,06-1,36,  $p=0,12$ ) e numero di linfonodi dissecati.

Tuttavia, la trachelectomia radicale presenta riduzione del sanguinamento intra-operatorio, riduzione del tempo della ripresa della minzione e della degenza ospedaliera (5).

L'analisi biologica del tumore dimostrava che il carcinoma a piccole cellule non era indicato per la chirurgia conservativa, in considerazione della prognosi spesso infausta di questo istotipo.

Solo 3 casi sono stati descritti in letteratura e sebbene tutte le pazienti avessero linfonodi negativi, 2 presentarono una recidiva a breve distanza.

L'invasione degli spazi linfovaskolari (LVSI) rappresenta un importante fattore di rischio. Un terzo delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa presentavano LVSI. Gien et al. (1) riportavano un tasso di recidive del 12% nelle donne con LVSI rispetto al 2% delle donne senza LVSI.

Nonostante questi risultati, molti Autori non considerano la LVSI una controindicazione alla chirurgia conservativa. Le pazienti dovrebbero però essere informate del rischio di ripresa in presenza di una invasione linfovaskolare massiva (4).

Considerando tutti gli studi riportati in letteratura, i fattori di rischio per recidiva comprendono: tumori > 2 cm; presenza di LVSI; margini liberi ridotti; profondità di invasione > 10 mm.

La selezione dei pazienti rappresenta quindi un fattore estremamente importante per il successo del trattamento conservativo sia in termini di risultati oncologici sia ostetrici.

I risultati pubblicati su più di 250 donne in gravidanza mostrano un tasso di gravidanza variabile dal 41% al 79% con un tasso di parto al terzo trimestre del 66%. Il tasso di parto pretermine (< 37 settimane) era di circa il 28%, ma solo il 12% era al di sotto delle 32 settimane. Nel complesso, il 40% raggiungeva il termine di gravidanza (> 37 settimane) (1).

Nelle *review* pubblicate in letteratura, la percentuale di aborto al primo trimestre era di circa il 16-20%, sovrapponibile alla popolazione generale, mentre il tasso di aborto nel secondo trimestre era due volte superiore (9,5% vs 4%). La principale causa di aborto nel secondo trimestre era rappresentata dalla rottura prematura delle membrane e dalle infezioni (4).

L'infertilità è stata riportata nel 25-30% delle pazienti che ricercavano una gravidanza. Una spiegazione per la sub-fertilità successiva a RVT può essere la stenosi cervicale, la riduzione del muco cervicale, la formazione di aderenze chirurgiche e le salpingiti subcliniche.

Il 15% delle pazienti sottoposte a RVT presentava una stenosi del canale cervicale che richiedeva un trattamento chirurgico (1).

In considerazione di tutti i dati riportati in letteratura, la RVT è sicura e comparabile alla isterectomia radicale in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza assoluta, se eseguita in pazienti selezionati.

Tuttavia, comporta sistematicamente la rimozione parziale dei parametri (5).

Ad oggi, l'utilità della resezione parametrica nei primi stadi del carcinoma cervicale è discussa. Numerosi studi dimostrano che meno dell'1% delle pazienti con un carcinoma in stadio iniziale con diametro della neoplasia < 20mm, linfonodi negativi ed istotipo favorevole presenta un coinvolgimento dei parametri.

Inoltre, nel 60% dei pazienti sottoposti a trachelectomia, il pezzo operatorio definitivo risulta negativo per residui di malattia (6).

Nella serie di Maneo et al. (7) in pazienti con tumore allo stadio IB1, il coinvolgimento parametrica microscopico era del 10%, con una variabilità dallo zero per tumori < 2 cm al 7% per quelli di 2-3 cm, fino al 16% per quelli di 3-4 cm. L'interessamento parametrica è associato all'età avanzata, a tumori di dimensioni maggiori, a LVSI, a tumori G2-G3, a profondità di infiltrazione maggiore ed a positività linfonodale.

Alla luce di questi dati, in pazienti a basso rischio di coinvolgimento parametrica sono state utilizzate tecniche chirurgiche meno radicali quali trachelectomia semplice o conizzazione associate entrambe con linfadenectomia pelvica.

Rob et al. (8) nel protocollo LAP-I descrivono un approccio conservativo con linfadenectomia pelvica ed identificazione del linfonodo sentinella seguita da conizzazione cervicale (stadio IA1 con LVSI e IA2) o trachelectomia semplice (stadio IB1 < 2 cm). In 6 donne su 40 fu eseguita un'isterectomia radicale per positività del linfonodo sentinella. Solo una recidiva centrale comparve dopo 14 mesi dalla chirurgia conservativa.

Nel successivo protocollo LAP-III-NAC venne utilizzato un trattamento con chemioterapia neoadiuvante seguita da conizzazione o trachelectomia semplice negli stadi IB1 > 2 cm. Nessuna recidiva fu osservata durante un *follow-up* medio di 12 mesi.

Un altro approccio conservativo fu pubblicato da Landoni et al. (9); 11 pazienti (8 con tumore allo stadio IB1 < 3 cm e 3 allo stadio IA2) furono sottoposte a laser-conizzazione cervicale e linfadenectomia pelvica laparoscopica. Tre cicli di chemioterapia neoadiuvante (TEP o TIP) furono somministrati alle pazienti con tumori di dimensioni comprese fra 2-3 cm. In caso di fattori prognostici negativi (LVSI + margini liberi < 3 mm e profondità di invasione > 10 mm), le pazienti furono sottoposte a chemioterapia adiuvante con schema TIP (negli istotipi squamosi) o TEP (negli istotipi adenocarcinoma).

Non si registrò alcuna recidiva ad un *follow-up* mediano di 20 mesi (range 7-29).

In una *review* italiana pubblicata da Maneo et al. (10), viene presentata una serie di 36 pazienti con tumore allo stadio IB1, trattate con conizzazione e linfadenectomia pelvica. Ad un *follow-up* medio di 66 mesi (range 6-168) fu osservata solo una recidiva linfonodale pelvica. Vengono riportate 32 gravidanze in 17 pazienti, di cui 2 pre-termine a 27 e 32 settimane di gravidanza; 5 pazienti furono sottoposte ad isterectomia dopo 3-12 anni dal trattamento conservativo. Questo studio conclude che la conizzazione con linfadenectomia può rappresentare un trattamento sicuro ed attuabile per le lesioni cervicali < 2 cm con linfonodi negativi.

Uno dei limiti riportati in letteratura per il trattamento conservativo è costituito dalla profondità dell'infiltrazione stromale e dai tumori > 2 cm. Alcuni Centri hanno cominciato ad utilizzare la chemioterapia neoadiuvante per ridurre il volume tumorale.

Maneo et al. trattarono 16 donne con tumori di dimensioni comprese tra 2-3 cm con chemioterapia neoadiuvante e successiva conizzazione con linfadenectomia pelvica. Durante il periodo di *follow-up* di 69 mesi, nessuna recidiva è stata diagnosticata; 9 donne su 16 ebbero una gravidanza. Una paziente ebbe un aborto spontaneo al primo trimestre; 1 ebbe 2 parti per via naturale a termine e 7 furono sottoposte a taglio cesareo per PPRM (*Preterm Premature Rupture of Membrane*) < 30 settimane (2 casi), pre-eclampsia con distacco di placenta, prolungamento del primo stadio (2 casi) e taglio cesareo reiterato (2 casi) (6).

Plante et al. (11) pubblicarono 3 casi di pazienti con tumore in stadio IB1 *bulky* (3-4 cm) trattati con un protocollo che comprendeva chemioterapia neoadiuvante seguita da linfadenectomia pelvica laparoscopica con identificazione del linfonodo sentinella più RVT. Nessuna recidiva fu registrata durante il periodo di *follow-up*.

Ci furono 3 gravidanze in 2 pazienti trattate.

La chemioterapia neoadiuvante nel trattamento conservativo è un concetto ancora sperimentale, che richiede ulteriori verifiche in termini di *outcome* oncologici.

Dal punto di vista di *outcome* ostetrici, la chemioterapia non sembra influire sulla capacità procreativa di queste pazienti.

La RVT è considerata la procedura *standard* per il trattamento conservativo. I risultati oncologici sono sovrapponibili per trachelectomia radicale vaginale od addominale.

Approcci meno radicali (conizzazione con linfadenectomia pelvica associata alla chemioterapia neoadiuvante) devono essere confermati ulteriormente da studi prospettici multicentrici. I dati riportati recentemente in letteratura sono molto promettenti e paragonabili a quelli della trachelectomia radicale. La chemioterapia neoadiuvante, inoltre, non sembra inficiare la capacità procreativa delle pazienti.

La fertilità potrebbe ridursi in relazione alla progressiva riduzione della lunghezza della cervice uterina, alla riduzione del muco cervicale e alla stenosi del canale cervicale. Tutte le tecniche utilizzate si pongono l'obiettivo di conservare almeno 1 centimetro di stroma cervicale.

Al *MD Anderson Cancer Center* è in corso uno studio di coorte prospettico multicentrico (NCT01048853) per il trattamento conservativo delle pazienti con tumore in stadio FIGO IA2-IB1 con caratteristiche favorevoli (tumori < 2 cm, senza LVSI, istotipo squamoso o adenocarcinoma). L'*end-point* primario è quello di valutare il tasso di recidiva a 2 anni.

Fino a quando non sarà disponibile un numero di dati consistenti, è bene comunque porre attenzione sia alla selezione sia al *counselling* delle pazienti che possono beneficiare di un trattamento conservativo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gien L, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncology* 2010; 117:350-7
2. Nick AM, Frumovitz MM et al. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: open vs. robotic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2012 Feb; 124(2):276-80
3. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clinical Oncology* 2008; 20:395-400
4. Rob L, Skapa P et al. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:197-200
5. Xu L, Sun FQ et al. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 Nov; 90(11):1200-9
6. Schmeler KM, Frumovitz M et al. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncology* 2011; 120:321-5

7. Maneo A, Chiari S et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncology* 2008; *111*:438-43
8. Rob L, Pluta M et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncology* 2008; *111*:S116-20
9. Landoni F, Parma G et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncology* 2008; *111*:438-43
10. Maneo A, Sideri M et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncology* 2011 Sep 8 (Epub ahead of print)
11. Plante M, Lau S et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by simple trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncology* 2006; *101*:367-70

## 7b Chirurgia

L'isterectomia radicale rappresenta una delle strategie primarie nel trattamento delle neoplasie della cervice uterina. L'obiettivo della chirurgia è di rimuovere il sito primario della neoplasia e le possibili vie di diffusione loco-regionali.

Questo intervento è caratterizzato da un alto tasso di guarigione, ma anche da uno specifico profilo di complicanze, che riguardano prevalentemente il distretto uretero-vescicale e l'innervazione viscerale degli organi pelvici. Con l'intento di ridurre il rischio di queste specifiche complicanze, nell'ultimo decennio, l'attenzione dei Ginecologi Oncologi si è concentrata sulla rivisitazione della tecnica chirurgica dell'isterectomia radicale, nel tentativo di individuare la possibilità di modularne la radicalità e di preservare le principali vie nervose viscerali (1,2). L'elemento di sintesi di questi sforzi anatomo-chirurgici è rappresentato dalla nuova classificazione dell'isterectomia radicale di Querleu e Morrow (3), pubblicata nel 2008 e recentemente ridefinita in modo più preciso dal punto di vista dell'anatomia chirurgica (4), che modifica sostanzialmente quella precedentemente codificata da Piver e Rutledge.

### ***Chirurgia negli stadi iniziali (IA1-IB1)***

Negli stadi iniziali, l'isterectomia radicale rappresenta una delle metodiche di trattamento di prima scelta, insieme alla radiochemioterapia (5).

Nelle pazienti con tumori in stadio IA1, l'isterectomia radicale di tipo A rappresenta il trattamento di scelta. Questo intervento consiste in un'isterectomia extrafasciale con sezione del tessuto paracervicale medialmente all'uretere. La colpectomia è < 10 mm.

Per lo stadio IA2, l'isterectomia radicale tipo B rappresenta il trattamento di elezione. Questo prevede l'isolamento degli ureteri e la resezione parziale dei legamenti utero-sacrali e vescico-uterini. L'asportazione del tessuto paracervicale avviene a livello del decorso dell'uretere, con completo risparmio delle fibre nervose viscerali destinate all'innervazione della vescica. La colpectomia deve essere eseguita ad almeno 10 mm dal tessuto interessato dal tumore o dalla cervice. L'isterectomia radicale di tipo B si distingue in B1 e B2. La differenza tra i due tipi consiste nell'asportazione del tessuto para-cervicale ventrale, che si trova tra l'uretere ed il nervo otturatorio.

