



Linee guida

NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE

Edizione 2015



Coordinatore	Sandro Pignata	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli	
Segretario	Carmen Pisano	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli	
Estensori	Alessandro Colombo	Radioterapia - Azienda Ospedaliera della Provincia - Lecco	
	Nicoletta Colombo	Ginecologia Oncologica Medica - Istituto Europeo di Oncologia - Milano	
	Stefano Greggi	Chirurgia Oncologica Ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli	
	Domenica Lorusso	Ginecologia Oncologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	
	Antonella Savarese	Oncologia Medica A - I.F.O. Regina Elena - Roma	
	Roberto Sorio	Oncologia Medica - C.R.O. IRCCS - Aviano (PN)	
Revisori	Enrico Breda	AIOM	Oncologia - Osp. Fatebenefratelli-Isola Tiberina - Roma
	Ines Cafaro	AIRO	Radioterapia e Medicina Nucleare - Istituti Ospedalieri di Cremona
	Rocco De Vivo	AIOM	Oncologia Medica - San Bortolo ULSS 6 - Vicenza
	Antonino Ditto	SIOG	Ginecologia Oncologica - Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori - Milano
	Emanuele Naglieri	AIOM	Oncologia Medica - Istituto Oncologico di Bari
	Giovanni Scambia	AIOM	Ginecologia Oncologica - Policlinico A. Gemelli - Roma

Indice

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO

1. Introduzione neoplasie dell'endometrio	7
2. Dati epidemiologici	7
3. Fattori di rischio ed eziologia	7
3.1 Fattori Ambientali	8
3.2 Fattori ormonali.....	9
3.3 Fattori eredo familiari	9
4. Istopatologia e biologia molecolare	10
5. Diagnosi	12
6. Stadiazione	13
6.1 Classificazione FIGO	13
6.2 Classificazione AJCC	14
7. Terapia chirurgica	15
7.1 STADIO I.....	17
7.2 STADIO II	18
7.3 STADIO III-IV	18
8. Fattori prognostici e categorie di rischio.....	20
9. Terapia adiuvante	20
9.1 Radioterapia	21
9.2 Chemioterapia	24
9.3 Combinazione Chemioterapia/Radioterapia	25
10. Terapia della recidiva e della malattia metastatica	28
11. Ormonoterapia	29
12. Nuove prospettive terapeutiche.....	31
13. Follow up	32
14. Figure	36
15. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	39

SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICE

16. Introduzione	42
17. Dati Epidemiologici	42
17.1 Incidenza	42
17.2 Età	42
17.3 Razza.....	43
18. Fattori di rischio ed eziologia.....	43
18.1 Fattori ambientali	43
18.2 Infezioni virali.....	43
19. Biologia molecolare	44
20. Screening.....	44
20.1 HPV DNA test	45
20.2 Vaccinazione profilattica contro le infezioni da HPV	45
21. Diagnosi	46
22. Stadiazione clinica	47

23. Trattamento	48
23.1 Chirurgia	48
23.2 Radioterapia	50
23.3 Chemioterapia	56
24. Fattori prognostici e categorie di rischio.....	59
25. Trattamento in base allo stadio	60
25.1 Tumori pre-invasivi.....	60
25.2 Tumori invasivi precoci	62
25.3 Tumori localmente avanzati.....	63
26. Terapia della recidiva.....	65
26.1 Terapia della recidiva loco regionale/centrale	65
27. Terapia della malattia metastatica.....	66
28. Nuove prospettive terapeutiche.....	68
29. Follow up	70
30. Figure	73

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Formulazione dei quesiti e delle raccomandazioni SIGN

La formulazione del quesito sul quale si andrà a porre la raccomandazione clinica non dovrebbe essere generico (del tipo: “qual è il ruolo di xxx nel trattamento...”), bensì aderente alla strutturazione P.I.C.O. e cioè:

“**Nei pazienti con** (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.).....
il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito).....
è suscettibile di impiego in alternativa a..... (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)?”

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi / metanalisi...) a sostegno della raccomandazione viene valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso è stato condotto: il *Livello di Evidenza* viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. I livelli di evidenza dovranno essere precisati (e riportati nel testo) solo per le evidenze (studi) che sostengono la raccomandazione clinica e che contribuiscono a formare il giudizio della Qualità delle Evidenze SIGN.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* viene quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO

1. Introduzione neoplasie dell'endometrio

Il *carcinoma dell'endometrio* è la neoplasia più importante del corpo dell'utero e costituisce la quarta causa più comune di cancro nel sesso femminile.

È il tumore ginecologico più frequente nei Paesi Industrializzati, ciò fa ipotizzare che fattori ambientali e dietetici, quali una dieta ricca di grassi, possano favorire un aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio.

2. Dati epidemiologici

Il *carcinoma dell'endometrio* rappresenta l'8-10% delle neoplasie femminili nei Paesi industrializzati con circa 288.000 nuovi casi e 74.000 morti per anno⁽¹⁾.

Negli Stati Uniti, nel 2007 sono stati registrati circa 39.000 nuovi casi, con 7.400 decessi. In Italia, si verificano circa 7.750 nuovi casi ogni anno.

Attualmente è al quarto posto tra i tumori del sesso femminile dopo il carcinoma della mammella, del colon e del polmone. L'analisi dei dati di prevalenza ha mostrato che circa 91.700 persone viventi in Italia hanno avuto un tumore dell'endometrio nel corso della loro vita; di queste, circa il 30% ha avuto una diagnosi di tumore dell'endometrio negli ultimi 5 anni⁽²⁾.

L'analisi dei *trend* dei tassi di molti Paesi industrializzati ha messo in evidenza come l'incidenza del tumore dell'endometrio sia cresciuta dagli anni '60 fino a raggiungere un picco negli anni '70 per poi stabilizzarsi. Inoltre, l'incremento dei tassi di incidenza età specifici (ASR, *Age Standardized Rate*) si era verificato soprattutto tra le donne in post-menopausa ed era generalmente più elevato nei Paesi occidentali (ASR: 44/100.000 USA; 23/100.000 Norvegia; 21/100.000 UK) rispetto ai Paesi orientali (ASR: 3/100.000 Bombay) ed africani (ASR: 4/100.000 Nigeria)⁽³⁾.

In particolare, negli USA si è assistito, dopo l'incremento dei tassi di incidenza tra il 1960 ed il 1970, ad un lento declino dell'incidenza dovuto principalmente al cambiamento della terapia sostitutiva in menopausa con soli estrogeni ad estrogeni opportunamente bilanciati con progestinici⁽⁴⁾. E' tipico della post-menopausa (<10% in premenopausa), l'incidenza aumenta tra i 50 ed i 70 anni per poi diminuire.

Bibliografia

- 1) Ferlay J, Shin HR et al. GLOBOCAN 2008, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010; <http://globocan.iarc.fr>.
- 2) AIRTUM 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>.
- 3) Cook SL, Weiss NS et al. Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*, edited by Schottenfeld D and Fraumeni JF, Jr. - 3rd ed. 2006: 1027-4.
- 4) Austin DF, Roe KM. The decreasing incidence of endometrial cancer: public health implications. *Am J Public Health* 1982 Jan; 72(1):65-8.

3. Fattori di rischio ed eziologia

La presenza di un'attività estrogenica non opposta dai progestinici (mancata antagonizzazione degli estrogeni) sembra essere la principale causa delle neoplasie endometriali. Menarca precoce, menopausa tardiva, policistosi ovarica, nulliparità, sembrano essere condizioni cliniche predisponenti l'insorgenza della neoplasia. Suddividiamo pertanto i fattori di rischio in tre categorie: fattori ambientali, ormonali, eredo familiari.

3.1 Fattori Ambientali

Obesità, ipertensione arteriosa, un regime alimentare ricco di grassi animali, epatopatie croniche sono elementi comuni nell'anamnesi patologica delle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio essendo responsabili di un' aumentata produzione di estrogeni a seguito dell'aromatizzazione di androgeni di provenienza surrenalica. Per contro attività fisica, diete ricche di fibre sembrano essere fattori protettivi.

Obesità

Molti studi epidemiologici hanno messo in evidenza infatti come i soggetti in sovrappeso (BMI: 25-29,9 kg/m²) ed obesi (BMI: \geq 30 kg/m²) hanno un rischio aumentato per molti tumori, tra cui il tumore dell'endometrio ⁽¹⁾.

Recentemente, sono stati pubblicati due meta-analisi^(2,3) sull'argomento. Lo studio di Renehan et al. (2008)⁽²⁾ ha analizzato 141 studi di coorte, pubblicati nel periodo 1988-2007, valutando l'associazione tra peso corporeo e rischio di tumore. Tra questi, 29 avevano informazioni relative all'associazione tra rischio di tumore dell'endometrio ed il peso dei soggetti ed evidenziavano una forte e significativa associazione per 5 kg/m² di incremento nel BMI con il tumore dell'endometrio (RR=1,59; 95% CI: 1,50-1,68). Lo studio di Crosbie et al. (2010)⁽³⁾ ha analizzato l'associazione tra BMI, ormonoterapia sostitutiva e rischio di tumore dell'endometrio. La meta-analisi è stata fatta considerando 24 studi prospettici pubblicati nel periodo 1966-2009, di cui 9 hanno contribuito all'analisi su ormonoterapia sostitutiva, stato menopausale e tipo istologico. Gli Autori hanno trovato che per 5 kg/m² di incremento nel BMI delle donne, il rischio di tumore dell'endometrio era RR=1,60 (95% CI: 1,52-1,68) e che l'associazione era più forte nelle donne che non avevano fatto uso di ormonoterapia (RR=1,90; 95% CI: 1,57-2,31) rispetto a quelle che ne avevano fatto uso (RR=1,18; 95% CI: 1,06-1,31). Questi risultati erano indipendenti dallo stato menopausale e dal tipo istologico e sostenevano l'ipotesi che l'iperestrogenia è un importante meccanismo che sta alla base dell'associazione tra BMI e tumore dell'endometrio, mentre la presenza di un rischio residuo nelle donne che hanno fatto uso di ormonoterapia sostitutiva indica il ruolo di altri fattori di rischio.

I meccanismi con i quali l'obesità induce o promuove l'oncogenesi sono diversi per ogni tumore⁽⁴⁾. Insulina, IGF (*Insulin-like Growth Factor*), steroidi ed Adipochina sono coinvolti in tale meccanismo. Una ipotesi presuppone che l'iperinsulinemia cronica diminuisca la concentrazione di IGF legato alla proteina 1 e di IGF legato alla proteina 2, che aumentano la biodisponibilità o l'IGF-1 libero, con un concomitante cambiamento dell'ambiente cellulare (mitogenesi e anti-apoptosi), inoltre promuove la genesi tumorale riducendo la concentrazione di *Sex-Hormone-Binding Globulin* (SHBG) nel sangue ed aumentando la biodisponibilità di estrogeni⁽⁴⁾.