Il tipo B2, in cui si esegue l'asportazione del tessuto paracervicale, è indicato nelle pazienti in cui si identificano emboli neoplastici all'interno degli spazi linfoghiandolari.

Nelle pazienti con neoplasia della cervice uterina in stadio IB1, è possibile sottodividere due classi a seconda che il diametro massimo della neoplasia sia  $> 0 < 2$  cm.

Nelle pazienti con volume tumorale  $< 2$  cm, il tipo di isterectomia consigliato (tipo B) è assimilabile alle pazienti con tumore allo stadio IA2. Nelle pazienti con volume tumorale  $> 2$  cm, anche se non vi sono dati con livello di evidenza elevato, la tendenza è di effettuare l'isterectomia radicale di tipo C1.

Questo tipo di intervento è caratterizzato dalla resezione del tessuto paracervicale dalla sua origine laterale, rappresentata dall'emergenza dell'arteria uterina dall'arteria ombelicale oblitterata, con risparmio del plesso ipogastrico inferiore e dei nervi viscerali responsabili dell'innervazione viscerale di retto e vescica.

### ***Chirurgia negli stadi localmente avanzati (IB2-III A)***

L'isterectomia radicale negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina costituisce uno degli elementi di un approccio multidisciplinare. Per queste pazienti, le opzioni terapeutiche sono rappresentate dal trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo e dai trattamenti neoadiuvanti seguiti dall'isterectomia radicale (6).

Sulla base dei dati della letteratura, le due opzioni risultano sostanzialmente sovrapponibili in termini di sopravvivenza (7), anche se la radio-chemioterapia concomitante deve essere considerata, allo stato dell'arte, il trattamento standard.

Nelle pazienti sottoposte a trattamento neoadiuvante, la chirurgia ha l'obiettivo di asportare i foci chemio/radioresistenti e consente di ottenere un elemento fondamentale per determinare la prognosi, rappresentato dalla risposta patologica.

In queste pazienti, l'isterectomia radicale raccomandata è il tipo C. Questo intervento prevede il completo isolamento degli ureteri e la resezione totale dei legamenti utero-sacrali e vescico-uterini. La colpectomia deve essere compresa tra 15-20 mm di vagina macroscopicamente sana dal tumore o dalla cervice. La colpectomia deve inoltre includere un'adeguata resezione del paracolpo.

Si distinguono 2 sottoclassi: il tipo C1 ed il tipo C2. Nell'isterectomia radicale tipo C1 (*nerve sparing*), l'uretere è del tutto isolato dal

parametrio laterale e solo parzialmente dal parametrio anteriore (1-2 cm).

La parte craniale del parametrio laterale viene asportata, mentre la parte caudale, contenente i nervi splanchnici, è preservata.

Nel tipo C2 (*no nerve sparing*), l'uretere è completamente isolato dal parametrio laterale e dal parametrio anteriore. Dopo aver sviluppato lo spazio para-vescicale e para-rettale, i due vengono unificati sacrificando i nervi del plesso ipogastrico nella parte caudale.

La scelta di eseguire un intervento rispetto ad un altro dovrà essere effettuata in relazione al tipo di risposta al trattamento neoadiuvante e alla diffusione di malattia osservata intra-operatoriamente.

L'isterectomia radicale, oggi meno frequente che in passato, è un intervento tecnicamente complesso, che necessita di un'adeguata esperienza (8).

### ***Chirurgia negli stadi avanzati (IIIB-IV)***

Nelle pazienti con neoplasia della cervice uterina in stadio avanzato, l'isterectomia radicale rappresenta, come nelle pazienti con neoplasia negli stadi localmente avanzati, un'opzione terapeutica, da considerarsi allo stato dell'arte ancora sperimentale, nell'ambito dei trattamenti integrati (7).

In letteratura sono riportate casistiche monocentriche, nelle quali i risultati di sopravvivenza delle pazienti sottoposte a trattamento neoadiuvante seguito da chirurgia risultavano sovrapponibili a quelli riportati per le stesse pazienti trattate con radiochemioterapia esclusiva. In queste casistiche, tutte le pazienti venivano sottoposte ad un'isterectomia radicale di tipo III-IV secondo Piver. Nelle prime esperienze riportate in letteratura, la morbilità associata all'isterectomia radicale dopo radio-chemioterapia era francamente inaccettabile, mentre negli ultimi anni, aggiustando il *timing* (entro 30 gg) e la dose erogata di RT (45-50Gy), la morbilità si è ridotta significativamente. Adottando la nuova classificazione di Querleu e Morrow, è necessario sottolineare la difficoltà di eseguire in queste pazienti una modulazione della radicalità chirurgica e, quindi, l'opportunità di eseguire in tutte un'isterectomia radicale almeno di tipo C.

### ***Annessiectomia***

Nel carcinoma della cervice uterina, l'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in post-menopausa

e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con tumore in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere necessaria.

Da studi riportati in letteratura si è visto che, in donne di età  $\leq 45$  anni con diagnosi di carcinoma squamoso della cervice uterina in stadio precoce (FIGO IA2-IB-IIA), con ovaie macroscopicamente esenti da patologia, la preservazione delle ovaie può essere effettuata in sicurezza, permettendo così di conservare in donne giovani la funzionalità ovarica (9).

Rimane invece indicata nei casi di adenocarcinoma, in cui, da un'analisi su 3.471 pazienti sottoposte ad isterectomia radicale, si è osservata una incidenza di metastasi da 4 a 10 volte superiore rispetto al carcinoma squamoso (10).

### ***Linfoadenectomia***

La linfoadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie della cervice uterina allo stadio IA1 con invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi.

Studi anatomico-patologici dimostrano che i linfonodi iliaci esterni ed otturatori superficiali ("linfocentro pelvico") sono le prime vie di diffusione linfonodale delle neoplasie della cervice uterina (11).

E' stato dimostrato come lo stato patologico dei linfonodi del linfocentro pelvico sia predittivo dello *status* dei linfonodi iliaci comuni e lombo-aortici, nonché di quello del parametrio (12). La valutazione intra-operatoria con eventuale esame istologico estemporaneo del linfocentro pelvico è in grado quindi di indicare se ampliare o meno l'estensione della linfoadenectomia alla regione lombo-aortica (13), anche se non vi è consenso unanime riguardo a tale tappa chirurgica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ditto A, Martinelli F et al. Class III nerve-sparing radical hysterectomy versus standard class III radical hysterectomy: an observational study. *Ann Surg Oncol* 2011 Nov; 18(12):3469-78. *Epub* 2011 May 10
2. Landoni F, Maneo A et al. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80(1):3-12
3. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008 Mar; 9(3):297-303
4. Cibula D, Abu-Rustum NR et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for

- parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011 Aug; 122(2):264-8. Epub 2011 May 17
5. Landoni F, Maneo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997 Aug 23; 350(9077):535-40
  6. Ferrandina G, Legge F et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. *Gynecol Oncol* 2007 Oct; 107(1 Suppl 1):S127-32. Epub 2007 Aug 28
  7. Fanfani F, Fagotti A et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by radical hysterectomy in FIGO Stage IIIB cervical cancer: feasibility, complications, and clinical outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Aug; 19(6):1119-24
  8. Trimbos JB, Hellebrekers BW et al. The long learning curve of gynaecological cancer surgery: an argument for centralisation. *BJOG* 2000 Jan; 107(1):19-23
  9. Landoni F, Zanagnolo V et al; Cooperative Task Force. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer* 2007 May-Jun; 17(3):623-8. Epub 2007 Feb 16
  10. Shimada M, Kigawa J et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006 May; 101(2):234-7. Epub 2005 Nov 21
  11. Ercoli A, Delmas V et al. The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: anatomy and surgical implications. *Eur J Surg Oncol* 2010 Mar; 36(3):298-303. Epub 2009 Jul 22
  12. Scambia G, Ferrandina G et al. Is there a place for a less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 2001 Nov; 83(2):319-24
  13. Fanfani F, Ludovisi M et al. Frozen section examination of pelvic lymph nodes in endometrial and cervical cancer: accuracy in patients submitted to neoadjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 2004 Sep; 94(3):779-84

## 7c Radioterapia

### Metodiche e Tecniche

#### **Radioterapia a fasci esterni**

I volumi bersaglio della neoplasia devono essere delineati su sezioni TC o RM acquisite nella posizione di trattamento, impiegando idonei mezzi per garantire un'adeguata ripetibilità del trattamento.

Sono disponibili Linee Guida condivise sulla modalità di definizione dei volumi di interesse per radioterapia esterna (1).

Queste immagini devono poi essere elaborate con sistemi di pianificazione tridimensionali, in grado di fornire una valutazione precisa sulla distribuzione di dose ai volumi di interesse (bersaglio ed organi critici).

Per poter erogare dosi elevate al bersaglio, limitando quelle agli organi critici, in particolare intestino tenue, retto e vescica, bisogna ricorrere a tecniche particolari come la radioterapia conformazionale 3D o, preferibilmente, alla radioterapia ad intensità modulata (IMRT) ed alla radioterapia modulata per archi (VMAT).

Usufruento di acceleratori lineari di recente progettazione, dotati di collimatori multi-lamellari e di *software* dedicati, è possibile effettuare trattamenti di questo tipo, conformando la dose al volume bersaglio con sensibile contenimento della tossicità.

Metodiche molto evolute come IMRT e VMAT comportano la necessità di accurate verifiche della corrispondenza tra le immagini acquisite in fase di simulazione e quelle rilevate prima o durante il trattamento; questo si attua mediante la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), tramite il posizionamento di reperi fiduciali rilevabili su *flat panel* o mediante *cone beam TC*.

Le apparecchiature dedicate esclusivamente alla radioterapia guidata dalle immagini, come *Thomotherapy* e *Cyberknife*, non comportano significativi vantaggi in ambito ginecologico rispetto alle metodiche evolute sopra citate, praticate mediante acceleratori tradizionali.

Il trattamento viene somministrato con frazioni giornaliere, con dose singola dell'ordine di 1,8-2 Gy.

#### **Brachiterapia**

La brachiterapia è un elemento cardine nel trattamento esclusivo delle neoplasie cervicali; prevalentemente, viene utilizza come brachiterapia

endocavitaria o, in misura minore, come interstiziale.

Il trattamento può essere effettuato con diverse modalità.

La tecnica a bassa intensità di dose o LDR (0,5-1 Gy all'ora) comporta un trattamento continuativo della durata di alcuni giorni, con paziente ospedalizzata. Durata e caratteristiche simili si trovano nella brachiterapia a dose pulsata o PDR, dove la dose non è però somministrata in continuità, ma con pulsate di breve durata, ripetute nel tempo. Attualmente, la metodica più utilizzata è quella ad alta intensità di dose o HDR, con la quale si erogano dosi molto elevate, dell'ordine di 1 Gy al minuto, in breve tempo. Il trattamento è di regola ambulatoriale, con poche frazioni (in genere con dosi comprese tra 5 e 7 Gy) e permette un'ottimizzazione della dose rispetto al volume da irradiare; l'alto dosaggio delle singole frazioni potrebbe comportare un vantaggio da un punto di vista radiobiologico.

Per tutte le metodiche, la gestione delle sorgenti radioattive avviene attraverso proiettori *remote loading*.

Il vantaggio della brachiterapia rispetto alla radioterapia transcutanea è rappresentato dall'alto gradiente di dose sia all'interno del bersaglio, dove si raggiungono dosi molto elevate, sia nei tessuti limitrofi, dove la dose diminuisce rapidamente. Queste caratteristiche consentono di trattare adeguatamente la neoplasia con buon risparmio degli organi critici.

La pianificazione della brachiterapia deve essere basata su immagini TC o RM, con contornamento dei volumi di interesse, e definizione della dose da erogare al bersaglio e agli organi critici.

Il piano di trattamento, elaborato con *software* 3D, consente l'analisi degli istogrammi dose-volume e la conseguente ottimizzazione delle dosi. Questa procedura va ripetuta per ogni frazione di brachiterapia, consentendo quindi un trattamento "adattivo".

Sono disponibili Linee Guida aggiornate sulle modalità di esecuzione della brachiterapia guidata dalle immagini (2,3).

### **Radioterapia esclusiva**

#### ***Neoplasie localizzate (Stadio FIGO IB1 - IIA1)***

Le neoplasie della cervice in fase localizzata possono essere adeguatamente trattate con chirurgia radicale così come con radioterapia esclusiva.

Uno studio clinico controllato pubblicato nel 1997 (4), e recentemente

aggiornato a 20 anni dalla sua chiusura, conferma che i risultati in termini di controllo locale, sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e tossicità non sono significativamente diversi per le due metodiche.

Di regola, le pazienti dovrebbero essere trattate con una sola modalità terapeutica, evitando di associare programmaticamente chirurgia e radioterapia, per ridurre il rischio di aumentare la tossicità.

La scelta del trattamento dipende da ragioni cliniche (età e condizioni generali della paziente, stato menopausale, obesità), oncologiche (istologia, rischio di localizzazioni linfonodali), esperienza e filosofia delle singole Istituzioni.

Tendenzialmente, le pazienti che non presentano rischi anestesiológicos, in età pre-menopausale, a basso rischio di terapia adiuvante, vengono sottoposte ad una terapia chirurgica di prima istanza, mentre negli altri casi dovrebbe essere preferibile la radioterapia.

Il trattamento radiante, per essere adeguato, deve comprendere la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia endocavitaria cervico-vaginale.

Durante la fase di radioterapia transcutanea, il volume bersaglio comprende la neoplasia primitiva (cervice, parametri, III superiore della vagina, corpo uterino) e le stazioni linfonodali tributarie (linfonodi otturatori, presacrali, iliaci interni, esterni e comuni).

La dose totale di radioterapia transcutanea non dovrebbe superare 45 Gy somministrati in frazioni giornaliere di 1,8-2 Gy, quindi in circa 5 settimane.

Al termine di questa fase o parzialmente embricata con questa viene somministrata la brachiterapia endocavitaria: questo perché con la radioterapia transcutanea il volume neoplastico si riduce e l'anatomia cervico-vaginale migliora, rendendo più efficace ed agevole la brachiterapia.

Con la brachiterapia LDR, si effettuano 1 o 2 sedute e si raggiungono dosi complessive (RT esterna più brachiterapia) dell'ordine di 80 Gy.

Con la tecnica HDR, il numero di frazioni è maggiore (in genere, da 3 a 6 frazioni da 7-5 Gy) con frequenza bi- trisettimanale; la dose equivalente deve essere sempre dell'ordine di 80 Gy.

È importante che il tempo totale del trattamento sia il più breve possibile (non superiore alle 7-8 settimane): è stato calcolato che, a parità di dose, il prolungamento del tempo di trattamento comporti una riduzione della probabilità di controllo locale e sopravvivenza di circa lo 0,5-1% per ogni giorno oltre le 8 settimane.

Se il trattamento viene effettuato con metodiche allo stato dell'arte (pianificazione 3D sia per la RT transcutanea sia per la brachiterapia, dosi e tempi adeguati), le probabilità di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia superano il 90%, con tossicità tardiva significativa inferiore al 3-4%.

### ***Neoplasie localmente avanzate (Stadio FIGO $\geq$ IB2)***

Per le neoplasie in questi stadi, la radioterapia (sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia) rappresenta il trattamento di scelta (5); a questa, va associata una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino; lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/m<sup>2</sup> di Cisplatino per tutta la durata della radioterapia. I vantaggi dell'associazione radiochemioterapica rispetto alla sola radioterapia sono stati evidenziati da numerosi studi clinici e dalle successive meta-analisi (6).

Le dosi complessive devono essere elevate, dell'ordine di 85-90 Gy, di cui circa 45-50 di radioterapia transcutanea.

In presenza di interessamento dei parametri o di metastasi linfonodali pelviche è indicato somministrare una sovradosi di radioterapia a fasci esterni alla pelvi laterale, fino a raggiungere dosi di circa 60 Gy. Se sono presenti metastasi linfonodali iliache comuni o lombo-aortiche, è indicato irradiare anche queste ultime con dosi di almeno 45 Gy e sovradosi sulle metastasi macroscopiche fino a dosi dell'ordine di 60 Gy, compatibilmente con la tolleranza di organi critici quali i reni, il midollo spinale e l'intestino tenue.

In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (stadio IIIA), è opportuno comprendere nel campo di irradiazione i linfonodi inguinali.

Nelle pazienti con tumori in stadio IIIB, in presenza di idroureteronefrosi per coinvolgimento dell'uretere deve essere posta la massima attenzione al recupero della funzione renale, mediante il posizionamento di *stent* endoureterali od il confezionamento di nefrostomia; questo anche per consentire la chemioterapia concomitante con farmaci nefrotossici come il Cisplatino.

In casi ad alto rischio di metastatizzazione a distanza (plurimi linfonodi pelvici o localizzazioni lombo-aortiche), l'aggiunta di chemioterapia adiuvante alla radiochemioterapia, compatibilmente con la tossicità ad essa correlata, sembra migliorare la prognosi.

L'utilizzo della radiochemioterapia concomitante ha consentito di migliorare significativamente la prognosi di queste pazienti, con

controllo locale della malattia in circa il 70-80% dei casi e sopravvivenza globale attorno al 50-70% a 5 anni.

Ci sono evidenze che la radioterapia somministrata in Centri di riferimento rispetti maggiormente i parametri di buona qualità, con impatto significativo sui risultati (7).

Per le dosi più elevate ed i campi più estesi, il rischio di tossicità è maggiore: in particolare, quella ematologica precoce può raggiungere livelli > 50%, ma utilizzando risorse tecnologiche adeguate, in Centri con casistica sufficiente, gli effetti collaterali cronici che influenzano la qualità di vita della paziente non superano il 4-6% (8).

L'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia è piuttosto controverso e sembra si dimostri efficace solo se la chemioterapia è somministrata in tempi brevi e con alta intensità di dose (9).

### ***Radioterapia adiuvante***

L'impiego della radioterapia adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di rischio evidenziati dall'esame istologico del pezzo operatorio.

Le indicazioni per una brachiterapia esclusiva sono limitate ai casi di dubbia o mancata radicalità a livello del margine di sezione vaginale, in assenza di altri fattori di rischio; la dose è di circa 50 Gy.

Il trattamento prevede una radioterapia esterna sulla pelvi, estesa alle stazioni lombo-aortiche in caso di adenopatie in questa sede od a livello iliaco comune.

Si riconoscono fattori di rischio minori quali diametro o volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovaskolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale, in presenza di almeno 2 dei suddetti fattori di rischio, 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%.

In presenza invece di fattori di rischio maggiori, margini interessati o minimi, stadio patologico  $\geq$  T2b o linfonodi positivi, alla stessa radioterapia va associata una chemioterapia concomitante, generalmente con Cisplatino settimanale.

Se ai fattori di rischio elencati si associa un quadro di mancata o dubbia radicalità a livello del margine vaginale, può essere associata una fase di brachiterapia (con dosi dell'ordine di 10 Gy). Le percentuali di sopravvivenza si attestano attorno al 70-80% (10).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lim K, Small W et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 79:348-55
2. Nag S, Cardenes H et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1160-72
3. Pötter R, Haie-Meder C et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78:67-77
4. Landoni F, Maneo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-40
5. Lanciano R, Thomas G et al. Over 20 years of progress in radiation oncology: Cervical cancer. *Seminars Radiat Oncol* 1997; 7:121-6
6. 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
7. Eifel P, Moughan J et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1144-53
8. Kirwana JM, Symonds P et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68:217-26
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003 Nov; 39(17):2470-86
10. Rogers L, Siu SSN et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4):CD007583

## 7d Chemioterapia

Nell'ultima decade, la chemioterapia sta assumendo un ruolo sempre più di primo piano nel trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice uterina sia con finalità neoadiuvante, sia come radio-sensibilizzante in associazione al trattamento radiante.

Se nel trattamento della malattia localmente avanzata la chemioterapia assume, quindi, un ruolo importante e complementare alla chirurgia ed alla radioterapia, il trattamento chemioterapico a base di platino continua ad avere un intento palliativo, in caso di malattia metastatica. Il trattamento delle pazienti con malattia allo stadio IB2 e localmente avanzata (stadio IIA-IVA) è multidisciplinare e quale sia la strategia migliore è ancora da stabilire.

Il trattamento neoadiuvante (NACT), seguito da isterectomia radicale e linfadenectomia, sembra essere una possibile opzione in alternativa alla radiochemioterapia concomitante, che attualmente rimane lo *standard* raccomandato per la malattia localmente avanzata (LACC).

### *Trattamento del carcinoma localmente avanzato*

La chemioterapia svolge un ruolo all'interno delle seguenti strategie terapeutiche:

1. chemioterapia concomitante alla radioterapia;
2. chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia ed eventualmente radiochemioterapia;
3. chirurgia (isterectomia radicale e linfadenectomia), seguita da radiochemioterapia (solo in casi selezionati).

### *Chemioterapia come radio-sensibilizzante (trattamento radiochemioterapico concomitante)*

Dal 1999, la chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia rappresenta il trattamento *standard* per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (NCI, *Clinical Announcement*).

Questa modalità di trattamento 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/m<sup>2</sup>/settimana, da iniziare con l'avvio della radioterapia e da prolungare per tutto il periodo del trattamento radiante (6 settimane). Nel corso dei 12 anni successivi al *Clinical Announcement* del NCI, non è emersa alcuna novità significativa.

Una recente meta-analisi della *Cochrane* (2010) (1), che ha considerato 18 studi, ha confermato, ancora una volta, che il trattamento migliore per i casi di LACC è rappresentato dal trattamento radiochemioterapico concomitante, utile non solo nel controllo locale della malattia, ma anche di quella a distanza.

In base alle evidenze degli studi analizzati dalla meta-analisi, questa combinazione permette di ottenere un miglioramento del 6% della sopravvivenza a 5 anni (HR=0,81  $p<0,001$ ) ed un miglioramento dell'8% per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS).

La meta-analisi ha inoltre dimostrato che il beneficio dato dalla chemioterapia non è limitato dall'utilizzo di regimi con platino, ma è valido anche per quelli contenenti altri chemioterapici.

Altra informazione importante, derivata dalla meta-analisi, riguarda l'utilizzo di un trattamento sistemico adiuvante al termine del trattamento chemioradioterapico.

Nei 2 studi che hanno utilizzato questa strategia, il beneficio ottenuto è stato ancora maggiore.

Lo studio di Gonzalez et al. (2) pubblicato nel 2011 ha confrontato, in due bracci di trattamento, Cisplatino verso Cisplatino associato a Gemcitabina seguiti da ulteriori 2 cicli di Gemcitabina e Cisplatino in 515 pazienti con malattia avanzata (IIB-IVA), confermando che la combinazione seguita da 2 cicli della stessa chemioterapia sistemica è più efficace della monochemioterapia. Il PFS a 3 anni è stato del 74% nel braccio della combinazione e del 65% nel braccio Cisplatino ( $p=0,029$ ). Anche la sopravvivenza globale ed il tempo alla progressione sono risultati migliori nel braccio della combinazione. Tuttavia, come atteso, le pazienti sottoposte alla doppietta di farmaci hanno sviluppato un profilo di tossicità maggiore, con 2 eventi "morte", che hanno reso questo regime difficile da accettare.

In uno studio randomizzato condotto su 140 pazienti con malattia allo stadio IB2-IVA, è stata valutata, poi, la possibilità di ridurre la dose di Cisplatino somministrata in associazione alla radioterapia.

Ryu et al. (3) hanno confrontato la somministrazione di Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> settimanale verso la somministrazione di Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane. In questo studio, non ci sono state differenze significative in termini di *compliance*. La neutropenia G3-4 è stata più frequente nel gruppo delle pazienti che ha ricevuto il Cisplatino settimanalmente (39,2% vs 22,6%); la sopravvivenza è risultata migliore nel braccio trisettimanale (a 5 anni 88,7% vs 66,5%, HR: 0,375, 95% CI: 0,154-0,914;  $p=0,03$ ).

In un'analisi retrospettiva dei fattori prognostici, su 118 pazienti con malattia localmente avanzata (stadio IB2-IVA) trattate con radiochemioterapia concomitante (Cisplatino *schedula* settimanale  $40 \text{ mg/m}^2$ ), solo il 72% ha concluso i 6 cicli di chemioterapia.

Dall'analisi multivariata, è emerso che un numero di cicli  $< 6$  è predittivo di peggiore PFS e OS. Altri fattori peggiorativi sono risultati essere lo stadio avanzato, un lungo tempo per concludere il trattamento radioterapico programmato e la mancata esecuzione della brachiterapia (4).

Altri studi invece hanno valutato la possibilità di aggiungere al Cisplatino altri chemioterapici, come ad esempio il Paclitaxel.

In uno studio clinico di fase I *dose finding* di Paclitaxel con dosi fisse di Cisplatino ( $30 \text{ mg/m}^2$ ), la *Maximum Tolerated Dose* (MTD) del Paclitaxel è stata raggiunta alla dose di  $50 \text{ mg/m}^2$ , con diarrea, come dose-limitante. La risposta ottenuta è stata del 92,3% (5).