In conclusione, le evidenze scientifiche indicano che il rischio di tumore dell'endometrio nelle donne obese è fortemente obeso è 5 volte superiore rispetto alle donne con un peso normale per la loro fascia di età e che l'obesità nelle donne è responsabile di circa il 40% dei tumori dell'endometrio.

Abitudini alimentari

Molti sono gli studi scientifici sul ruolo delle abitudini alimentari, in particolare il consumo di carne, sul rischio di tumore⁽⁵⁾. Una recente meta-analisi⁽⁶⁾ ha valutato i risultati di 22 lavori scientifici (3 studi di coorte; 9 caso-controllo di popolazione e 10 caso-controllo ospedalieri), pubblicati nel periodo 1993-2006 che riguardavano il consumo di carne rossa, di pollo, di uova e di derivati del latte. Gli Autori, pur evidenziando che i risultati conclusivi dovevano essere presi con prudenza considerando l'alta eterogeneità degli studi esaminati, concludevano che vi era una significativa associazione tra tumore dell'endometrio e consumo di carne (RR=1,26; 95% CI: 1,03-1,54 per 100 g/giorno di consumo), in particolare di quella rossa (RR=1,51; 95% CI: 1,19-1,93 per 100 g/giorno di consumo) e nessuna associazione significativa per consumo di carne di pollo, insaccati, prodotti del latte e uova.

3.2 Fattori ormonali

Molti studi pubblicati fino ad ora hanno messo in evidenza come la terapia con estrogeni senza l'aggiunta di progestinici, uno dei primi trattamenti introdotti per attenuare i sintomi della menopausa e migliorare la qualità della vita delle donne, aumenti il rischio di tumore dell'endometrio da 2 a 10 volte⁽⁷⁾. Per neutralizzare questi effetti, molte donne in post-menopausa, che non avevano subito l'isterectomia, sono state trattate con una terapia combinata contenente progestinici ed estrogeni. Evidenze epidemiologiche hanno suggerito che l'uso di questa terapia diminuiva il rischio di tumore dell'endometrio rappresentando pertanto un fattore protettivo.

Il trattamento con tamoxifene, agonista parziale degli estrogeni, è associato ad una maggior incidenza di cancro dell'endometrio nelle donne in trattamento ormonale adiuvante per cancro della mammella; pertanto è necessaria un'attenta valutazione ecografica dell'endometrio sia prima di iniziare il trattamento che durante lo stesso al fine di individuare tempestivamente eventuali modifiche dello spessore endometriale^(8,9).

L'utilizzo di combinazioni estro progestinici a scopo contraccettivo rappresenta un fattore protettivo determinando una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio di circa il 50%, con un effetto protettivo per più di 20 anni dopo la cessazione. In una recente revisione della letteratura (13 studi caso-controllo e 3 di coorte), Mueck et al. (2010)⁽¹⁰⁾ hanno osservato un effetto protettivo sul rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che avevano utilizzato contraccettivi orali rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso, con valori di rischio (OR) compresi tra 0,1 e 0,6 e con un valore medio di riduzione del rischio di circa il 50%⁽¹⁰⁾. Allo stesso modo, gli Autori hanno osservato una riduzione del rischio con la durata, con valori di OR per ≥ 3 anni verso < 1 anno compresi tra 0,3 e 0,5. Inoltre, l'effetto protettivo rimaneva anche dopo 20 anni dalla cessazione (OR=0,5).

3.3 Fattori eredo familiari

Oltre ad una maggiore predisposizione genetica al solo carcinoma endometriale, è possibile una predisposizione familiare a sviluppare tumori maligni in diversi organi (sindrome di Lynch di tipo II: endometrio, mammella, colon ed ovaio)⁽¹¹⁾. Nelle donne con sindrome di Lynch il rischio correlato all'insorgenza di tumori maligni è del 40-80% per ca del colon, 40-60% per ca dell'endometrio e 10-12% per ca ovarico⁽¹²⁾.

Al recente ASCO 2013 è stato proposto che l'insorgenza di una neoplasia endometriale in una donna giovane possa essere considerato come un evento sentinella di una sindrome di Lynch.

Bibliografia

- 1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: *AIRC 200*.
- 2) Renehan AG, Tyson M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet 2008 Feb 16; 371(9612):569-78*.
- 3) Crosbie EJ, Zwahlen M et al. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010 Dec; 19(12):3119-30*.
- 4) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer 2004; 4:579-91*.
- 5) Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per le patologie oncologiche ginecologiche *Alleanza contro il cancro -Giugno 2012-*.
- 6) Bandera EV, Kushi LH et al. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and metaanalysis. *Cancer Causes Control 2007 Nov; 18(9):967-88*.
- 7) IARC. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Hormones, vol. 72. Lyon: *International Agency for Research on Cancer, 1999*.
- 8) Assikis V.J. Neven P., Jordan V.C et al., A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur. J. Cancer 32A,1464-1476, 1996*.
- 9) The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. Kim HS, Jeon YT, Kim YB. *J Gynecol Oncol. 2008 Dec;19(4):256-60. doi: 10.3802/jgo.2008.19.4.256. Epub 2008 Dec 29*.

- 10) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010 Sep 23; 17(4):R263-71.
- 11) Garg K, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1869-77.
- 12) Backes FJ, Cohn DE. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):199-214. Review

4. Istopatologia e biologia molecolare

I tumori endometriali derivano dalle cellule ghiandolari di derivazione mulleriana. Nel 1983, Bokhman⁽¹⁾, sulla base di uno studio prospettico clinico-patologico, formulò l'ipotesi dell'esistenza di due varianti di carcinoma endometriale con diversa patogenesi: 1) carcinoma endometrioide di tipo I, estrogeno-dipendente, 2) il carcinoma non-endometrioide di tipo II, non estrogeno-dipendente, rappresentato dal carcinoma sieroso e dal carcinoma a cellule chiare^(2,3).

Carcinomi istologicamente bene o moderatamente differenziati sono tipici del primo gruppo; sono diagnosticati in stadi più frequentemente iniziali e sono associati ad una prognosi più favorevole. Il secondo gruppo include i carcinomi scarsamente differenziati con evoluzione più rapida e sfavorevole.

La patogenesi molecolare di queste forme è profondamente diversa.

Le principali alterazioni molecolari del carcinoma di tipo I sono rappresentate dal silenziamento del gene *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10*)⁽⁴⁾, da difetti dei geni di riparazione del DNA, da instabilità dei microsatelliti e da mutazioni dei geni *KRAS* e/o β -catenina e/o *PIK3* (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), mentre i carcinomi sierosi spesso presentano mutazioni del gene *p53*, inattivazione del gene *p16*, bassa espressione di E-caderina ed iperespressione di HER-2. Il profilo immunofenotipico e molecolare del carcinoma a cellule chiare non è ancora ben definito, anche se dati recenti sembrano evidenziare l'importanza della mutazione del gene *ARID1A*⁽⁵⁾.

Lo stadio FIGO, il grado di differenziazione, la profondità di invasione miometriale, l'invasione degli spazi linfovaskolari (LVSI), l'interessamento cervicale e lo stato linfonodale sono le più comuni variabili prognostiche per il carcinoma di tipo I.

Tipi Istologici

Esistono diversi istotipi di carcinomi dell'endometrio con diversa incidenza (Tabella 1). Descriviamo brevemente le loro caratteristiche salienti.

- ✓ **Adenocarcinoma endometrioide:** è l'istotipo più frequente ed è estrogeno correlato. È generalmente puro, in rari casi, tuttavia, può essere associato alla presenza di un carcinoma non endometrioide e la proporzione delle componenti influenza la diffusione della malattia e la prognosi. Per definizione, la componente di carcinoma non endometrioide deve rappresentare almeno il 10%, perché un carcinoma sia definito come misto. Il grado di differenziazione è più frequentemente G1-G2 che G3 e si identifica in base alla percentuale di aree solide non squamose (G1 se <5%, G2 dal 6 al 50%, G3>50%). L'adenocarcinoma endometrioide può presentare una serie di aspetti morfologici che sono considerati espressione della potenzialità dell'epitelio mulleriano⁽⁶⁾. Tali aspetti possono essere focali o diffusi e, quando significativi, determinano una variante istologica.
- ✓ **Adenocarcinoma sieroso-papillare:** rappresenta il prototipo dell'adenocarcinoma non endometrioide. È raro, circa il 5-10% dei carcinomi dell'endometrio, e va sospettato in donne in fascia di età di 10 anni superiore a quella dell'adenocarcinoma endometrioide o con anamnesi positiva per irradiazione pelvica, terapia prolungata con tamoxifene e cancro della mammella. Presenta invasione del miometrio ed associato ad invasione vascolare, spesso, sino al 75% dei casi, si presenta allo stadio III o IV, con metastasi ai linfonodi pelvici e para-aortici. Ha una prognosi peggiore rispetto alla forma endometrioide.

- ✓ **Adenocarcinoma a cellule chiare:** tipici dell'età avanzata, hanno prognosi sfavorevole. E' molto più raro dell'adenocarcinoma sieroso, circa l'1% dei carcinomi dell'endometrio. Appare come un gruppo eterogeneo, in quanto alcuni carcinomi hanno caratteristiche considerate tipiche ed altri, che rappresentano sino ai due terzi dei carcinomi a cellule chiare, presentano caratteristiche analoghe ai carcinomi sierosi. Il carcinoma a cellule chiare tipico, per definizione, ha gli stessi caratteri istologici architetturali del carcinoma a cellule chiare di altre sedi genitali.
I carcinomi endometrioidi di grado 3, i carcinomi sierosi ed i carcinomi a cellule chiare sono considerati carcinomi di alto grado⁽⁷⁻⁹⁾.
- ✓ **Adenocarcinoma mucinoso:** va distinto dall'adenocarcinoma endocervicale primitivo (prognosi peggiore) da cui si differenzia per la scarsa presenza di mucina.
- ✓ **Carcinoma squamoso:** va distinto dall'adenocarcinoma a differenziazione squamosa per l'assenza di differenziazione ghiandolare e dai carcinomi a cellule squamose della cervice uterina diffusi a livello endometriale.
- ✓ **Tumori misti.** Le diverse componenti superano ciascuna il 10% del totale.
- ✓ **Carcinoma indifferenziato:** Tumori composti da masse solide di cellule indifferenziate possono essere associati ad adenocarcinoma endometriode o rappresentare l'unica componente documentata nel tumore. Più rari sono i carcinomi indifferenziati a piccole cellule, simili a quelli di altri organi, che mostrano differenziazione neuroendocrina con positività a cromogranina, sinaptofisina ed altri tipici marcatori. Un ulteriore tipo di carcinoma indifferenziato, recentemente descritto è noto come carcinoma de differenziato⁽¹⁰⁾, è caratterizzato dall'associazione di un adenocarcinoma grado 1 o 2 e di un carcinoma indifferenziato composto da cellule uniformi, ovoidali o tondeggianti con grandi nuclei con cromatina vescicolare e nucleoli prominenti. Varianti includono stroma mixoide e cellule raddoidi. Questi carcinomi dedifferenziati sono tipicamente associati alla sindrome di Lynch.