#### *Chemioterapia neoadiuvante (NACT)*

La NACT nel trattamento della malattia localmente avanzata deve essere considerata come un metodo di “*debulking* chimico”, prima del trattamento locale definitivo.

L'intento della NACT è quello, infatti, di ridurre il volume della neoplasia, di eliminare foci di micrometastasi e di rendere, quindi, possibile una chirurgia inizialmente considerata non fattibile.

Da una *review* di 5 studi, che ha valutato questo approccio in 872 pazienti con malattia  $> \text{IB}$ , è emerso che la sopravvivenza in questo gruppo di pazienti è migliore se confrontata con quella delle pazienti che avevano ricevuto solo radioterapia.

Nel 2002, uno studio italiano ha confrontato la NACT seguita da chirurgia verso radioterapia nelle pazienti con LACC (stadio IB2-IIB) ed ha mostrato un miglioramento non solo in termini di PFS, ma anche di OS nel braccio NACT seguita da chirurgia. L'obiezione più significativa a tale strategia terapeutica è che, qualora dopo il trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia fosse ancora presente un coinvolgimento linfonodale o parametriale o ancora l'intervento non risultasse radicale, sarebbe necessario sottoporre queste pazienti alla radioterapia. Queste pazienti quindi riceverebbero 3 trattamenti, con il rischio di sviluppare una maggior tossicità. Le metastasi linfonodali sono, pertanto, un elemento fondamentale per definire la prognosi di queste pazienti.

Zanetta ha dimostrato che se dopo la NACT persistono metastasi linfonodali, la sopravvivenza diminuisce dal 66% al 27%.

Dallo studio randomizzato sulla NACT SNAP1 (6) è emerso che l'aggiunta del Paclitaxel alla combinazione Cisplatino-Ifosfamide, nel trattamento neoadiuvante dei casi LACC, si è dimostrata più efficace rispetto alla doppietta Cisplatino-Ifosfamide, che è risultata però avere un migliore profilo di tossicità.

Lo studio SNAP2 (7) ha sottolineato l'importanza dell'Ifosfamide nel trattamento dei casi LACC: 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 maggiore tossicità ematologica.

Sebbene il Cisplatino e l'Ifosfamide siano da tempo considerati i chemioterapici più attivi, diversi studi hanno cercato nuove combinazioni efficaci ed associate ad un migliore profilo di tossicità.

Tra le associazioni proposte, la Vinorelbina associata al Cisplatino sembra essere promettente.

La combinazione Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> gg 1-3 seguita da Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> gg 1 ogni 21 giorni per 3 cicli seguita da chirurgia (radicale con linfadenectomia) ha permesso di ottenere un tasso di risposte complessive del 89,5% (*Complete Response* = 15,8%; *Partial Response* = 73,3%) e la tossicità ematologica è stato l'evento avverso più frequente (8). Il *timing* e la dose intensità della chemioterapia a base di platino sembrano giocare un ruolo importante. La strategia *dose dense* (breve durata-alta intensità) sembra dare i risultati migliori. Questo risultato è stato confermato da uno studio randomizzato che ha incluso 142 pazienti dal 1999 al 2004. La valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico ha permesso di individuare le pazienti non responsive così da evitare di proseguire un trattamento chemioterapico inefficace.

Nel 2011, uno studio clinico retrospettivo osservazionale ha confrontato le 3 modalità di trattamento finora prese in considerazione. Questo studio, condotto in pazienti con malattia avanzata (stadio IB2-IIB), aveva come obiettivo il confronto della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia con la sola chirurgia e con il trattamento radio-chemioterapico concomitante.

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia ha mostrato migliore DFS e OS, nelle pazienti con malattia localmente avanzata (IB2-IIB), se confrontate con la sola chirurgia (DFS: HR 1,870, p=0,0031; OS: HR 1,813, p=0,0175) e, soprattutto, se il confronto

veniva fatto con il trattamento radiochemioterapico concomitante (DFS: HR 3,535,  $p=0,0001$ ; OS: HR 3,157,  $p<0,0001$ ).

Nel gruppo NACT, la chemioterapia con Paclitaxel e Cisplatino ha determinato un vantaggio sia in termini di DFS sia in termini di OS, rispetto al PVB (Cisplatino, Vincristina e Bleomicina) (9).

Attualmente, è in corso uno studio randomizzato proposto dall'EORTC che potrà rispondere all'annosa questione su quale sia il trattamento ottimale (radiochemioterapia verso NACT seguita da chirurgia) per le pazienti con LACC (IB2-IIB)-EORTC n.55994.

E' opportuno a riguardo ribadire quanto detto per la chirurgia radicale ed in particolare che la chemioterapia neoadiuvante va eseguita in Centri di Riferimento.

### ***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% ed una sopravvivenza mediana di 7 mesi. La *schedula* di trattamento è di 50-100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane. A partire dal 1980, il Cisplatino alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup> è diventato il trattamento *standard*.

Alcuni studi clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato che non c'è un reale beneficio in PFS ed OS, ma solo in termini di risposte, qualora venga incrementata la dose *standard* di Cisplatino in monochemioterapia (50 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) a 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane.

Il Carboplatino può essere considerato una valida opzione nel trattamento di gruppi selezionati di pazienti con malattia metastatica, grazie al suo migliore profilo di tossicità (emesi, nefrotossicità, neurotossicità); tuttavia, non ci sono studi clinici randomizzati che lo abbiano dimostrato.

Alcuni studi hanno poi valutato l'efficacia della somministrazione del Cisplatino con altri farmaci quali l'Ifosfamide, il Paclitaxel, l'Irinotecan, la Doxorubicina pegilata o la Vinorelbina ed il Topotecan. Questi studi hanno evidenziato un'efficacia in termini di risposte, che però non correlava con un miglioramento della sopravvivenza globale. Lo studio GOG (*Gynecologic Oncology Group*) 169 (10) ha evidenziato che l'associazione Cisplatino e Paclitaxel nel trattamento della malattia metastatica/recidiva ha permesso di ottenere un miglioramento in termini di PFS, se confrontato con il solo Cisplatino (4,8 vs 2,8 mesi) e risposte (36% vs 19%), a fronte però di una maggiore tossicità

e dell'assenza di un vantaggio in termini di OS. La combinazione Cisplatino e Topotecan può inoltre essere considerata una valida opzione nel trattamento della malattia metastatica. Nello studio di fase III randomizzato GOG 179 (11), questa combinazione si è dimostrata più efficace sia in termini di PFS (4,6 vs 2,9 mesi) sia in termini di OS (9,4 vs 6,5 mesi), se confrontata con il solo Cisplatino.

Lo studio GOG 204 ha confrontato diverse doppiette di associazione con Cisplatino nel trattamento della malattia avanzata. Lo studio è stato chiuso al momento dell'analisi *ad interim*, dopo l'analisi preliminare dei 3 bracci di trattamento Cisplatino+Topotecan (*Response rate* 29,1%), Gemcitabina (*Response rate* 22,3%) e Vinorelbina (*Response rate* 25,9%), che non si sono dimostrati superiori rispetto al braccio di controllo Cisplatino e Paclitaxel (*Response rate* 29,1%).

Studi più recenti hanno invece preso in considerazione farmaci antiangiogenici ed inibitori del recettore EGF.

Uno studio di fase II, che prevedeva la combinazione di Erlotinib, Cisplatino e radioterapia in 23 pazienti con malattia allo stadio IIB-IIIB, ha ottenuto una risposta completa nel 91,3% dei casi, che è significativamente più alta rispetto a quella ottenuta negli studi che confrontano il solo Cisplatino e la radioterapia (12).

Risultati incoraggianti emergono dallo studio di Monk et al. (13) sull'utilizzo del Pazopanib, un inibitore delle tirosin-chinasi, che ha come *target* VEGFR, PDGFR e c-Kit. In questo studio, il Pazopanib è stato confrontato con il Lapatinib, rispetto al quale si è dimostrato migliore sia in termini di PFS (HR: 0,66; 90% CI: 0,48-0,91 p=0,013) sia in termini di OS (HR: 0,67; 90% CI: 0,46-0,99 p=0,045).

Il Pazopanib risulta essere un farmaco promettente nel trattamento delle pazienti con malattia metastatica sia per la sua semplice modalità di somministrazione (orale), sia per la bassa incidenza di tossicità severa (diarrea G3 nel 10% delle pazienti); dato rilevante, dal momento che il trattamento in queste pazienti rimane comunque palliativo.

Sono stati, invece, chiusi prematuramente a causa dell'elevata tossicità, gli studi che prevedevano la somministrazione di Cetuximab.

Al momento, non ci sono chiare evidenze che suggeriscano un trattamento specifico per l'adenocarcinoma della cervice uterina ed il tumore adenosquamoso.

Sfortunatamente, qualora la malattia sviluppasse resistenza al platino, la possibilità di ottenere una successiva risposta o un buon controllo dei sintomi è limitata.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1):CD008285
2. Dueñas-González A, Zarbá JJ et al. 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. Epub 2011 Mar 28
3. Ryu SY, Lee WM et al. 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
4. Nugent EK, Case AS et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2010; 116:438-41
5. Pignata S, Frezza P et al. 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
6. Buda A, Fossati R et al. 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
7. Lissoni AA, Colombo N et al. A phase II, randomized trial of neoadjuvant 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. *Ann Oncol* 2009 Apr; 20(4):660-5. Epub 2009 Jan 30
8. Manci N, Marchetti C et al. 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. Epub 2011 May 8
9. Yin M, Zhao F et al. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Jan; 21(1):92-9
10. Moore DH, Blessing JA et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell

- carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1; 22(15):3113-9
11. Long HJ 3rd, Bundy BN 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
  12. Ferreira CG, Erlich F et al. Erlotinib (E) combined with cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer: A phase II trial. ASCO Annual Meeting 2008 *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl; abstr 5511)
  13. Monk BJ, Mas Lopez L et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1; 28(22):3562-9. Epub 2010 Jul 6

## 7e Terapie integrate

Nelle ultime decadi, le terapie integrate hanno trovato un impiego sempre crescente nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. Tali approcci sono rappresentati dalla combinazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Tra le strategie terapeutiche multimodali, una particolare attenzione è stata recentemente focalizzata sul ruolo del trattamento radiochemioterapico concomitante (CTRT), basato sull'utilizzo di radioterapia a fasci esterni seguita da brachiterapia combinata con regimi chemioterapici contenenti platino.

### *Tumori della cervice uterina in fase iniziale*

La chirurgia radicale rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina in fase iniziale, garantendo una sopravvivenza globale a 5 anni nelle pazienti con linfonodi negativi intorno all'80-90% (1). A fronte dei buoni risultati conseguiti con l'utilizzo del solo approccio chirurgico radicale, numerosi studi retrospettivi hanno riportato tassi di sopravvivenza globale intorno al 40-60% nelle pazienti con riscontro istopatologico di coinvolgimento linfonodale, positività dei margini chirurgici di resezione ed invasione dei tessuti parametriali, suggerendo la necessità di sviluppare strategie terapeutiche adiuvanti in questo specifico *setting* clinico di pazienti ad alto rischio (1). In questo contesto, l'efficacia ed il profilo di tossicità della radioterapia esclusiva (RT) e della CTRT adiuvante sono stati confrontati in uno studio clinico randomizzato, condotto in 268 donne affette da carcinoma della cervice uterina in fase iniziale, con elevato rischio di recidiva di malattia (i.e. metastasi ai linfonodi pelvici, margini chirurgici positivi, coinvolgimento dei tessuti parametriali), dimostrando un significativo vantaggio in termini di intervallo libero da recidiva (63% vs 80%) e sopravvivenza globale (71% vs 81%) a 4 anni in favore della CTRT (2). Tale beneficio clinico appare ancor più rilevante nelle donne affette da adenocarcinoma della cervice uterina, alle quali l'approccio CTRT appare garantire una sopravvivenza libera da recidiva a 4 anni intorno all'85% a fronte del 45% riportato nelle pazienti sottoposte a RT adiuvante esclusiva (2). Tali dati sono stati ulteriormente confermati in una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati che ha riportato, a fronte di un aumento di circa 4 volte dell'incidenza di tossicità ematologia severa, una significativa riduzione del rischio di recidiva (*Hazard Ratio*, HR: 0,47) e di morte (HR: 0,56), nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina

in fase iniziale, con fattori di rischio “maggiori”, sottoposte a CTRT adiuvante rispetto alla sola RT (3). Alla luce di tali evidenze, la CTRT è attualmente indicata quale trattamento adiuvante in pazienti con tumore della cervice uterina in fase iniziale, che presentino fattori di rischio (Livello di evidenza 1).

Oltre ai suddetti fattori di rischio maggiori, un aumento del tasso di recidiva a 5 anni dal 15% al 46% è stato riportato nelle pazienti con interessamento degli spazi linfovaskolari. Inoltre, un’invasione stromale maggiore di 1/3 dello spessore totale e la presenza di un volume tumore > 4 cm sono stati riconosciuti come associati ad un aumento di circa 3 volte del rischio di recidiva di malattia (4).

In questo gruppo di pazienti con fattori di rischio cosiddetti “minori”, una meta-analisi di studi clinici randomizzati ha dimostrato una riduzione del tasso di recidiva di malattia legata all’impiego della RT adiuvante rispetto alla sola osservazione, senza un significativo miglioramento della sopravvivenza globale (5).

D’altro canto, recenti valutazioni retrospettive, condotte su un numero limitato di pazienti, hanno riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza nel gruppo di donne trattate con CTRT rispetto alla sola RT adiuvante (4). In questo contesto, nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina in fase iniziale, con riscontro istopatologico di interessamento degli spazi linfovaskolari, di invasione stromale maggiore di un 1/3 dello spessore totale o di un tumore > 4 cm, trova indicazione, in presenza di almeno 2 dei 3 fattori di rischio, un trattamento radioterapico adiuvante (Livello di evidenza 1), eventualmente associato a chemioterapia concomitante a base di platino (Livello di evidenza 2B).

#### *Tumori della cervice uterina in fase localmente avanzata*

Se gli approcci multimodali rappresentano un elemento complementare nell’ambito del trattamento primario del carcinoma della cervice uterina in fase iniziale, secondo le Linee Guida internazionali, la CTRT esclusiva rappresenta attualmente il trattamento *standard* per le neoplasie in fase localmente avanzata (Livello di evidenza 1).

Tra il 1999 e il 2002, 5 studi clinici randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in termini di intervallo libero da malattia e sopravvivenza globale nei tumori della cervice uterina localmente avanzati, sottoposti a CTRT a base di Cisplatino rispetto alla sola RT esclusiva (6). Più recentemente, una meta-analisi condotta su 13 studi clinici randomizzati ha confermato un incremento di circa l’8% della

sopravvivenza libera da malattia a 5 anni a favore della CTRT, evidenziando inoltre come l'entità di tale beneficio non sia influenzato da fattori quali l'età, lo *status* linfonodale, l'utilizzo di regimi chemioterapici a base di platino, l'istotipo ed il grado di differenziazione tumorale (6). Al contrario, il vantaggio in termini di sopravvivenza fornito dall'approccio bimodale appare inversamente correlato allo stadio di malattia con valori compresi tra il 10% nelle pazienti con tumore allo stadio IB2-IIA ed il 3% in quelle con tumore negli stadi III-IVA (6).

Inoltre, il maggiore beneficio clinico sembrerebbe presente nelle pazienti sottoposte a chemioterapia di consolidamento successiva all'approccio CTRT di prima istanza (6). In termini di sicurezza, gli approcci combinati bimodali sono caratterizzati da un aumento di circa 5 volte dell'incidenza di tossicità ematologiche acute di grado moderato/severo, incremento che appare più consistente per i regimi a base di platino (6).

Per ciò che concerne le tossicità ritardate e le sequele a lungo termine legate alla CTRT, sebbene i dati a disposizione risultino piuttosto parziali, l'incidenza è stata stimata intorno all'1-3% (6). Sebbene la CTRT rappresenti lo *standard* di cura, va ricordato che differenti esperienze retrospettive condotte in Europa ed in Sud America hanno mostrato un beneficio di circa il 10-15% in termini di sopravvivenza globale nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale rispetto alla RT esclusiva, identificando in tale approccio una potenziale alternativa alla CTRT esclusiva (7) (Livello di evidenza 3). Nonostante i risultati conseguiti, la sopravvivenza a 5 anni nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzato resta tuttavia attorno al 70%, dimostrando la necessità di individuare nuove strategie terapeutiche in grado di fornire ulteriori miglioramenti prognostici.

In questo contesto, numerosi studi hanno indagato sull'uso di un trattamento trimodale a base di radioterapia, chemioterapia e chirurgia nelle pazienti affette da cervicocarcinoma localmente avanzato suggerendo, quali potenziali vantaggi, la rimozione dei potenziali focolai chemioresistenti e la possibilità di ottenere una valutazione della risposta patologica al trattamento effettuato (8).

Un recente studio retrospettivo, condotto su 184 pazienti affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a CTRT a base di Cisplatino seguita da chirurgia, ha riportato un tasso di risposta patologica completa intorno al 40% ed una sopravvivenza

a 5 anni intorno al 70% (*follow-up* mediano 58 mesi), evidenziando il significato prognostico della malattia residua a livello cervicale e sottolineando, quindi, non solo l'importanza terapeutica dell'approccio chirurgico dopo CTRT neoadiuvante, ma anche il valore prognostico di tale procedura (8).

In termini di morbosità, l'approccio trimodale è stato associato ad un tasso complessivo di complicanze di grado moderato/severo pari a circa il 20%, sostanzialmente sovrapponibile al 15% riportato per la CTRT esclusiva (8).

Sebbene tale strategia terapeutica garantisca elevati livelli di efficacia associati ad un accettabile profilo di tossicità, la natura retrospettiva degli studi finora condotti lo rendono ancora un approccio sperimentale (Livello di evidenza 3).

Gli sforzi compiuti al fine di migliorare gli approcci terapeutici integrati disponibili, garantendo tassi di efficacia più elevati e profili di tossicità sempre più rispettosi della qualità di vita delle pazienti, hanno recentemente portato allo sviluppo di nuovi protocolli di CTRT basati sull'impiego di tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

L'approccio radioterapico convenzionale basato sulla somministrazione di radioterapia a fasci esterni prevede il coinvolgimento del piccolo intestino e del colon-retto nel campo di irradiazione, con inevitabili sequele gastrointestinali. La IMRT appare, al contrario, garantire una distribuzione altamente selettiva della dose sulla sede di malattia, preservando siti anatomici non coinvolti dall'infiltrazione neoplastica. I potenziali vantaggi dell'introduzione dell'IMRT nel trattamento CTRT esclusivo del carcinoma della cervice uterina in fase localmente avanzata sono stati valutati in tre serie retrospettive, riportando dati di sopravvivenza sostanzialmente sovrapponibili agli approcci convenzionali ed un'incidenza di tossicità di grado moderato/severo tra il 3% ed il 6%, pari a circa la metà di quanto atteso con l'utilizzo delle tecniche *standard* (9).

In attesa di future validazioni prospettiche, l'IMRT appare come una delle più promettenti innovazioni introdotte nell'ambito dei trattamenti integrati utilizzati nel carcinoma della cervice uterina. Numerosi studi sono attualmente in corso, al fine di identificare il più appropriato regime chemioterapico da utilizzare nell'ambito dei trattamenti CTRT. Sebbene non siano ancora disponibili dati definitivi che comparino efficacia e tossicità di regimi settimanali e trisettimanali a base di platino, un recente studio prospettico

randomizzato condotto su 104 pazienti affette da carcinoma localmente avanzato ha riportato una sopravvivenza globale a 5 anni più alta, pari al 88,7%, nelle pazienti sottoposte a CTRT secondo lo schema Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> d1 q21 rispetto al regime settimanale (Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> settimanale; sopravvivenza globale 66,5%) (10). Il regime trisettimanale ha inoltre mostrato un migliore profilo di tossicità, con una riduzione di circa il 10% delle tossicità ematologiche severe (10).

Ulteriori studi sono necessari al fine di identificare la migliore combinazione e *schedula* di somministrazione dei regimi chemioterapici da utilizzare negli approcci CTRT.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ryu HS, Chun M et al. Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2005 Feb; 96(2):490-5
2. Peters WA, Liu PY 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 Apr; 18(8):1606-13
3. Rosa DD, Medeiros LR et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8; (3):CD005342
4. Ho CM, Chien TY et al. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004 May; 93(2):458-64
5. Rogers L, Siu SS et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4):CD007583
6. 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 Dec 10; 26(35):5802-12 Epub 2008 Nov 10
7. Sardi JE, Boixadera MA et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005 Feb; 17(1):43-7
8. Ferrandina G, Margariti PA et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients

- administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol* 2010 Dec; 119(3):404-10
9. Chen CC, Lin JC et al. Definitive intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011 Jul; 122(1):9-13 Epub 2011 Apr 22
  10. Ryu SY, Lee WM et al. 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 [Epub ahead of print]

## 8.0 TERAPIA DELLA RECIDIVA

Il trattamento della malattia recidivante è in relazione al trattamento primario ed alla sede della recidiva. Si distinguono recidive locali, regionali e a distanza.

Nell'ambito delle recidive locali, si possono classificare recidive centrali, centro-laterali e laterali. L'approccio è in relazione alla terapia iniziale: chirurgia o radioterapia.

In modo schematico, il trattamento delle malattie locali può avere un intento curativo o palliativo. In ambito curativo, la chemioradioterapia è il trattamento elettivo della recidiva dopo chirurgia, come dimostrato da studi randomizzati. L'approccio chirurgico demolitivo (eviscerazione) è, invece, riservato al trattamento della recidiva dopo radioterapia.

Nell'ambito della palliazione, la scelta terapeutica può consistere in chemioterapia o trattamento chemioradiante in interventi di derivazione viscerale oppure in chirurgia di eviscerazione pelvica, più o meno accompagnato da radioterapia intra-operatoria (IORT).

Le pazienti con recidive di malattia limitate alla sola cervice uterina dopo radioterapia possono essere trattate mediante isterectomia radicale, anche se i risultati riportati in letteratura evidenziano elevate complicanze urologiche e fistolose (1).

Un tasso di sopravvivenza del 95% ed una bassa percentuale di complicanze si riscontra nelle pazienti con recidiva di diametro < 2 cm e malattia inizialmente allo stadio FIGO I.

Le pazienti con recidive centrali < 3-5 cm (2,3), con intervallo libero di malattia > 6 mesi ed in assenza di metastasi a distanza, risultano essere le migliori candidate ad una procedura eviscerativa.

Nel corso degli anni, numerosi studi sono stati pubblicati circa l'evoluzione della tecnica demolitiva e ricostruttiva, relativi all'intervento di eviscerazione pelvica (2,4-6).

La sopravvivenza attuale a 5 anni è stimata al 50%, con mortalità intra-operatoria < 5% e questi aspetti hanno consentito di estendere l'indicazione dell'intervento anche a pazienti con malattia centrale asportabile e limitate metastasi.

Inoltre, nelle pazienti con malattia pelvica non completamente resecabile permane l'indicazione "palliativa", in casi selezionati di dolore persistente, sanguinamento e fistole.

Le controindicazioni assolute al trattamento eviscerativo sono:

- malattia non resecabile (margini di resezione grossolanamente positivi);
- infiltrazione degli ossi pubici, del muscolo piriforme e del plesso sacrale;
- comorbidità importanti;
- malattia intra-peritoneale;
- metastasi linfonodali plurime;
- metastasi a distanza.

L'accuratezza della valutazione clinico/istologica (FNB) dell'*imaging* pre-operatoria (TC, PET, RM) (7) non è sempre sufficiente ad escludere la necessità di un'esplorazione chirurgica.

Le pazienti con recidive centro-laterali, spesso giudicate non curabili, possono essere selezionate per interventi di eviscerazione pelvica, associata a IORT (8), per procedura di resezione endopelvica estesa lateralmente (LEER) (9) o candidate a trattamento chemioterapico con finalità neoadiuvante (12).

In corso di eviscerazione pelvica, le strutture anatomiche potenzialmente coinvolte sono i vasi ipogastrici, il muscolo elevatore dell'ano ed il muscolo otturatore interno (10).