La diffusione è correlata al grado di differenziazione. Tumori G1 tendono a limitarsi all'endometrio, mentre quelli G3 presentano in una maggiore percentuale interessamento miometriale; questo consente di predire un coinvolgimento linfonodale e metastasi a distanza anche indipendentemente dalla differenziazione della neoplasia. I principali fattori di rischio per la comparsa di metastasi a distanza sono il grado istologico, il grado di interessamento miometriale, l'invasione degli spazi linfatici e vascolari, l'interessamento cervicale, la diffusione extrauterina della neoplasia e il tipo istologico. Le sedi di più frequente localizzazione secondaria sono polmone, fegato, ossa (prevalentemente vertebre), cervello.

Tabella 1 Istotipi del carcinoma endometriale e frequenza

Istotipo	%
Adenocarcinoma endometriode	75-80%
Adenocarcinoma sieroso-papillare	< 10%
Adenocarcinoma a cellule chiare	2-4%
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma squamoso	< 1%
Adenocarcinoma misto	< 1%
Adenocarcinoma Indifferenziato	< 1%

Bibliografia

- 1) Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-7.
- 2) Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87.
- 3) Llobet D, Pallares J et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62:777-85.
- 4) Chang YN, Zhang Y et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96:957-61.

- 5) Wiegand KC, Lee AF et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224:328-33.
- 6) Nicolae A, Preda O et al. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* 2011; 64:97-106.
- 7) Cirisano FD, Robboy SJ et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-65.
- 8) Soslow RA, Bissonnette JP et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:979-87
- 9) Alkushi A, Kobel M et al. High-Grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:343-50.
- 10) Tafe LJ, Garg K et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathol* 2010; 23:781-9.

5. Diagnosi

L'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato, nella grande maggioranza dei casi, da un sanguinamento vaginale anomalo, sia esso una perdita ematica vaginale in menopausa sia un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale normale in età fertile.

Assai raramente, infatti, la neoplasia decorre in maniera asintomatica e la diagnosi viene posta in modo accidentale.

In considerazione dell'aumentata incidenza del carcinoma endometriale e della minore età di insorgenza, è necessario sottoporre a controllo clinico strumentale tutte le pazienti in età feconda che presentino una metrorragia intermestruale.

Dolore e leucoxantorrea sono in genere dovuti a fenomeni necrotico colliquativi, tipici delle fasi più avanzate di malattia. Un interessamento linfonodale importante può determinare edema agli arti inferiori, al pube e alla vagina. Dolori addominali, pelvici, lombosacrali e glutei, sindromi sub occlusive, dolori ossei e dispnea sono i segni tardivi di diffusione metastatica della malattia.

In ogni donna che lamenti una perdita ematica vaginale anomala, il primo esame da eseguire è l'ecografia trans-vaginale (TVS, *Trans-Vaginal Sonography*)⁽¹⁾. Tale esame permette di valutare lo spessore endometriale (sospetto se >5mm in postmenopausa, in periodo fertile può variare tra 1 e 14 mm in funzione del periodo del ciclo mestruale) e la eventuale presenza di ispessimenti focali. L'aggiunta del color e del power Doppler rende possibile studiare con accuratezza la perfusione ematica dell'endometrio normale e dei processi espansivi a suo carico⁽²⁾.

La diagnosi di carcinoma endometriale si basa essenzialmente sulla valutazione del tessuto endometriale ottenuto attraverso prelievi biotipici mirati sotto guida isteroscopica.

La RM con mezzo di contrasto paramagnetico è in grado di stadare in maniera completa il carcinoma dell'endometrio, consentendo di valutare il grado di infiltrazione miometriale con una sensibilità dell'87%, l'infiltrazione dello stroma della cervice con una sensibilità dell'80% e delle pareti della vagina. Permette inoltre di valutare l'infiltrazione del tessuto adiposo dei parametri e la presenza di linfadenomegalie pelviche o lombo-aortiche in una sola metodica con un'accuratezza del 76%⁽³⁾.

La TC presenta scarsa accuratezza diagnostica, utile nella stadiazione (TC addome utile nello studio dei linfonodi e del fegato).

In aggiunta alle modalità di *imaging* morfologiche, è stata recentemente proposta per lo studio del carcinoma endometriale la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con F-18 fluorodeossiglucosio (FDG). Tale metodica è impiegata per la rilevazione di metastasi linfonodali (N)^(4,5) per la valutazione pre chirurgica che nel follow up post operatorio⁽⁶⁾, sebbene non sia da considerare nella normale pratica clinica.

La scintigrafia ossea è limitata ai casi clinicamente sospetti di localizzazione ossea.

Bibliografia

- 1) Savelli L, Ceccarini M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May; 31(5):560-6.
- 2) Epstein E et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(5):586-93.

- 3) Manfredi R, Mirk P et al. Loco-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in predicting surgical staging. *Radiology* 2004; 231:372-8.
- 4) Suga T, Nakamoto Y et al. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2011 May; 25(4):269-75. Epub 2011 Mar 9.
- 5) Signorelli M, Guerra L et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecologic Oncology* 2009; 115(2):231-5.
- 6) Saga T, Higashi T et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of postoperative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17:197-203.

6. Stadiazione

La stadiazione del tumore dell'endometrio si basa sulla valutazione anatomico-patologica e non clinica della malattia. Sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)⁽¹⁾ e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer)⁽²⁾.

6.1 Classificazione FIGO

La stadiazione FIGO del 2009 è quella più largamente utilizzata e differisce dalla precedente classificazione⁽⁴⁾ in quanto stratifica in maniera più accurata i sottostadi⁽¹⁾ (Tabella 2 a, b)

La stadiazione FIGO non tiene in considerazione il grado di differenziazione cellulare (G1-2-3), l'istotipo e l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, che rimangono fattori prognostici indipendenti, così come il volume tumorale ≤ 2 cm o > 2 cm⁽³⁾, introdotto nel modello predittivo del rischio di metastasi linfonodali adottato dai Ginecologi Oncologi della *Mayo Clinic*⁽¹⁾.

La rilevanza prognostica della citologia peritoneale è ancora dibattuta e, nella nuova stadiazione, l'eventuale positività deve essere segnalata senza per questo modificare l'allocatione nello stadio.

Tabella 2a. Adenocarcinoma endometriale -Stadiazione FIGO 2009

Stadio I	Tumore limitato al corpo dell'utero
IA	Nessuna infiltrazione o $< 1/2$ del miometrio
IB	Infiltrazione $> 1/2$ del miometrio
Stadio II	Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero
Stadio III	Estensione locale o regionale
IIIA	Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie
IIIB	Estensione alla vagina o ai parametri
IIIC	Estensione ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
	IIIC1 Linfonodi pelvici positivi
	IIIC2 Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
Stadio IV	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza
IV A	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
IV B	Metastasi a distanza

Tabella 2b: Stadiazione FIGO 1988

Stadio	Definizione
I	Tumore limitato alle ovaie
IA	Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite; capsula integra, assenza di tumore sulla superficie
IB	Tumore limitato alle due ovaie, assenza di ascite, capsula integra, assenza di tumore sulla superficie
IC	Tumore allo stadio IA o IB, ma con tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con citologia del liquido ascitico positiva o con washig peritoneale positivo
II	Tumore che interessa una o entrambe le ovaie con estensione pelvica
IIA	Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
IIB	Estensione ad altri tessuti pelvici
IIC	Tumore allo stadio IIA o IIB, ma con tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con citologia del liquido ascitico positiva o con washig peritoneale positivo
III	Tumore interessante una o entrambe le ovaie con metastasi peritoneali extrapelviche e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi, metastasi sulla superficie epatica, tumore limitato alla pelvi ma con dimostrazione istologica di metastasi all'omento e/o al piccolo intestino
IIIA	Tumore limitato alla piccola pelvi, linfonodi negativi, diffusione microscopica istologicamente confermata alla superficie peritoneale addominale
IIIB	Tumore allo stadio IIIA con disseminazione alla superficie peritoneale addominale non eccedente i 2 cm
IIIC	Metastasi addominali di diametro > 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi
IV	Metastasi a distanza. Versamento pleurico con citologia positiva. Metastasi epatiche parenchimali

6.2 Classificazione AJCC

La stadiazione AJCC⁽²⁾ è qui riportata per completezza ma poco utilizzata.

Il sistema AJCC classifica il tumore della cervice uterine sulla base di tre fattori:

- L'estensione del tumore (T);
- Coinvolgimento linfonodale (N);
- Presenza di metastasi a distanza (M);

Comprende il tumore in situ (Tis), non classificato nel sistema FIGO.

TX: tumore primitivo non definibile

T0: tumore primitivo non evidenziabile

Tis: carcinoma *in situ*

T1: tumore limitato al corpo dell'utero

- T1a: tumore confinato all'endometrio o invade meno della metà del miometrio
- T1b: tumore invade la metà o più del miometrio

T2: tumore invade la cervice, ma non si estende al di fuori dell'utero

T3: diffusione locale e/o regionale del tumore

- T3a: il tumore invade la sierosa e/o gli annessi (estensione diretta e/o metastasi). La citologia peritoneale positiva non modifica lo stadio
- T3b: interessamento della vagina (estensione diretta o metastasi) o parametri

T4: invasione della mucosa della vescica e/o intestinale (La presenza di edema bolloso non è sufficiente per classificare la neoplasia T4)

Nx: metastasi linfonodali non valutabili

N0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali

N1: metastasi ai linfonodi regionali (linfonodi pelvici)

N2: metastasi ai linfonodi regionali paraortici, senza o con positività dei linfonodi pelvici

Mx: metastasi a distanza non valutabili

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: presenza di metastasi a distanza (include metastasi ai linfonodi inguinali, intraperitoneo, polmone, fegato o osso. Sono escluse le metastasi ai linfonodi para-aortici, vagina, sierosa pelvica, o annessi)

Bibliografia

- 1) Pecorelli S. Revised FIGO staging for endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105(2):103-4.
- 2) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York.
- 3) Schink JC et al. Tumor size in endometrial cancer: a prospective factor for lymph node metastases. *Obstet Gynecol* 1987; 70:216.
- 4) Creasman WT. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-7.

7. Terapia chirurgica

Introduzione

La chirurgia primaria rappresenta il mezzo fondamentale ai fini stadiativi e terapeutici, ma richiede un accurato inquadramento preoperatorio della malattia (coinvolgimento o meno del canale cervicale, istotipo e grado di differenziazione, eventuale presenza di diffusione extrauterina intra o retroperitoneale alla diagnostica per immagini, opportuna nei casi ad alto rischio istologico) e della paziente, in quanto diverse sono le opzioni in termini di via di accesso e radicalità chirurgica (Tabella 3). L'isterectomia totale extrafasciale (radicale di tipo A, secondo la nuova classificazione dell'isterectomia radicale redatta da Querleu-Morrow⁽¹⁾) rappresenta la procedura necessaria e sufficiente in termini di radicalità sul T uterino nella grande maggioranza dei casi, con malattia limitata al corpo uterino, associata ad annessiectomia bilaterale e valutazione citologica del lavaggio peritoneale⁽²⁾, tanto che lo studio randomizzato ILIADE non ha mostrato nessun beneficio di sopravvivenza con l'estensione della radicalità ai parametri⁽³⁾. (**Livello di evidenza: 1++**)

Nell'ambito della malattia limitata al corpo uterino, in donne giovani desiderose di prole può essere considerato, in casi selezionati (non appartenenza a famiglie portatrici di sindrome di Lynch II, istotipo endometrioidale intramucoso ben differenziato), un trattamento conservativo mediante uso di terapia progestinica orale o endouterina, preceduta o meno da resectoscopia⁽⁴⁾. **(Livello di evidenza: 4)**

La questione riguardante le indicazioni alla linfadenectomia pelvica/aortica (tuttora raccomandata dalla FIGO) resta ancora aperta; la linfadenectomia sembra avere valenza stadiativa ma non terapeutica, come dimostrato da due ampi studi randomizzati che, pur criticabili per alcuni aspetti, non hanno evidenziato alcun vantaggio né in termini di sopravvivenza globale che libera da malattia : in particolare, nello studio internazionale MRC-ASTEC (n=1408), p=0.83 per la sopravvivenza globale e p=0.14 per quella libera da malattia⁽⁵⁾; nello studio italiano (n=504), rispettivamente, p=0.68 e p=0.50⁽⁶⁾. La linfadenectomia pelvica, ai fini terapeutici, non può quindi essere raccomandata come procedura di routine e Le indicazioni a tale procedura, discutibilmente se estesa ad entrambe le aree pelvica ed aortica, restano legate alla presenza di fattori di rischio intermedio/alto nella malattia limitata all'utero o di linfadenopatie clinicamente evidenti. **(Livello di evidenza: 1+)**

Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica ± assistenza vaginale, la via vaginale ± assistenza laparoscopica, la via "robotica" di più recente introduzione; la via vaginale "pura", in relativo disuso dopo l'avvento della laparoscopia, può trovare indicazione nella paziente fragile con malattia a basso rischio di diffusione intraperitoneale (istotipo endometrioidale ben differenziato con invasione miometriale < 50%)⁽⁷⁾. Per quanto attiene la via laparoscopica, nell'ampio studio randomizzato GOG-LAP2 che ha confrontato in 2616 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio la via laparoscopica con la via laparotomia, ha concluso che, sebbene i requisiti statistici di non-inferiorità non siano stati raggiunti in termini di recidive, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 90% in entrambi i gruppi, con beneficio in termini di tempo di ospedalizzazione, controllo del dolore, complicanze, e qualità di vita a favore dell'approccio laparoscopico⁽⁸⁾. **(Livello di evidenza: 1+)**

Per quanto attiene l'approccio robotico, è riportato un numero di complicanze significativamente minore rispetto alla via laparotomia⁽⁹⁾ **(Livello di evidenza: 3)**, e con minore perdita ematica, conversione laparotomica, tempo operatorio e durata della degenza rispetto alla via laparoscopica nelle pazienti obese⁽¹⁰⁾. **(Livello di evidenza: 3).**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'isterectomia totale extrafasciale (radicale di tipo A) rappresenta la procedura necessaria e sufficiente in termini di radicalità sul T uterino nella grande maggioranza dei casi, con malattia limitata al corpo uterino, associata ad annessiectomia bilaterale e valutazione citologica del lavaggio peritoneale. (3)	Positiva forte
D	In donne giovani desiderose di prole può essere considerato, in casi selezionati (non appartenenza a famiglie portatrici di sindrome di Lynch II, istotipo endometrioidale intramucoso ben differenziato), un trattamento conservativo mediante uso di terapia progestinica orale o endouterina, preceduta o meno da resectoscopia. (4)	Positiva debole
A	La linfadenectomia sembra avere valenza stadiativa ma non terapeutica. Le indicazioni a tale procedura, restano legate alla presenza di fattori di rischio intermedio/alto nella malattia limitata all'utero o di linfadenopatie clinicamente evidenti. (5,6)	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'accesso chirurgico per via vaginale "pura" può trovare indicazione nella paziente fragile con malattia a basso rischio di diffusione intraperitoneale (istotipo endometrioides ben differenziato con invasione miometriale < 50%). (7)	Positiva debole
B	La chirurgia laparoscopica rispetto alla laparotomia produce lo stesso outcome oncologico con ridotte complicanze intra e post operatorie. (8)	Positiva forte
D	L'accesso chirurgico robotico, è caratterizzato da un numero di complicanze significativamente minore rispetto alla via laparotomica, e con minore perdita ematica, conversione laparotomica, tempo operatorio e durata della degenza rispetto alla via laparoscopica nelle pazienti obese. (9,10)	Positiva debole

7.1 STADIO I

L'approccio chirurgico standard per il trattamento del carcinoma dell'endometrio in stadio I è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale⁽³⁾ (**Livello di evidenza: 1++**) e dall'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia⁽²⁾

E' dal 1990 che il ruolo della linfadenectomia in questo gruppo di pazienti è oggetto di discussione. Da uno studio randomizzato italiano condotto su 514 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I (venivano esclusi gli stadi IA-IB G1 secondo la stadiazione FIGO 1998 e gli istotipi speciali) è emerso che la linfadenectomia non determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (81.0% vs 81.7% a 5 anni, rispettivamente nel braccio con e senza e sopravvivenza globale (85.9% vs 90.0% a 5 anni)⁽⁵⁾.

Un'ulteriore conferma di questi dati emerge dall'analisi dei risultati dello studio ASTEC, dove la linfadenectomia pelvica, non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e intervallo di tempo libero da malattia⁽⁴⁾.

Il limite di questi studi è che hanno incluso una popolazione in cui il rischio di presentare metastasi linfonodali era troppo basso per poter evidenziare un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza (percentuale di positività linfonodale pari al 13 e al 9% rispettivamente). Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo della linfadenectomia nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni autori suggeriscono di considerare una stadiazione chirurgica completa nelle pazienti con rischio intermedio-alto (stadio IA G3 e IB, FIGO 2009) per identificare quelle pazienti che richiedono un trattamento adiuvante postoperatorio. L'estensione della linfadenectomia è stata valutata in un ampio studio retrospettivo pubblicato nel 2010 che ha confrontato la linfadenectomia pelvica vs linfadenectomia pelvica e paraortica (studio SEPAL). Dai dati emersi, le pazienti ad alto rischio hanno beneficiato di una linfadenectomia pelvica e lomboortica in termini di sopravvivenza globale⁽¹¹⁻¹⁵⁾ (**Livello di evidenza: 3**).

Siamo in attesa dei risultati di altri studi randomizzati volti a valutare il ruolo della linfadenectomia al fine di chiarire quale sia l'iter terapeutico più efficace per le pazienti ad alto rischio.

Da qualche anno è stato introdotto, anche per il carcinoma dell'endometrio, il concetto del linfonodo sentinella. Questa tecnica sembra essere particolarmente attraente e potenzialmente vantaggiosa in questo subset di pazienti (pazienti obese spesso con malattie concomitanti metaboliche, in cui la linfadenectomia potrebbe metterle più a rischio di complicanze).

Tuttavia il drenaggio linfatico del corpo uterino è complesso e questo rende questa metodica difficile da sviluppare. Tale procedura al momento è ancora da ritenersi sperimentale, nonostante gli interessanti risultati preliminari riportati da alcuni gruppi⁽¹⁶⁾.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio in stadio I l'isterectomia e l'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia devono essere praticate. (3)	Positiva forte

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	<i>In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la linfadenectomia può essere raccomandata nelle pazienti ad alto rischio per guidare la successiva terapia adiuvante.</i> <i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della linfadenectomia in pazienti ad alto rischio di recidiva", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 15).</i>	Positiva debole

7.2 STADIO II

In questo gruppo di pazienti, l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale in presenza di coinvolgimento evidente del parametrio⁽¹⁷⁾. La chirurgia deve essere modulata in accordo alla recente classificazione dell'isterectomia radicale⁽¹⁾ per ottenere margini liberi da neoplasia. **(Livello di evidenza: 3)**, nell'annessiectomia bilaterale e nella linfadenectomia pelvica sistematica con o senza linfadenectomia aortica⁽²⁾. **(Livello di evidenza: 4)**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'isterectomia radicale migliora significativamente la prognosi negli stadi II rispetto all'isterectomia semplice. (17)	Positiva debole
D	L'approccio chirurgico negli stadi II consiste nell'isterectomia radicale, nell'annessiectomia bilaterale e nella linfadenectomia pelvica sistematica con o senza linfadenectomia aortica. (2)	Positiva debole

7.3 STADIO III-IV

Nelle pazienti con malattia diffusa / metastatica, l'approccio chirurgico ha un ruolo palliativo, poiché il trattamento di scelta è quello chemioterapico sistemico con carboplatino e paclitaxel. Alcuni autori suggeriscono di considerare il massimo sforzo chirurgico nelle pazienti con un buon performance status (18-20).