Nei casi di malattia con margini di resezione positivi o con spazio libero < 2 mm, è indicato il trattamento IORT (11), anche se i risultati sull'efficacia della IORT sono ancora controversi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Maneo A, Chiari S et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111:438-43
2. Maggioni A, Roviglione G et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol* 2009 Jul; 114(1):64-8
3. Hoeckel M. Pelvic recurrences of cervical cancer. Relapse pattern, prognostic factors and the role of extended radical treatment. *J Pelv Surg* 1999; 5:255-66
4. Sevin BU, Koechli OR. Pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2001; 81:771-9
5. Lopez MJ, Barrios L. Evolution of pelvic exenteration. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14:587-606

6. Schneider A, Köhler C et al. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:4-9
7. Husain A, Akhurst T et al. A prospective study of the accuracy 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastases prior of pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007; 106:177-80
8. Garton GR, Gunderson LL et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic Experience. *Gynecol Oncol* 1993; 48:328-32
9. Hoeckel M. Laterally extended endopelvic resection: Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol* 2003; 91:369-77
10. Lopez-Graniel C, Dolores R et al. Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer. *BMC Cancer* 2005; 5:118
11. Martínez-Monge R, Jurado M et al. Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:538-43

## 9.0 PROSPETTIVE FUTURE

- 9.1 Prospettive dello *screening* cervicale e dei vaccini preventivi e terapeutici
- 9.2 Prospettive nel trattamento del carcinoma iniziale
- 9.3 Prospettive nei trattamenti integrati del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato
- 9.4 Prospettive nel trattamento del carcinoma della cervice uterina recidivante/metastatico

### *Premessa*

Nonostante sia trascorso più di mezzo secolo dall'introduzione del test citologico di Papanicolau, quale efficace metodica di *screening*, il carcinoma della cervice uterina rimane un importante problema sanitario (1) (vedi cap. 1.0 - Cervice). Il graduale declino del tasso di mortalità osservato nelle ultime tre decadi, sembra aver raggiunto un *plateau*: questo è verosimilmente legato alla persistenza delle barriere economiche, sociali e culturali, che compromettono la possibilità di accesso ai programmi di *screening* ed alle appropriate cure mediche.

Inoltre, nei Paesi Occidentali, si è osservato un graduale incremento di alcuni istotipi quali l'adenocarcinoma (2).

Sulla base di queste premesse, pur considerando i notevoli progressi ottenuti nel controllo del carcinoma della cervice uterina nelle ultime decadi, grazie alle acquisizioni sulla storia naturale della malattia ed ai nuovi approcci terapeutici integrati, è importante definire quali sono le prospettive future dei diversi aspetti del *management* di questa neoplasia. In particolare, nel presente capitolo si discuteranno i campi di ricerca attivi in base all'area d'intervento:

- a) prevenzione: miglioramento delle metodiche di *screening*; effetti della diffusione della vaccinazione preventiva sull'incidenza del carcinoma della cervice uterina e cenni sulle potenzialità dei vaccini terapeutici;
- b) trattamento del carcinoma della cervice uterina iniziale: ruolo della modulazione della radicalità chirurgica, della tecnica del linfonodo sentinella, del *nerve sparing* e della chirurgia mini-invasiva (laparoscopia, robotica);

- c) trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato: chemioradioterapia esclusiva, ruolo della chirurgia radicale dopo chemioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante;
- d) trattamento del carcinoma della cervice uterina recidivante/metastatico: nuove associazioni di farmaci citotossici, antiangiogenici ed altri farmaci a bersaglio molecolare.

Ulteriori aree di interesse scientifico e di potenziale utilità clinica, che si integrano trasversalmente con le precedenti, sono:

- caratterizzazione molecolare per previsione prognostica e predizione di risposta alla terapia;
- miglioramento della qualità di vita.

In Tabella 1 sono riportati, per ciascuno dei suddetti campi di ricerca, il numero di studi attualmente attivi.

**Tabella 1 Studi clinici attivi nel carcinoma della cervice uterina in base all'area di ricerca (19)**

<i>Area di ricerca</i>	<i>Fase clinica</i>					<i>Totale</i>
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>non definita</i>	
<b>Prevenzione</b>	2	4	5	3	2	16
<b>Diagnosi</b>	-	-	-	-	4	4
<b>Imaging</b>	3	7	-	-	4	14
<b>Prognosi / predizione risposta</b>	-	2	1	-	8	11
<b>Trattamento chirurgico</b>	-	1	5	-	7	13
<b>Trattamento radiante</b>	1	6	1	-	7	15
<b>Trattamento chemioterapico</b>	-	4	3	-		7
<b>Trattamento target-based</b>	5	14	2	-	1	22
<b>Trattamenti integrati</b>	2	6	10	-	3	21
<b>Supportive care / Qualità di vita</b>	2	4	10	-	16	32

## 9.1 Prospettive dello *screening* cervicale e dei vaccini preventivi e terapeutici

In una visione globale del problema, l'abbattimento delle barriere economiche, sociali e culturali alla diffusione capillare, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, dei programmi di prevenzione secondaria tramite lo *screening* citologico rimane l'obiettivo principale delle Organizzazioni Sanitarie Internazionali, considerato che uno *screening* di buona qualità, con una buona copertura della popolazione, riduce l'incidenza del carcinoma della cervice uterina di oltre l'80% (3). Almeno nei Paesi Occidentali, vanno inoltre considerati i limiti relativi alla sensibilità del *Pap-test* (30-87%, secondo una meta-analisi comprendente 94 studi, a fronte della specificità dell'86-100%) (4) ed il ruolo potenziale degli HPV-test nel migliorare non solo il *detection rate* per le H-SIL (*High grade-Squamous Intraepithelial Lesion*), ma anche, a lungo termine, l'incidenza di carcinomi invasivi (3). Nelle ultime decadi, inoltre, l'attenzione della comunità scientifica si è focalizzata sulla prevenzione delle infezioni da HPV, con lo sviluppo di strategie di vaccinazione profilattica nei confronti dei principali HPV oncogenici: gli studi di fase III sui 2 tipi di vaccino disponibile (bivalente e quadrivalente) hanno dimostrato un'alta sicurezza, tollerabilità e immunogenicità, conferendo una protezione del 100% contro gli HPV 16 e 18 nelle donne *naïve* per queste infezioni. E' infatti atteso che la diffusione su larga scala dei programmi di *screening* e di vaccinazione profilattica contro l'HPV possa portare ad eradicare in maniera significativa le lesioni displastiche ed oltre il 70% dei carcinomi invasivi (5).

Tuttavia, la sorveglianza a lungo termine delle donne vaccinate definirà meglio le questioni aperte relative alla durata dell'immunizzazione ed alla eventuale necessità di richiami, alla protezione dagli altri HPV esclusi dalla vaccinazione, ed alla reale riduzione dell'incidenza del carcinoma della cervice uterina, attesa non prima dei prossimi 20 anni, considerata l'elevata prevalenza e la lenta carcinogenesi di tale neoplasia.

In particolare, considerate le età di inizio di vaccinazione e di *screening*, a 12 ed a 25 anni, rispettivamente, saranno necessari 13 anni affinché la prima coorte di donne vaccinate inizi lo *screening* ed oltre 50 anni perché le coorti di donne vaccinate e non superino l'età di *screening*.

In questo lungo lasso di tempo, sarà fondamentale uno scrupoloso monitoraggio delle lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche e degli

eventi avversi vaccinali, accanto all'ulteriore sviluppo sia delle metodiche di *screening* sia di vaccinazione (3).

In questo contesto, ai fini di una campagna vaccinale di massa anche nei Paesi in via di sviluppo, è lecito attendersi che i vaccini di seconda generazione presentino una maggiore e più duratura protezione nei confronti dei diversi tipi di HPV oncogenici e siano termostabili, meno costosi e più facilmente somministrabili, ad esempio, per via transdermica od inalatoria (6).

Al fine di ridurre ulteriormente le infezioni da HPV oncogenici, sono stati recentemente sviluppati anche vaccini terapeutici, in grado di evocare risposte immuni cellulo-mediate durature verso le cellule infettate; la maggior parte di questi hanno come *target* le proteine E6 ed E7 ed includono vettori virali o batterici vivi, vaccini peptidici, proteici, cellulari (con cellule dendritiche e/o tumorali) o ad acidi nucleici.

Sebbene per alcuni di questi siano in corso studi clinici preliminari, ulteriore ricerca è necessaria per una migliore definizione dei *target*, degli adiuvanti ed una migliore comprensione dei fenomeni di immuno-soppressione presenti nel microambiente tumorale (6).

## 9.2 Prospettive nel trattamento del carcinoma iniziale

Le pazienti con malattia in stadio iniziale (stadio FIGO IA2, IB1, IIA1) possono essere trattate con la chirurgia radicale o la radioterapia esclusiva, con simile efficacia. Tuttavia, la chirurgia radicale è largamente preferita in quanto permette di: 1) valutare importanti fattori prognostici patologici, così da individuare le pazienti che possono beneficiare di un trattamento adiuvante, possibilmente radiochemioterapico; 2) radiotrattare una possibile recidiva di malattia; 3) risparmiare l'integrità della vagina e la funzionalità gonadica, con evidenti vantaggi in termini di qualità di vita.

Considerando che per le pazienti con carcinoma della cervice uterina in stadio iniziale, con linfonodi negativi, la sopravvivenza a 5 anni dopo isterectomia radicale è del 88-97% e che la maggioranza di queste ha un'età < 50 anni, un'attenzione sempre maggiore dovrà essere focalizzata sulla qualità di vita. Tuttavia, fino ad oggi, pochi studi clinici hanno valutato la qualità di vita con questionari standardizzati nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina e nessuno studio ha finora valutato l'impatto del tipo di chirurgia

(minimamente invasiva verso *standard*) sulla qualità di vita delle donne affette da questa neoplasia.

### *Modulazione della radicalità chirurgica*

Nelle ultime due decadi, l'individualizzazione dei trattamenti e la modulazione della radicalità chirurgica, in particolare, hanno ottenuto un'attenzione sempre maggiore in oncologia. Gli eccellenti risultati ottenuti con l'isterectomia radicale per il trattamento delle pazienti con malattia in stadio precoce contrastano con le morbilità chirurgiche a breve e a lungo termine osservate in molte di queste pazienti.

Infatti, mentre il danno ureterale (stenosi o fistola) e le fistole vescicali sono rare nei Centri di Ginecologia Oncologica (incidenza di circa il 2%), più frequenti sono i linfoceli ed i linfedema (2-23%) e soprattutto le disfunzioni disabilitanti del tratto urinario (5-76%), della motilità ano-rettale e della sfera sessuale a lungo termine, correlate a lesioni iatrogene dell'innervazione autonoma degli organi pelvici durante la dissezione del parametrio, della vagina o durante la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica (7). L'attenzione si è pertanto focalizzata negli ultimi anni sullo sviluppo di una modulazione chirurgica efficace, ovvero in grado di ridurre il trauma chirurgico senza ridurre le possibilità di cure, con l'obiettivo finale di offrire una migliore qualità di vita alle pazienti. Questo punto è stato sviluppato dai diversi gruppi, con approcci concettualmente differenti: gli Autori italiani si sono dedicati a valutare la possibilità di modulare la radicalità chirurgica attraverso una migliore conoscenza della storia naturale e delle vie di diffusione della neoplasia. D'altro canto, la scuola giapponese, integrando osservazioni anatomiche e cliniche, si è focalizzata sulle tecniche *nerve-sparing* con l'obiettivo di preservare i nervi autonomi pelvici senza compromettere la radicalità chirurgica.

Riguardo al primo approccio, è stato dimostrato come, almeno nei casi di carcinomi della cervice uterina ad uno stadio precoce, la positività dei linfonodi pelvici inferiori (i.e. otturatori ed iliaci esterni) sia direttamente correlata alla positività dei parametri e dei linfonodi pelvici superiori (i.e. iliaci interni, comuni e presacrali) (8).

Inoltre, sulla base di questi dati, studiando la sicurezza e l'efficacia della modulazione della radicalità chirurgica nelle pazienti con malattia allo stadio precoce sono stati ottenuti risultati preliminari incoraggianti, suggerendo la possibilità di valutare lo *status* dei linfonodi pelvici inferiori in esame estemporaneo, per decidere il tipo di isterectomia radicale (ad esempio, classe B vs classe C) e l'eventuale

necessità di una linfadenectomia para-aortica (9). Addirittura, se i linfonodi sono istologicamente negativi, per tumori  $\leq 2$ cm e con minima infiltrazione stromale ( $< 50\%$ ) il rischio di infiltrazione para-cervicale è  $< 1\%$ , così da giustificare anche approcci ultraconservativi, quali l'isterectomia di classe A (extrafasciale) o la trachelectomia semplice (10).

I dati acquisiti da questi studi retrospettivi andrebbero considerati sia per il disegno di appropriati studi prospettici randomizzati, sia per la definizione delle Linee Guida del trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina iniziale.