Qualora la chirurgia non sia fattibile a causa di controindicazioni mediche (5-10% delle pazienti), accanto al trattamento medico con carboplatino e paclitaxel può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico esterno, con o senza brachiterapia, per il controllo locale di malattia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti con malattia diffusa/metastatica e con un buon performance status si potrebbe considerare il massimo sforzo chirurgico (*)	Negativa debole
D	Qualora la chirurgia non sia fattibile a causa di controindicazioni mediche, accanto al trattamento medico con carboplatino e paclitaxel può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico esterno, con o senza brachiterapia (*)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

Bibliografia

- 1) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-30.
- 2) FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Denny L, Hacker NF, Gori J, et al.: Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecologic Cancers. www.figo.org/publications/staging_classifications
- 3) Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3431-41.
- 4) Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011;120:43-6.
- 5) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
- 6) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
- 7) Susini TI, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):362-7.
- 8) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700
- 9) Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA, et al. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:551e1-9.
- 10) Burke WM, Gossner G, Goldman NA, et al. Robotic surgery in the obese gynecologic patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:420-30.
- 11) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165-1172.
- 12) Coronado PJ1, Fasero M, Baquedano L, Martinez-Maestre MA, Casado A, Vidart JA, Herraiz MA Impact of the Lymphadenectomy in High-Risk Histologic Types of Endometrial Cancer: A Matched-Pair Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Mar 19.
- 13) Mell LK1, Carmona R, Gulaya S, Lu T, Wu J, Saenz CC, Vaida F. Cause-specific effects of radiotherapy and lymphadenectomy in stage I-II endometrial cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6;105(21):1656-66
- 14) Kim HS1, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 May;42(5):405-12.
- 15) May K1, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1).
- 16) Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-7
- 17) Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430-7.

- 18) Shih KK, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122(3):608–11. 926
- 19) Lambrou NC, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93(3):653–8. 929
- 20) Bristow RE, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):85–91. 933; 375:1165-1172.

8. Fattori prognostici e categorie di rischio

In base alla presenza di diversi fattori prognostici⁽¹⁻⁴⁾ (età, stadio della malattia, tipo di istologia, grado istologico, profonda infiltrazione miometriale, interessamento degli spazi vascolari, coinvolgimento linfonodale), le pazienti sono suddivisi in classi di rischio. La classificazione riportata è quella aggiornata dalla FIGO nel 2009

Tabella 3. Distribuzione in classi di rischio del tumore dell'endometrio

Classe di rischio	FIGO 2009	Grado	Istologia
<i>Basso</i>	IA	1-2	E
<i>Intermedio</i>	IB	1-2	E
	IA	3	E
<i>Alto</i>	IB	3	E
	II-III-IV	1-2-3	E
	IA-IB	-	SP / CC

Legenda. E: endometrioid; CC: cellule chiare; SP: sieroso capillifero; IM: invasione miometriale

Bibliografia

- 1) Creasman WT, Odicino F et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95 (Suppl.1):S105-S143.
- 2) Watari H, Todo Y et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96:651-7.
- 3) Chang SJ, Kong TW et al. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:58-64.
- 4) Briët JM, Hollema H et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96:799-804.

9. Terapia adiuvante

La scelta della terapia adiuvante è una questione aperta. Fino a pochi anni fa, la radioterapia, intesa come radioterapia esterna (EBRT), brachiterapia (BT) o come combinazione di queste, è stata applicata sistematicamente in quasi tutte le pazienti con rischio intermedio o alto e spesso nel gruppo a basso rischio. La recente pubblicazione di numerosi studi clinici controllati ha aperto nuove prospettive su questi temi. La maggior parte degli studi riportati in letteratura fanno riferimento alla stadi azione FIGO 1998 perché si sono svolti negli anni in cui era in vigore la precedente classificazione. Gli studi pubblicati più recentemente, dopo il 2010, fanno riferimento alla nuova classificazione. Per chiarezza per il lettore. Nel testo sono state riportate le classificazioni originali come descritte dagli autori stessi nei testi pubblicati.

9.1 Radioterapia

Basso rischio (stadio IA-IB G1-2; IIA invasione miometriale <50%, G1-2)

Non richiede alcun trattamento aggiuntivo dopo l'intervento chirurgico, in particolare data l'elevata probabilità di recupero di una ricaduta che nel 70% dei casi si verifica nella vagina, con una probabilità di controllo della malattia a 5 anni di circa il 50-70%^(1,2). Uno studio clinico controllato pubblicato nel 2009 da Sorbe, confrontando osservazioni contro BT vaginale in questa categoria di pazienti, conferma che non ci sono differenze significative tra i due gruppi in termini di controllo locale (96,9% osservazione, 98,8% brachiterapia), sopravvivenza globale e tossicità, peraltro moderata in entrambi i gruppi⁽³⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nessuna differenza in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e tossicità tra le pazienti non sottoposte a trattamento adiuvante e quelle trattate con BT vaginale. (3)	Negativa forte

Rischio intermedio (IA-B G3; IC G1-2; IIA invasione miometriale > 50%, G1-2)

In questa popolazione i problemi sono maggiori a causa della eterogeneità della popolazione. Nella letteratura sono stati pubblicati cinque studi clinici controllati sul ruolo della terapia adiuvante per questo gruppo di tumori.

La radioterapia transcutanea (RT) ha dimostrato un impatto significativo sul controllo locale di malattia, ma non una migliore sopravvivenza globale.

Lo studio pubblicato nel 1980 da Aalders che confronta una BT adiuvante associata a RT con la stessa BT vaginale in 540 pazienti allo stadio I, ha mostrato un aumento significativo del controllo locale (98,1% vs 93,1%) per la terapia combinata, mentre un vantaggio in termini di sopravvivenza globale era presente solo nel sottogruppo delle pazienti con invasione profonda del miometrio e tumore G3. Questo studio dimostra inoltre che l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari (LVSI) è un importante fattore prognostico, con un tasso di mortalità significativamente più alta nelle pazienti che presentano questa caratteristica⁽⁴⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Risultati sostanzialmente simili sono riportati nell'importante studio PORTEC-1 (RT pelvica vs osservazione in 714 pazienti stadio IB, G2-3, IC, G1-2), con una riduzione del rischio di recidiva locale dal 14% al 5%, ma nessun vantaggio sulla sopravvivenza globale. Gli autori hanno concluso che la radioterapia post-operatoria non è indicata nelle pazienti con carcinoma endometriale G1 e infiltrazione miometriale >50% al di sotto di 60 anni e pazienti con tumori G2 con invasione superficiale⁽⁵⁾. Una valutazione degli effetti tardivi tossici mostra che vi è una differenza significativa tra i due gruppi con tossicità complessiva del 26% per il gruppo radioterapia rispetto al 4% per il braccio osservazione. Inoltre tutti i G3-4 tossicità (3%) sono stati registrati nel gruppo radioterapia⁽⁶⁾. Questi risultati sono confermati da una nuova valutazione con follow-up di 15 anni, in cui l'analisi multivariata conferma il significato prognostico di criteri di rischio alto/intermedio (HIR) per la scelta del trattamento (G3, età > 60 anni e l'invasione miometriale >50 %). Nelle pazienti trattate con RT è stato anche rilevato un aumentato rischio di tumori secondari.

Pertanto si conferma che radioterapia esterna deve essere evitata nelle pazienti con cancro endometriale in categoria di rischio basso/intermedio⁽⁷⁻⁸⁾.

Nel trial GOG 99 di 390 pazienti, con un disegno simile al PORTEC-1, c'è stata una significativa riduzione del tasso di recidiva pelvica nel braccio RT (1,7 vs 12%), più evidente nel sottogruppo di pazienti definite come categoria di rischio intermedio/alto (HIR) in base ai seguenti fattori di rischio: età avanzata, grado del tumore moderato - scarsamente differenziato, presenza di LVSI, ed invasione del terzo esterno del miometrio. Il sottogruppo di pazienti HIR è caratterizzato dalla presenza di: età > 70 anni con solo uno degli altri fattori di rischio, pazienti di età 50 anni o più con due degli altri fattori di rischio, o qualsiasi età con tutti tre gli altri fattori di rischio.

La differenza di OS tra i due bracci (95,8 vs.92.6%) non raggiunge la significatività statistica. Si deve tuttavia notare che in circa la metà delle pazienti decedute la causa non era collegata al cancro endometriale⁽⁹⁾.

Questo studio è stato criticato in quanto gran parte delle pazienti erano in classe di rischio basso (58% stadio IB, 82% di grado 1 o 2, il 41% sotto i 60 anni). Inoltre, dato che l'arruolamento dei pazienti è stato chiuso più di 8 anni prima della pubblicazione del documento, non è chiaro perché siano presi in considerazione i tassi di controllo locale a 2 anni e i tassi di sopravvivenza a 4 anni: le recidive tardive non sono rare, anche se la maggior parte di queste si verificano nei primi 24 mesi⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Nello studio di non-inferiorità PORTEC-2, 427 pazienti in classe di rischio intermedio-alto (età > 60 anni, stadio IC G1-2, o stadio IIA IBG3 G1-2 con invasione miometriale <50%) sono state randomizzate tra la BT vaginale e radioterapia esterna: nonostante un modesto ma significativo aumento della recidiva pelvica nel braccio BT (3,6% vs 0,3%), i tassi di metastasi a distanza, sopravvivenza libera da malattia e globale sono stati simili.

La conclusione è che la BT vaginale è efficace nel garantire il controllo vaginale, con meno effetti tossici gastrointestinali rispetto a EBRT (G1-2 12,6% vs 53,8%); così la BT vaginale dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta nel cancro endometriale in classe di rischio intermedio-alto, grazie a una ridotta tossicità e a una migliore qualità della vita⁽¹²⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Questi risultati sono stati confermati in uno studio clinico svedese pubblicato nel 2011, in cui 527 pazienti con neoplasia in classe di rischio intermedio (stadio FIGO I chirurgico; tipo istologico endometriode, con la presenza di uno dei seguenti fattori di rischio: grado 3, infiltrazione miometriale > 50%, aneuploidia del DNA; grado nucleare 1-2, linfonodi patologicamente negativi, citologia addominale negativa) sono stati assegnati in modo casuale a BT vaginale più radioterapia esterna (braccio a) o alla sola BT (braccio B).

Nel braccio di trattamento combinato si sono verificate meno recidive vaginali (1,9% vs 2,7%).

I tassi di recidiva loco-regionali a 5 anni sono stati dell'1,5% dopo radioterapia esterna più BT vaginale e del 5% dopo solo brachiterapia vaginale. Non è stata rilevata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale né di morte correlata alla neoplasia. La RT combinata è stata ben tollerata, con effetti tardivi gravi (G3) in meno del 2%. Tuttavia, vi era una differenza significativa in favore del BT vaginale esclusiva in termini di tossicità cumulativa. Lo studio conclude che la RT combinata potrebbe essere indicata per i casi con due o più fattori di rischio, mentre la BT vaginale dovrebbe essere l'opzione di trattamento adiuvante negli altri casi⁽¹³⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio di ASTEC-NCIC su 1.408 pazienti con stadio IB G3, IC-IIA, assegnate in modo casuale a isterectomia e annessiectomia bilaterale, lavaggio peritoneale, e palpazione dei nodi para-aortici versus la stessa chirurgia più linfadenectomia⁽¹⁴⁾. Dopo l'intervento chirurgico, in base alla presenza di fattori di rischio, 905 pazienti sono state randomizzate a sola osservazione o radioterapia esterna con una dose di 40-46 Gy alla pelvi; l'utilizzo della BT vaginale era concesso in accordo alla politica del Centro indipendentemente dal braccio di randomizzazione. Obiettivo primario era la sopravvivenza globale, e tutte le analisi sono state effettuate sull'intenzione al trattamento. Dopo un follow-up mediano di 58 mesi, non vi era alcuna prova che la sopravvivenza globale con radioterapia esterna fosse migliore rispetto all'osservazione (84% in entrambi i gruppi), vi era inoltre una minore incidenza di recidive locali nel braccio di RT con un tasso di incidenza cumulativa del 6,1% a 5 anni nel gruppo osservazione e del 3,2% nel gruppo radioterapia esterna. La tossicità tardiva grave era più alta nel braccio di RT (8% vs 3%).

Questo studio presenta alcune criticità, perché la BT è stata somministrata in più della metà delle pazienti in ogni braccio, poi solo il 92% delle pazienti nel braccio di RT ha effettuato il trattamento e di questi il 18% ha ricevuto una dose più bassa di 40 Gy. Una meta-analisi, considerando i dati di PORTEC-1, GOG 99 e ASTEC-NCIC ha confermato tuttavia che la RT non ha alcun impatto significativo sulla sopravvivenza globale⁽¹⁵⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Una attenzione particolare deve essere oprestata in caso di presenza di LVSI, in particolare nelle neoplasie IAG3, per il rischio aumentato di diffusione metastatica⁽¹⁶⁾

In conclusione, per le pazienti con cancro a rischio intermedio o alto rischio intermedio, la radioterapia comporta un vantaggio in termini di controllo locale, anche se il vantaggio è limitato e non senza complicazioni, mentre non si rileva alcun impatto significativo sulla sopravvivenza.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La radioterapia transcutanea (RT) nelle pazienti a rischio intermedio o alto ha dimostrato un impatto significativo sul controllo locale di malattia, ma non una migliore sopravvivenza globale. (13)	Positiva debole
A	La BT vaginale deve essere effettuata rispetto alla radioterapia a fasci esterni nel cancro endometriale in classe di rischio intermedio-alto, grazie a una ridotta tossicità e a una migliore qualità della vita. (12)	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 56:1366–1372, 2003.
- 2) Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wàrlàm-Rodenhuis CC, De Winter KAJ, Lutgens LCHW, van den Bergh ACM, van der Steen-Banasik E, Beerman E, van Lent M for the PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89: 201–209, 2003.
- 3) Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B, Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*;19:873-878, 2009.
- 4) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419-427.
- 5) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*; 355: 1404-1411, 2000.
- 6) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246–55.
- 7) Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM et al., Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 81:631–638, 2011.
- 8) Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*, 22:1234–41, 2004.
- 9) Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*; 92: 744-751,2004.
- 10) Creutzberg CL, GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 92:740–743 , 2004.
- 11) Berman ML, Adjuvant radiotherapy following properly staged endometrial cancer: what role? *Gynecol Oncol* 92:737-739, 2004.
- 12) Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 375:816-23, 2010.
- 13) Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B, External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys, e-pub* 2011.
- 14) Kitchener H, Swart A, Qian W, Amos C, Parmar MK, Study group ASTEC. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*;373:125–36. 2009.
- 15) ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*; 373:137-46, 2009.

- 16) Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, Touboul C, Huguet F, Cortez A, Daraï E, Ballester M. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2640-6

9.2 Chemioterapia

Rischio elevato (IC G3, II B, III, IV A)

Nello studio PORTEC-1 non sono state incluse le pazienti con neoplasie stadio IC G3, che sono state comunemente registrate. Un'analisi di queste 99 pazienti tutte sottoposte a RT pelvica adiuvante, ha dimostrato che in questo gruppo il tasso di controllo locale e sopravvivenza a 5 anni è significativamente inferiore a quelli del braccio RT dello studio PORTEC -1 (rispettivamente 86 % contro 97% e 58% vs 81%). Questo conferma che le pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio IC G3 sono ad alto rischio di recidiva locale, precoce diffusione a distanza e morte correlata alla neoplasia. Per migliorare la prognosi in questo gruppo di pazienti una terapia adiuvante più aggressiva dovrebbe essere testata in studi clinici randomizzati⁽¹⁾.

Cinque altri studi prospettici randomizzati riguardano le pazienti con malattia ad alto rischio. Nello studio promosso dal Consiglio Nazionale delle Ricerche italiano, pubblicato nel 2006, 345 pazienti con stadi IC G3, II G3 (invasione miometriale > 50%) e III, trattate con isterectomia e annessiectomia bilaterale con o senza linfadenectomia pelvica, sono state randomizzate tra RT pelvica (45 Gy) e chemioterapia esclusiva (cisplatino, CDDP, ciclofosfamide, CTX, e adriamicina, ADM, per 5 cicli). Con un periodo di osservazione mediano di 95,5 mesi, questo studio non ha mostrato alcuna differenza tra i due bracci in termini di DFS (56 contro 60%) e OS (62%) a 7 anni. Nelle pazienti sottoposte a RT è stato ottenuto un migliore controllo locale della malattia, mentre quelle trattate con la chemioterapia hanno mostrato un tasso inferiore di metastasi a distanza. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati⁽²⁾. Su una popolazione di 384 pazienti, con caratteristiche del tutto simili a quelle dello studio precedente (carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IC-IIIc con invasione miometriale maggiore del 50%), il trial del Gynecologic Oncology Group giapponese (JGOG), prevedeva una randomizzazione tra RT pelvica (45-50 Gy) e chemioterapia (CDDP, CTX e ADM per almeno 3 cicli). Anche in questo caso non è stata rilevata alcuna differenza significativa per la DFS (83,5 vs 81,8%) o OS (85,3 vs 86,7%). È stato notato, tuttavia, che le pazienti ad alto rischio (stadio IC, età superiore ai 70 anni, con adenocarcinoma endometrioidale G3 o allo stadio II o III per citologia positiva con invasione miometriale maggiore del 50%) hanno avuto un risultato migliore nel braccio chemioterapia, ma gli autori riconoscono che la validità di questa analisi del sottogruppo è limitata. Tossicità G3 e G4 è stata riportata nel 1,6% (3/193) del braccio radioterapia pelvica e nel 4,7% (9/192) del braccio chemioterapia⁽³⁾.

Il trial GOG 122 confronta irradiazione addominale totale (WAI) verso chemioterapia in 396 pazienti agli stadi III e IV con qualsiasi tipo istologico, con malattia residua inferiore a 2 cm. Il braccio RT prevedeva WAI 30 Gy / 20 frazioni più una sovradosi pelvica di 15 Gy / 8 frazioni, mentre quello CT consisteva in CDDP + ADM per 8 cicli ogni 3 settimane. Le differenze a favore del braccio di chemioterapia sono significative sia in termini di DFS (50 vs 38%) che di OS (55 vs 42%); questo poteva essere prevedibile date le basse dosi di radioterapia e le caratteristiche istologiche e di diffusione della malattia. La tossicità è stata maggiore nel braccio CT. Va sottolineato che questo non può essere considerato uno studio di terapia adiuvante in senso stretto, data la possibile presenza di malattia residua macroscopica⁽⁴⁾.

Una metanalisi recentemente pubblicata sul ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei tumori dell'endometrio ha analizzato 5 studi randomizzati su 2197 pazienti randomizzate dopo intervento chirurgico a ricevere una chemioterapia a base di platino vs nessun trattamento o una radioterapia. La metanalisi ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza globale (HR 0.74, riduzione assoluta del rischio di morte 4%), un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (HR 0.75) e una riduzione assoluta del rischio di sviluppare la prima recidiva a distanza del 5% a favore della chemioterapia.

Nella metanalisi la valutazione delle recidive locali è sottopotenziata ma i dati dimostrano un trend di minore efficacia della chemioterapia rispetto alla radioterapia nel controllo locale di malattia (RR 1.28), ma un effetto sinergico quando i due trattamenti vengono somministrati insieme (RR 0.48)⁽⁵⁾. (**Livello di evidenza 1++**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Vi è una minore efficacia della chemioterapia rispetto alla radioterapia nel controllo locale di malattia, ma un effetto sinergico quando i due trattamenti vengono somministrati insieme. (5)	Positiva debole

Bibliografia

- 1) Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*, 22:1234-41, 2004.
- 2) Maggi R, Lissoni A, Spina A, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A and Fossati R Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer*; 95, 266-271, 2006.
- 3) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.*;108:226-33, 2008.
- 4) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*; 24:36-44, 2006.
- 5) Bryant JN, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *The Cochrane Collaboration*; 1-25, 2012.

9.3 Combinazione Chemioterapia/Radioterapia

Lo studio finlandese su 156 pazienti IA-III A-B e IC G3 pubblicato nel 2008, con una randomizzazione tra sola RT e la stessa RT associata a 3 cicli di CDDP, ADM e CTX, non dimostra differenze significative nella sopravvivenza globale, in quella libera da malattia (84,7% nel gruppo RT, 82,1% nella chemio-RT) e nel controllo locale. Curiosamente, il tasso di metastasi a distanza è stata maggiore nelle pazienti del braccio chemio-RT (20,2 vs 13,8). In conclusione, non ci sarebbe beneficio dall'aggiunta di chemioterapia alla radioterapia in questa serie. Va notato, tuttavia, che soltanto un terzo delle pazienti con malattia G3 e che solo circa il 60% delle pazienti aveva infiltrazione della metà esterna del miometrio⁽¹⁾.

All'ASCO Annual Meeting 2007 sono stati presentati i risultati dello studio NSGO-EC-9501/EORTC 55991, che ha assegnato 367 pazienti con stadio I-III C (con "rischio di micrometastasi sufficientemente elevato") ad una RT pelvica (44 Gy) associata o meno a BT o alla stessa RT somministrata prima o dopo 4 cicli di CT con CDDP e ADM. Con un follow-up mediano di 3,5 anni, la sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente migliore nel braccio di chemioterapia, anche se il 27% delle pazienti non aveva ricevuto una chemioterapia completa⁽²⁾.