Sempre al fine di ridurre la percentuale di pazienti con carcinoma della cervice uterina iniziale sottoposte a linfadenectomia sistematica, partendo dalla validazione del concetto di linfonodo sentinella in altri tumori, vari gruppi hanno investigato sul ruolo del linfonodo sentinella nel carcinoma della cervice uterina. A seguito di diversi incoraggianti studi preliminari, l'Associazione dei Ginecologi Oncologi (AGO) tedeschi ha iniziato uno studio multicentrico che ha coinvolto 590 pazienti, in cui sono stati impiegati Tecnezio e/o *Patent blue* per marcare il linfonodo sentinella. In questo lavoro, è stato riscontrato un tasso di rilevamento globale del linfonodo sentinella del 88,6%, che è risultato significativamente più alto con la combinazione dei 2 traccianti (93,5%) ed una sensibilità globale del 77,4%, con un valore predittivo negativo (VPN) del 94,3%.

Nelle pazienti con tumore  $\leq 2$  cm, la sensibilità raggiunge il 90,9%, con VPN del 99,1%.

Pertanto, è stato suggerito l'utilizzo di tale procedura solo nelle pazienti con tumore  $\leq 2$  cm, in Centri che hanno accumulato esperienza nella metodica (11).

Risultati anche migliori sono stati recentemente riportati in un altro studio prospettico multicentrico francese (SENTICOL), condotto su 145 pazienti: in particolare, nessun falso negativo è stato osservato tra le 104 pazienti (76,5%) con linfonodi sentinella riscontrati bilateralmente (12).

E' attualmente in corso uno studio multicentrico randomizzato che valuta l'efficacia e la sicurezza clinica di tale metodica (UTERUS12-AGO).

### *Nerve-sparing*

L'isterectomia radicale *nerve-sparing* è sostanzialmente basata sullo sviluppo di ben definiti piani di clivaggio tra gli organi pelvici, per permettere l'identificazione ed il rispetto di specifici margini

anatomici, quali il nervo ipogastrico durante la resezione del legamento utero-sacrale ed i fasci del plesso ipogastrico inferiore, contenenti i nervi pelvici splancnici, durante la resezione del parametrio laterale ed i fasci vescicali del plesso stesso durante la resezione del legamento vescico-uterino profondo (10). E' stato dimostrato che l'isterectomia radicale *nerve-sparing* è una tecnica sicura e riproducibile; in particolare, la magnificazione della visione, ottenuta in laparoscopia o in robotica, potrebbe facilitare enormemente in mani esperte l'identificazione di queste fibre nervose. Sebbene i limiti specifici di questa tecnica siano il maggiore tempo operatorio e la necessità di una buona conoscenza dell'anatomia delle fasce, dei vasi e dei nervi femminili, il maggior vantaggio dell'isterectomia radicale *nerve-sparing*, paragonato alla classica (tipo III o classe C), è rappresentato dalla riduzione significativa delle disfunzioni, a lungo termine, urinarie ed ano-rettali e della qualità di vita (13). Questi dati clinici sono in linea con indagini istologiche ed immunoistochimiche, che hanno dimostrato come tale tecnica permetta di risparmiare specifiche fibre nervose.

Se da un lato la precoce esperienza clinica con questo approccio è estremamente promettente, solo pochi studi, e con un *follow-up* relativamente breve, hanno valutato i risultati oncologici di questa procedura chirurgica: la sopravvivenza globale ed il tempo libero da progressione riportati in questi lavori sono comunque paragonabili a quelli ottenuti con la chirurgia tradizionale (10).

In tale contesto, giacché l'isterectomia radicale *nerve-sparing* presenta i vantaggi di una chirurgia estremamente radicale, senza aumentare i tassi di complicanze correlati alla terapia, tale approccio dovrebbe diventare il *gold standard* per il trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce e di quelli ad uno stadio localmente avanzato, che hanno risposto alle terapie neoadiuvanti.

#### *Chirurgia mini-invasiva*

Nel trattamento primario del tumore in stadio precoce, la chirurgia laparoscopica, specialmente grazie ai gruppi francesi e tedeschi, ha accumulato dagli anni '90 in poi sempre maggiori evidenze, rendendo fattibile sia l'isterectomia radicale sia la linfadenectomia pelvica e para-aortica.

L'isterectomia radicale, a seconda delle procedure eseguite per via vaginale, si differenzia in *Totally Laparoscopic Radical Hysterectomy* (TLRH), *Vaginally-Assisted Radical Laparoscopic*

*Hysterectomy* (VARLH) e *Laparoscopically-Assisted Radical Vaginal Hysterectomy* (LARVH).

I vantaggi della chirurgia mini-invasiva rispetto alla tradizionale laparotomica sono la minore perdita di sangue, il più rapido recupero della funzione intestinale e vescicale, il ridotto dolore post-operatorio e la minore ospedalizzazione, che si traducono in vantaggi in termini di qualità di vita per la paziente e di costi per il sistema sanitario (7).

L'approccio laparoscopico esclusivo presenta tuttavia alcuni limiti intrinseci alla metodica, quali l'uso di strumenti non articolati e la visione a 2 dimensioni, che rendono particolarmente complesse alcune procedure e, di conseguenza, l'apprendimento della tecnica. Queste difficoltà inoltre giustificano l'aumento dei tempi operatori.

Questi limiti sono stati superati dall'introduzione del robot, che permette un visione ingrandita, binoculare e tridimensionale del campo operatorio, una mobilità articolare degli strumenti all'interno del paziente, una filtrazione del tremore, migliorando notevolmente l'intuitività dei movimenti, l'ergonomia e, quindi, la curva di apprendimento dell'operatore. La chirurgia robotica, inoltre, permette di lavorare con un solo operatore e può anche facilitare l'insegnamento delle tecniche consentendo sia la simulazione sia un controllo del *tutor*, anche a distanza.

D'altro canto, i principali limiti della chirurgia robotica sono:

- a) costo iniziale e di mantenimento degli strumenti;
- b) dimensioni dell'attrezzatura con necessità di sale operatorie *ad hoc*;
- c) necessità di uno *staff* specializzato (anestesisti, strumentisti, ecc.);
- d) numero superiore di incisioni (5 o 6) e di dimensioni maggiori rispetto a quelle di 5 mm usate nella laparoscopia normale, così da richiedere la chiusura della fascia con più alto rischio di ernia;
- e) la mancanza di *feedback* tattile.

A conferma di queste considerazioni, risultati incoraggianti sulla fattibilità ed i potenziali vantaggi dell'isterectomia radicale robotica sono stati riportati in diverse serie preliminari (14).

Non bisogna tuttavia trascurare che, secondo una recente analisi, dal punto di vista di economia sanitaria la chirurgia robotica può essere più conveniente rispetto alla laparoscopia solo per interventi di notevole complessità, quale l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica/aortica (15).

Diversi studi hanno dimostrato come l'approccio laparoscopico, con e senza robot, permetta un radicalità paragonabile a quella ottenuta

con la laparotomia, in termini di ampiezza della resezione dei parametri e numero di linfonodi pelvici ed aortici asportati (7).

Nonostante la chirurgia mini-invasiva, oltre a dare benefici in termini di qualità di vita, permetta un più rapido recupero e consenta di iniziare rapidamente eventuali trattamenti adiuvanti di chemio- e/o radioterapia, sono pochi i lavori che valutano, a confronto con la laparotomia, i risultati oncologici in termini di tasso di recidiva e sopravvivenza globale, con un *follow-up* > 3 anni.

Inoltre, non ci sono studi clinici prospettici randomizzati che mettono a confronto l'efficacia dell'approccio laparoscopico alla laparotomia *standard*; dagli studi retrospettivi caso-controllo pubblicati fin'ora, l'isterectomia radicale eseguita con tecniche mini-invasive laparoscopiche con (LARVH) o senza approccio vaginale (TLRH) permettono percentuali di recidiva e sopravvivenza assolutamente comparabili alla tecnica classica laparotomica (16).

Gli studi più recenti sull'isterectomia radicale robotica riportano simili *outcome* oncologici, sebbene per questo approccio i tempi di *follow-up* siano ancor più brevi (< 3 anni) e non consentano conclusioni definitive (14).

Per ottenere dati chiari sull'*outcome* oncologico anche a lungo-termine, si attendono i risultati di uno studio multicentrico prospettico randomizzato, finalizzato a valutare l'equivalenza in termini di intervallo libero da malattia a 4 anni tra l'isterectomia radicale laparoscopica o robotica rispetto a quella laparotomica (16).

Nell'ottica della definizione di Linee Guida per gli approcci minimamente invasivi, secondo alcuni Autori, l'approccio laparoscopico dovrebbe essere riservato a pazienti con fattori prognostici favorevoli (stadio  $\leq$  IB1, dimensioni tumore  $\leq$  2 cm, assenza di sospette metastasi linfonodali all'*imaging*), sebbene altri Autori siano meno restrittivi (16).

Infatti, la possibilità di usare queste tecniche dipende prevalentemente dal grado di competenze tecniche del chirurgo con l'approccio laparoscopico, robotico e vaginale. Inoltre, specifiche caratteristiche delle pazienti quali l'obesità, le dimensioni uterine, l'abitabilità vaginale, i precedenti trattamenti chirurgici possono condizionare in maniera rilevante la scelta del tipo di approccio.

Infine, nell'ambito dei trattamenti conservativi del carcinoma della cervice uterina iniziale va considerata la trachelectomia radicale per via vaginale assistita laparoscopicamente (LARVT), nelle pazienti fortemente desiderose di maternità.

In questo caso, andrebbero rispettati stringenti criteri di eleggibilità quali: stadio  $\leq$  IB1, dimensioni del tumore  $\leq$  2 cm, assenza istopatologica di metastasi linfonodali, lunghezza della cervice  $>$  2 cm, limitato coinvolgimento endocervicale ed assenza di ulteriori fattori condizionanti la fertilità.

Altri approcci integrati quali l'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante seguita dalla conizzazione, in questo *setting* di pazienti selezionate, vanno considerati al momento sperimentali (16).

### **9.3 Prospettive nei trattamenti integrati del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato**

La chemioradioterapia concomitante (CTRT) rappresenta, almeno negli Stati Uniti, il *gold standard* nel trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (stadio FIGO IB1, IIA2, IIB-IVA). E' necessario tuttavia tener presente che, sempre nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato, la chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia radicale è altrettanto efficace ed è diffusamente usata in Europa ed in America Latina.

In aggiunta, la CTRT seguita da chirurgia radicale, in base alle esperienze maturate in alcuni Centri francesi ed italiani, garantisce indici di sopravvivenza e di tempo libero da malattia comparabili alla CTRT esclusiva nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (17).

In attesa che gli studi randomizzati in corso chiariscano quale sia il trattamento migliore per il carcinoma della cervice uterina localmente avanzato, non solo in termini di sopravvivenza, ma anche di tossicità a medio e lungo termine e qualità di vita, per ciascuna delle suddette strategie sono descritti di seguito gli avanzamenti attesi nei prossimi anni.

#### *Chemioradioterapia esclusiva*

Nella pratica clinica, il Cisplatino (30-40mg/m<sup>2</sup> settimanale per 6 settimane) è il farmaco più comunemente usato in concomitanza con la radioterapia; inoltre, tale regime è particolarmente adatto ai Paesi in via di sviluppo, visto il basso costo, la semplicità di somministrazione e la sicurezza. Tuttavia, non è necessariamente il regime migliore; infatti, secondo una recente meta-analisi, i maggiori

benefici sono stati osservati negli studi nei quali la chemioterapia veniva proseguita dopo CTRT (18).

E' in corso uno studio randomizzato, che definirà se un regime trisettimanale di Cisplatino sia più vantaggioso in termini di tossicità e qualità di vita rispetto al Cisplatino settimanale (NCT00548821).

Ulteriori studi clinici sono in corso per valutare i potenziali benefici dell'aggiunta alla CTRT a base di platino di altri farmaci citotossici, come la Gemcitabina (NCT00842660) o altri chemiosensibilizzanti come la Tirapazamine, (NCT00262821), agenti anti-angiogenetici (NCT00600210; NCT00369122) o inibitori dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (NCT00292955) o l'ipertermia (NCT00085631) (19).

In particolare, uno studio di fase III (NCT00191100) ha dimostrato come l'associazione Gemcitabina-Cisplatino con la radioterapia, seguita dallo stesso regime in adiuvante, migliori la sopravvivenza a costo di una aumentata, ma accettabile, tossicità (20).

Inoltre, gli studi randomizzati, che hanno comparato direttamente il Cisplatino con regimi non-platinanti includenti la Gemcitabina, il Fluorouracile e/o la Mitomicina C, hanno riportato risultati di sopravvivenza comparabili, suggerendo tali regimi come una valida alternativa per le donne che non possono tollerare il Cisplatino (ad esempio, per ridotta funzionalità renale) (17).