Recentemente, i dati di 383 pazienti nello studio NSGO-EC-9501/EORTC 55991 sono stati raccolti e analizzati insieme a quelli relativi al trial ILIAD III - MANGO (157 pazienti). In totale 540 pazienti sono state esaminate (534 di queste valutabili) con malattia agli stadi I-III C (tutte con elevato rischio di micrometastasi) randomizzate tra una RT pelvica (44-50 Gy) con o senza brachiterapia vaginale o alla stessa RT associata a 4 cicli di CT con ADM e CDDP o carboplatino e paclitaxel.

Da questa analisi risulta che la sopravvivenza causa-specifica era significativamente maggiore nel braccio chemio-radioterapia ($p = 0,01$), mentre per la sopravvivenza assoluta ci sarebbe soltanto una trend favorevole alla terapia associata ($p = 0,07$). Va notato questo studio potrebbe essere criticato, data la varietà di trattamenti somministrati e la raccolta incompleta di alcuni dati: per esempio, nel 15% delle pazienti il grado istologico della malattia è sconosciuta e per il 46% della popolazione non è noto se è stata effettuata una linfadenectomia ⁽³⁾.

Lo studio GOG 184 ha confrontato una radioterapia tumore diretta seguita da una chemioterapia con Platino e Adriamicina con la stessa radioterapia seguita da una chemioterapia con Platino-Adriamicina e Paclitaxel in una popolazione di 552 pazienti con tumore dell'endometrio sottoposte a debulking chirurgico. Lo studio ha dimostrato la fattibilità della strategia terapeutica (l'80% delle pazienti ha completato i 6 cicli di chemioterapia previsti) senza documentare differenze in termini di PFS a 36 mesi (62% vs 64%) tra le due diverse schedule chemioterapiche risultando la combinazione a 3 farmaci significativamente più tossica ⁽⁴⁾.

Il Gruppo di Radioterapia Oncologica Americano (RTOG) ha pubblicato il primo studio pilota ⁽⁵⁾ con l'utilizzo della chemio radioterapia concomitante seguita da chemioterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma endometriode dell'endometrio G2 o G3, infiltrazione miometriale >50%, coinvolgimento della cervice uterina o malattia extrauterina confinata alla pelvi (RTOG 9708). Gli autori concludono che la strategia terapeutica è fattibile e evidenzia un eccellente controllo loco-regionale di malattia quasi a suggerire un effetto additivo della chemio e della radioterapia. Lo studio PORTEC 3 in corso, prendendo le mosse dal concetto di radio-chemioterapia concomitante dello studio RTOG 9708, randomizza pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO IB G3 con infiltrazione linfovaskolare, IC-IIA G3, IIB-III A-C qualsiasi grading, a ricevere una radioterapia adiuvante vs un trattamento sperimentale costituito da una radio chemioterapia concomitante con cisplatino seguita da 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel. Lo studio prevede l'arruolamento di 800 pazienti e ha recentemente concluso l'arruolamento, i dati finali potrebbero essere disponibili nel 2015.

In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia dovrebbe essere considerata sia in associazione con la radioterapia che come terapia esclusiva. Infatti secondo la revisione cochrane, pubblicata da Johnson nel 2011, la chemioterapia a base di platino determina un piccolo beneficio in termini di PFS e OS indipendentemente dall'impiego della radioterapia ⁽⁶⁾.

Due studi in corso chiariranno meglio il ruolo della chemioterapia adiuvante in combinazione o in alternativa alla radioterapia. Lo studio americano GOG 249, recentemente presentato durante il congresso americano della Società di Ginecologia Oncologia, ha randomizzato 601 pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO I-II ad alto rischio (carcinomi endometriode dell'endometrio di qualsiasi età con 3 fattori di rischio tra LVSI, infiltrazione del terzo esterno del miometrio, G2-G3, pazienti con età >50 anni e due dei 3 fattori di rischio, pazienti con età >70 anni e 1 fattore di rischio; carcinoma endometrioide stadio II, carcinoma sieroso-papillifero e a cellule chiare stadio I-II) a ricevere una radioterapia adiuvante esterna pelvica vs una brachiterapia seguita da 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel. Il 90% delle pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia pelvica. Lo studio non ha dimostrato la superiorità del braccio sperimentale (brachiterapia+chemioterapia) verso il braccio controllo (RT esterna) né in termini di sopravvivenza libera da progressione né in termini di sopravvivenza globale ad un FU mediano di 24 mesi. ⁽⁷⁾ Lo studio GOG 258, in corso ma prossimo alla chiusura dell'arruolamento, sta valutando il ruolo della radioterapia nel setting adiuvante e randomizza pazienti con tumore dell'endometrio ottimamente citoridotte in stadio III-IV a ricevere un trattamento con cisplatino e radioterapia volume tumore diretta vs 6 cicli di chemioterapia con Carboplatino e Paclitaxel.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	<p><i>In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia dovrebbe essere considerata in associazione con la radioterapia.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia in associazione con la radioterapia in pazienti ad alto rischio di recidiva", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 15).</i></p>	Positiva debole
Moderata	<p><i>In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia non dovrebbe essere considerata come terapia esclusiva.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia come terapia esclusiva in pazienti ad alto rischio di recidiva", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 15).</i></p>	Negativa debole

CONCLUSIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE

Alla luce di quanto esposto, si può concludere che attualmente l'unico standard supportato da livelli adeguati di evidenza è l'assenza di trattamento adiuvante e il monitoraggio clinico e strumentale con terapia alla recidiva nelle neoplasie in classe di rischio basso.

Per le pazienti nella categoria di rischio intermedio le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla brachiterapia, dalla radioterapia esterna e dall'osservazione (in particolare, per la classe di rischio intermedio/basso). Bisogna tenere conto che la radioterapia esterna riduce il rischio di recidiva locale ma è gravata da tossicità e non comporta un vantaggio in termini di sopravvivenza, mentre la brachiterapia vaginale, pur essendo meno efficace nel contenere le recidive pelviche, riduce il rischio di ricadute vaginali con tossicità trascurabile e miglior qualità di vita⁽⁷⁾.

In ogni caso si può affermare che nelle pazienti con la malattia in classe rischio intermedio/alto e alto la chemioterapia può contribuire a migliorare la sopravvivenza, mentre la radioterapia contribuisce a ridurre il rischio di recidiva locale, quindi probabilmente queste pazienti potrebbero trarre beneficio da un'integrazione di radioterapia e chemioterapia (Tabella 4).

Questi risultati meritano di essere confermati da ampi studi clinici controllati con attenta selezione delle pazienti. Se nella scelta di un trattamento adiuvante non ci sono indicazioni precise sulla base di evidenze, è essenziale informare adeguatamente la paziente, su rischi e benefici delle diverse opzioni.

Bibliografia

- 1) Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipilä P, Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 110:190-5, 2008.

- 2) Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, Lundgren C, Salmi T, Andersson H, Reed NS. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 25, (18S): 5503, 2007.
- 3) Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P and Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 46: 2422-2431, 2010.
- 4) Homseley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a GOG study. *Gynecol Oncol*; 112:543-552, 2009.
- 5) Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 103(1):155–9, 2006.
- 6) Johnson. N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10).
- 7) McMeekin DS, Filiaci G, Aghajanian C, et al. GOG 249: A Randomized Phase III Trial of Pelvic Radiation Therapy versus Vaginal Cuff Brachytherapy followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in patients with High-Risk, Early Stage Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Trial. 45° Annual Meeting of Women's Cancer, SGO2014, Tampa
- 8) Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4* .

10. Terapia della recidiva e della malattia metastatica

Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio rappresentano una categoria molto eterogenea di pazienti che spazia dalla recidiva isolata vaginale suscettibile di un trattamento curativo, alla malattia metastatica a distanza che viene solitamente trattata con intento palliativo. Quando la malattia si presenta sotto forma di recidiva vaginale isolata, nelle pazienti che non hanno ricevuto una precedente trattamento radiante, la radioterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti⁽¹⁾. Nelle pazienti che hanno già ricevuto una precedente radioterapia, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. Altri approcci chirurgici che variano dalla citoriduzione secondaria alla pelvectomy (in caso di lesioni isolate centrali precedentemente irradiate) possono essere considerati in pazienti ben selezionate e con buon performance status nelle quali un intento curativo può essere perseguito⁽²⁾. Nella maggior parte dei casi tuttavia, una chemioterapia o ormonoterapia sistemica, con intento palliativo rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. **(Livello di evidenza 3)**

Diversi studi hanno valutato il ruolo della chemioterapia nel trattamento della malattia metastatica identificando platino, antracicline e taxani come i chemioterapici più attivi con tassi di risposta in monoterapia superiori al 20%. Due studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), ma non di sopravvivenza globale (OS) per la combinazione cisplatino-doxorubicina verso la monoterapia con doxorubicina⁽³⁾. Successivamente lo studio GOG 163⁽⁴⁾ ha confrontato la combinazione adriamicina-paclitaxel con la doppietta platino-antraciclina in 317 pazienti con malattia avanzata e metastatica non riportando differenze in termini di tasso di risposte obiettive al trattamento (RR 43% vs 40%), sopravvivenza libera da progressione (PFS, 6.0 vs 7.2 mesi) o sopravvivenza globale (OS 13.6 vs 12.6) tra i due bracci di trattamento. Lo studio GOG 177 ha riportato, in una popolazione di 273 pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato e/o recidivo, un vantaggio significativo in termini di risposte al trattamento (57% vs 34%). PFS (8.3 mesi vs 5.3 mesi) e OS (15.3 mesi vs 12.3 mesi) per la combinazione Cisplatino-Adriamicina-Paclitaxel (TAP) verso Cisplatino-Adriamicina⁽⁵⁾. La tripla farmacologica era però gravata da un tasso di morbidità (neurotossicità di grado 2-3 39% vs 5% del braccio non sperimentale) e mortalità (5 morti tossiche nel braccio sperimentale verso nessuna nel braccio standard) significativamente maggiore ponendo un problema di fattibilità del trattamento in una popolazione generalmente anziana e con diverse e spesso severe comorbidità.