Infine, non bisogna dimenticare gli avanzamenti della tecnica radioterapica ed i risultati promettenti dimostrati da una migliore definizione del *target* con metodiche quali l'*Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT).

### *Chemioterapia seguita da chirurgia*

La NACT a base di platino, seguita dalla chirurgia radicale, rappresenta la strategia di scelta nei Paesi con scarse risorse (indisponibilità di radioterapia) e può rappresentare una valida alternativa alla CTRT, considerati i suoi potenziali vantaggi in termini di qualità di vita e funzione sessuale: 3 studi randomizzati in corso in Europa (EORTC-55994), India (NCT00193739) e Thailandia (NCT01000415) chiariranno il ruolo di questo approccio multimodale nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato, confrontando la CTRT *standard* con la chirurgia dopo NACT a base di Cisplatino o Carboplatino-Paclitaxel o Cisplatino-Gemcitabina, rispettivamente (19). Al fine di ottenere alti tassi di risposta, regimi polichemioterapici a base di platino (come, per esempio, la combinazione Cisplatino-Ifosfamide-Paclitaxel per 2-3 cicli) sembrano da preferire almeno

nelle pazienti di età < 70 anni e buona funzionalità renale, sebbene il regime ottimale di NACT non sia stato ancora chiaramente definito (17).

Dal punto di vista della chirurgia, va ancora considerato sperimentale l'utilizzo della laparoscopia nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato dopo trattamenti neoadiuvante, come riportato, con risultati molto incoraggianti, in serie di pazienti sottoposte a chemioterapia o chemioradioterapia (16).

#### *Chemioradioterapia seguita da chirurgia*

I vantaggi potenziali di eseguire una chirurgia radicale dopo CRTT sono un miglior controllo locale e l'acquisizione di una risposta patologica, utile ad identificare le pazienti ad alto rischio di recidiva.

Oltre 15 studi di fase II hanno valutato tale opzione in più di 1.000 pazienti con una dose cumulativa di terapia radiante tra 40 Gy e 80 Gy e chemioterapia concomitante a base di Cisplatino. Le maggiori differenze fra questi studi sono legate all'uso addizionale di brachiterapia e/o di un secondo farmaco (ad esempio, 5-Fluorouracile). Le misure di *outcome* riportate (PFS a 5 anni: 57-85% e OS a 5 anni: 64-90%) sono almeno comparabili a quelle riportate per la CRTT esclusiva, con tassi di complicanze chirurgiche simili a quelle riportate per le pazienti con tumore iniziale sottoposte ad isterectomia radicale (17). In prospettiva, ci si attende un'attenzione particolare per questo approccio, attraverso, per esempio, una chirurgia individualizzata, finalizzata a migliorare la qualità di vita delle pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato, in termini di disfunzioni sessuali e vescicali e/o rettali a lungo termine.

Nell'ambito inoltre dei nuovi approcci possibili nel tumore localmente avanzato così come nella recidiva di malattia, la laparoscopia si è inoltre dimostrata particolarmente utile per eseguire uno *staging* chirurgico, permettendo di valutare la presenza di malattia a livello del peritoneo o dei linfonodi pelvici e/o aortici, al fine di indirizzare adeguatamente i successivi trattamenti (chirurgia radicale verso chemioterapia e/o radioterapia).

Infatti, le tecniche di *imaging* attualmente in uso, come la risonanza magnetica e la PET/TC, hanno dimostrato un'accuratezza insufficiente soprattutto per la valutazione delle metastasi linfonodali (16).

#### 9.4 Prospettive nel trattamento del carcinoma della cervice uterina recidivante / metastatico

Con l'eccezione di pazienti selezionate con recidiva pelvica isolata, che possono essere trattate con intento curativo attraverso interventi di *exenteratio* pelvica (in prospettiva, anche attraverso approcci mini-invasivi), la palliazione con chemioterapia a base di platino rappresenta lo *standard* di cura per le pazienti con malattia avanzata metastatica o recidivante. In particolare, in base agli studi randomizzati pubblicati, associazioni di Cisplatino in doppietta con Paclitaxel (GOG-169, GOG-204) o Topotecan (GOG-179) o Ifosfamide (GOG-110) andrebbero scelte nelle pazienti non precedentemente chemiotratate o con intervallo libero da platino di almeno 6 mesi, in base alle comorbidià (ad esempio, insufficienza renale e tossicità precedenti), sapendo che il Carboplatino può rappresentare una valida alternativa al Cisplatino (17).

A tal proposito, si attendono i risultati di uno studio randomizzato giapponese che confronta l'associazione con il Paclitaxel del Carboplatino verso il Cisplatino (19).

Nelle pazienti invece platino-resistenti, sempre più presenti considerato l'ampio uso dei trattamenti primari a base di platino (CTRTR neoadiuvante ed adiuvante, NACT), sono state proposte le associazioni Gemcitabina-Paclitaxel (SCOTCERV) e Topotecan-Paclitaxel (17), ma resta fondamentale l'inclusione in studi clinici per la definizione di nuove combinazioni di farmaci, con migliore indice terapeutico, privilegiando la qualità di vita.

In questo *setting* di pazienti, sono potenzialmente utili anche farmaci *target-based*: tra questi, l'agente anti-VEGF, Bevacizumab, ha dimostrato i risultati più incoraggianti (GOG-227C) (17).

Inoltre, gli studi di fase II/III in corso con agenti anti-angiogenici (GOG-240) ed anti-EGFR *multitarget*, come il Cetuximab (ad esempio, GOG-277E, GOG-9918 e MITO-CERV2) o gli inibitori delle tirosin-chinasi orali (ad esempio, Pazopanib, Gefitinib e Erlotinib) (17) in associazione con la chemioterapia e/o la radioterapia forniranno nei prossimi anni ulteriori strategie terapeutiche non solo nel setting del carcinoma della cervice uterina avanzato/recidivante, ma anche per terapie neoadiuvanti ed adiuvanti. In particolare, l'uso cronico/mantenimento, di questi farmaci non citotossici è particolarmente interessante per le pazienti ad alto rischio di recidiva dopo il trattamento primario.

Infine, con l'obiettivo di guidare la scelta verso i farmaci con maggiori *chance* di risposta e minore tossicità, la caratterizzazione molecolare offerta dai recenti studi di *profiling* genomico e proteomico permetterà una reale individualizzazione delle terapie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thun MJ, DeLancey JO et al. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31:100-10
2. Collins Y, Einstein MH et al. Cervical prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006; 102:552-6
3. Lynge E, Antilla A et al. Wath's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer* 2009; 45:2714-21.
4. Nanda K, McCrory DC et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-9
5. Garland SM, Smith JS. Human Papillomavirus vaccines current status and future prospects. *Drugs* 2010; 70:1079-98.
6. Lin K, Doolan K et al. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc* 2010; 109(1):4-24
7. Ercoli A, Iannone V et al. Advances in surgical management of cervical cancer. *Minerva Ginecol* 2009; 61:227-37
8. Scambia G, Ferrandina G et al. Is there a place for a less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 2001; 83:319-24
9. Panici PB, Angioli R et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol* 2005; 96:792-8
10. Rob L, Halaska M et al. Nerve Sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11:292-301
11. Altgassen C, Hertel H et al. AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2943-51
12. Lécureu F, Mathevet P et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29(13):1686-91
13. Ditto A, Martinelli F et al. Quality of life and sexual, bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical

- hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Jul; 19(5):953-7
14. Kruijdenberg CBM, van den Eiden LCG et al. Robot assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. *Gynecol Oncol* 2011; 120(3):334-9
  15. Pasic RP, Rizzo JA et al. Comparing robot assisted with conventional laparoscopic hysterectomy: impact on cost and clinical outcomes. *J M Invasiv Gynecol* 2010; 17:730-8
  16. Legge F, Paglia A et al. Ruolo dell'isterectomia laparoscopica nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. *Isterectomia laparoscopica. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2012 (in corso di stampa).*
  17. Legge F, Fuoco G et al. Pharmacotherapy of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(12):2059-75
  18. Vale C, Tierney JF et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5802-12
  19. [www.cancer.gov/clinicaltrials/](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/)
  20. Dueñas-González A, Zarbá JJ et al. 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; 29(13):1678-85

**ACRONIMI**

AOC	Advanced Ovarian Cancer
APC	Annual Percentage Change
ASR	Age Standardized Rate
BAK	Bcl-2 homologous Antagonist Killer
BAX	Bcl-2-Associated X protein
BMI	Body Mass Index
BRT	Brachiterapia
CA 125	Cancer Antigen / Carbohydrate Antigen 125
CDX2	Caudal type homeobox 2
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CI	Confidence Interval
CIR	Cumulative Incidence of Relapse
CO	Contraccettivi Orali
COC	Contraccettivi Orali Combinati
COX-2	Cyclooxygenase-2
CR	Complete Response
CSS	Cancer-Specific Survival
CT	ChemoTherapy
CTRTR	Chemotherapy and Radiotherapy
DFS	Disease-Free Survival
E6-AP	Ubiquitin-protein ligase E6-associated protein
EGF/EGFR	Epidermal Growth Factor/ EGF Receptor
EMA	Epithelial Membrane Antigen
EOC	Early Ovarian Cancer
ER	Estrogen Receptor
ERT	Estrogen Replacement Therapy
FADD	Fas-Associated Death Domain protein
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-PET
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FTP	Full-Term Pregnancy

GLUT1	Glucose Transporter 1
GREs	Glucocorticoid Responsive Elements
HB-EGF	Heparin Binding-Epidermal Growth Factor
HE4	Human Epididymis Protein 4
HIF-1 $\alpha$	Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$
HIPEC	Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy
H/L-SIL	High/Low grade-Squamous Intraepithelial Lesion
HNPCC	Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer
HPF	High Power Field
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
HSV	Herpes Simplex Virus
IDS	Interval Debulking Surgery
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IL-6/IL-6R	Interleukin-6/IL-6 Receptor
IMP-3	Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein-3
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IORT	Intra-Operative RadioTherapy
IP	Intraperitoneal
ITT	Intention-To-Treat population
IUD	Intra Uterine Device
LACC	Locally Advanced Cervical Cancer
LEER	Laterally Extended Endopelvic Resection
LEF/TCF	Lymphocyte Enhancer Factor/T-Cell Factor
LH	Luteinizing Hormone
LVSI	LymphoVascular Space Involvement
MA	Megestrol Acetate
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MCM 3-5	MiniChromosome Maintenance proteins 3-5
MELF	Microcystic Elongated Fragmented
MI	Myometrial Invasion
MMR	Mismatch Repair
MPA	Medroxyprogesterone Acetate

MPF	Megakaryocyte-Potentiating Factor
MTD	Maximum Tolerated Dose
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NACT	Neoadjuvant Chemotherapy
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B
OPN	Osteopontina
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
OUI	Orifizio Uterino Interno
PARP	PolyAdenosine diphosphate-Ribose Polymerase
PCI	Peritoneal Cancer Index
PCOS	Polycystic Ovarian Syndrome
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PET	Positron Emission Tomography
PET-ceTC	PET-contrast enhanced TC
PFS	Progression-Free Survival
PIK3	Phosphatidylinositol 3 Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3 Kinase catalytic alpha polypeptide
PIK3R1/2	Phosphatidylinositol 3 Kinase regulatory subunit 1/2 (p85 alpha/beta)
PPP	Per-Protocol Population
PR	Progesterone Receptor
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10
PVB	Cisplatino, Vincristina, Bleomicina
RCT	Randomized Controlled Trial
RM	Risonanza Magnetica
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relative Risk
RT	RadioTherapy
RVT	Radical Vaginal Trachelectomie
SCCAg	Squamous-Cell Carcinoma Antigen
SCSS	Surgical Complexity Scoring System

SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SIS	Saline Infusion Sonohysterography
STAT 1,3	Signal Transducer and Activator of Transcription 1,3
SUV	Standardized Uptake Value
TAP	Paclitaxel, Adriamicina, Cisplatino
TC	Tomografia Computerizzata
TEP	Paclitaxel, Epirubicina, Cisplatino
TIP	Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatino
TNF	Tumour Necrosis Factor
TOPO 2	Topoisomerase 2
TP	Paclitaxel, Cisplatino
TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
TUBB3	Class III $\beta$ -Tubulin
TVS	Trans-Vaginal Sonography
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR 1,2	VEGF Receptor 1,2
VLP	Virus Like Particle
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VPN	Valore Predittivo Negativo
VPP	Valore Predittivo Positivo
WAI	Whole Abdominal Irradiation
WAR	Whole Addominal Radiotherapy
WT1	Wilms Tumor 1