Dopo la pubblicazione di diversi studi di fase II che hanno riportato tassi di risposta interessanti (40-90%) per la combinazione Carboplatino-Paclitaxel nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico, il GOG ha condotto un trial randomizzato (GOG 209) che ha confrontato la combinazione TAP verso la doppietta Carboplatino-Paclitaxel i cui risultati definitivi presentati al congresso della Società Internazionale di Ginecologia Oncologica e non ancora pubblicati, suggeriscono una eguaglianza dei due bracci di trattamento in termini di efficacia a fronte di una tossicità significativamente ridotta nel braccio Carboplatino-Paclitaxel, sancendo questa combinazione come l'attuale standard di trattamento di prima linea del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico. **(Livello di evidenza 3)**

Non esistono al momento chemioterapici in indicazione per il trattamento di seconda linea del carcinoma dell'endometrio, con l'utilizzo sempre più diffuso della chemioterapia adiuvante le opzioni terapeutiche per i pazienti con una ripresa di malattia sono decisamente ridotte. Una meta analisi pubblicata sull'argomento, che ha incluso 11 trial randomizzati per un totale di 2288 pazienti ha concluso che i farmaci testati in studi di fase II hanno dimostrato generalmente risposte limitate e di breve durata: tra i più attivi ifosfamide (RR 24.3%), oxaliplatino (13.5%), doxorubicina liposomiale pegylata (9.5%), topotecan (9%), docetaxel (7.7%)⁽⁶⁾. **(Livello di evidenza 1++)**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio o metastasi, deve essere considerata una chemioterapia o ormonoterapia sistemica, con intento palliativo (1,2)	Positiva forte
D*	Il regime di trattamento Carboplatino-Paclitaxel, costituisce l'attuale standard di trattamento di prima linea del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico.	Positiva forte
A	Nel trattamento di seconda linea i farmaci più attivi sono rappresentati da ifosfamide, oxaliplatino, doxorubicina liposomiale pegylata, topotecan, docetaxel. (6)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

Bibliografia

- 1) Huh WK, Straughn JM, Mariani A et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jul-Aug;17(4):886-9.
- 2) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010 Jul;118(1):14-8.
- 3) Thigpen Jt, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-08.
- 4) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1173-8.
- 5) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2159-66.
- 6) Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol*. 2007;18(3):409-20.

11. Ormonoterapia

Il tumore dell'endometrio tipo 1 (endometrioido) è una malattia ormonoresponsiva e diverse terapie ormonali sono state testate nel trattamento della malattia. Nel trattamento adiuvante, una recente metanalisi su 4556 donne trattate con ormonoterapia adiuvante vs la sola osservazione in 7 studi randomizzati, non ha dimostrato

alcun vantaggio in termini di riduzione del rischio di morte per malattia⁽¹⁾ a fronte di una incidenza del 5% di eventi tromboembolici nelle pazienti ormono-trattate. (**Livello di evidenza 1++**). L'ormonoterapia è spesso utilizzata nel trattamento della malattia recidivante e metastatica, specie nelle pazienti in condizioni cliniche generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico. Progestinici e tamoxifene sono i farmaci più usati, mentre minori evidenze esistono per gli inibitori dell'aromatasi e gli analoghi del GnRH. Con i progestinici sono stati riportati tassi di risposta variabili dal 15 al 30% e sopravvivenze globali di 7-11 mesi. La maggior parte delle risposte sono parziali e di breve durata e il tasso di risposte tende ad essere più elevato nei tumori ben differenziati e che esprimono recettori ormonali⁽²⁾. Rispetto al dosaggio, dosi più basse sembrano essere di pari efficacia ma presentano un miglior profilo di tossicità rispetto ai dosaggi più alti. La combinazione progestinici/tamoxifene, inizialmente testata con la finalità di impedire la downregulation dei recettori progestinici durante trattamento ormonale, non ha dimostrato di essere più efficace rispetto alla sola terapia con progesterone⁽³⁾. Una metanalisi recentemente pubblicata che ha analizzato 6 trial randomizzati su 542 pazienti con tumore dell'endometrio avanzato o metastatico trattate con vari tipi di ormonoterapia, in monoterapie o in combinazione e a vari dosaggi confrontati con la sola osservazione, un altro agente ormonale, una chemioterapia o la radioterapia non ha dimostrato un vantaggio in termini di OS o PFS per un qualsiasi farmaco ormonale, né quando usato singolarmente né in strategie di combinazione e ha evidenziato come che le terapie utilizzate a dosaggi inferiori avrebbero un vantaggio in termini di PFS (HR 1.35) e OS (HR 1.31) rispetto ai dosaggi più elevati⁽²⁾. La review purtroppo appare piena di bias legati ai vari dosaggi di ormonoterapia utilizzati nei differenti studi, agli eventi di progressione non sempre ben documentati, alla assenza degli Hazard ratio per morte e progressione in tutti gli studi esaminati, alla scarsità di dati sugli eventi avversi e all'assenza completa di dati di qualità di vita riportati. Pertanto l'ormonoterapia con progestinici o tamoxifene rappresenta una opzione terapeutica proponibile in casi selezionati. ⁽²⁾ (**Livello di evidenza 1+**). I risultati ottenuti dagli studi con inibitori dell'aromatasi nel trattamento del carcinoma dell'endometrio metastatico sono stati deludenti ⁽⁴⁾.

Più recentemente l'ormonoterapia nell'endometrio ha trovato un ulteriore spazio di utilizzo nel trattamento conservativo, in pazienti giovani e desiderose di prole, del carcinoma endometriode stadio Ia G1. Una recente revisione narrativa ha riportato un tasso di risposte patologiche complete durature con progesterone somministrato per os o topico con la spirale medicata variabile tra il 57 e il 76%, a fronte di una percentuale di non responders e di pazienti che vanno in progressione durante trattamento del 12-25% e di una quota di pazienti variabile tra il 25 e il 30% che dopo una iniziale risposta sviluppa una recidiva di malattia ad un tempo mediano di 19 mesi⁽⁵⁾.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'ormonoterapia adiuvante vs la sola osservazione non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di riduzione del rischio di morte per malattia a fronte di una incidenza del 5% di eventi tromboembolici nelle pazienti ormono-trattate. (1)	Negativa forte
A	Nelle pazienti affette da tumore dell'endometrio di tipo 1 metastatico, l'ormonoterapia con progestinici o tamoxifene può essere proponibile. (2)	Positiva debole

Bibliografia

- 1) Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6). Review.
- 2) Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12). Review.
- 3) Fiorica M, Brunetto VL, Hanjani P et al. Phase II trial of alternating course of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 2011; 19:364-7.

- 4) Altman AD, Thompson J, Nelson G et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 Jul;34(7):664-72.
- 5) Bovicelli A, D'Andrilli G, Giordano A, De Iaco P. Conservative treatment of early endometrial cancer. *J Cell Physiol.* 2013 Jun;228(6):1154-8. doi: 10.1002/jcp.24292. Review.

12. Nuove prospettive terapeutiche

La sopravvivenza mediana delle pazienti con recidiva di tumore dell'endometrio difficilmente supera i 12 mesi e la patologia metastatica rappresenta dunque un unmet clinical need per la comunità scientifica.

Nuovi farmaci e nuove prospettive terapeutiche si affacciano all'armamentario delle terapie attualmente disponibili.

Gli epotiloni rappresentano una nuova classe di farmaci stabilizzatori del fuso mitotico, che presentano attività nelle pazienti taxolo-resistenti. L'ixabepilone, il primo agente di questa classe approvato in combinazione alla capecitabina per il trattamento del carcinoma metastatico della mammella, ha dimostrato un response rate del 12%, una stabilizzazione di malattia del 60%, un PFS di 2.9 mesi e un OS di 8.7 mesi in una popolazione di 50 pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio pretrattate con platino e taxani⁽¹⁾. Uno studio randomizzato che confronta ixabepilone con adriamicina o paclitaxel in una popolazione di pazienti con recidiva di tumore dell'endometrio è in corso.

Uno dei pathway biomolecolari più frequentemente alterati nel carcinoma dell'endometrio tipo 1 è quello che coinvolge l'asse PTEN-PI3K-AKT-mTOR, in cui la mutazione del gene oncosoppressore PTEN, presente nel 40-60% dei carcinomi, crea una attivazione costitutiva del pathway che si traduce in una incontrollata proliferazione cellulare. Diversi inibitori di mTOR sono stati testati in studi di fase 2 nelle pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio con risultati incoraggianti; Temezirolimus ha riportato 7.5% di RR e 44% di stabilizzazioni di malattia in una popolazione di 27 pazienti con recidiva pre-trattata di carcinoma dell'endometrio⁽²⁾. È interessante sottolineare come la risposta sia stata del 27% nelle pazienti chemo-naive e del 4% in quelle che avevano ricevuto anche solo una precedente linea di trattamento.

Deferolimus ha fatto registrare un tasso di risposte del 7.4% e 26% di stabilizzazioni di malattia in una popolazione di 27 recidive di carcinoma dell'endometrio; astenia e nausea i più comuni effetti collaterali del trattamento riportati dal 33% delle pazienti mentre una iperglicemia di grado 3 è stata descritta nel 7.5% della popolazione⁽³⁾.

Everolimus, in una popolazione di 29 pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio pretrattate con 1 o 2 linee di chemioterapia, non ha fatto registrare risposte obiettive al trattamento sebbene il 38% delle pazienti ha riportato una stabilizzazione prolungata (media 4 mesi) di malattia; dolori addominali (28%) e nausea e vomito (21%) i più comuni effetti collaterali registrati⁽⁴⁾.

Il recettore dell'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) è frequentemente (46%) overespresso nel carcinoma dell'endometrio (in cui si associa ad una prognosi infausta) e l'attivazione di questo pathway si trasforma in una proliferazione e crescita tumorale incontrollata. Erlotinib e Gefitinib, due inibitori orali delle tirosin chinasi coinvolte nel EGFR pathway, sono stati testati in pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio riportando tassi di risposta del 12.5% (pazienti chemo-naive) e 3.8% (pazienti pretrattate) rispettivamente^(5,6). Nessuna risposta è stata riportata con Trastuzumab, un anticorpo monoclonale diretto contro HER2/neu, frequentemente iperespresso o amplificato (36%) nei carcinomi dell'endometrio tipo 2, in uno studio di fase 2 su una popolazione di pazienti con recidiva di malattia⁽⁷⁾.

Un'elevata espressione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è stata documentata nel 56% delle pazienti con carcinoma dell'endometrio in cui si associa a un peggioramento della prognosi. Il Bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF, ha fatto registrare nel trattamento del carcinoma dell'endometrio un tasso di risposte del 15% e 36% con un PFS mediana di 4.2 mesi e un OS mediana di 10.5 mesi in una popolazione di 53 pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio pretrattate con 1-2 linee di chemioterapia⁽⁸⁾. L'attività del Bevacizumab al momento è valutata in uno studio randomizzato MITO in combinazione al Carboplatino-Paclitaxel vs la chemioterapia da sola in una popolazione di pazienti con malattia endometriale avanzata o metastatica con nessuna o 1 precedente linea di chemioterapia. Lo studio al momento ha arruolato 88 delle 108 pazienti previste e i risultati saranno verosimilmente disponibili entro un

anno. Nello stesso setting uno studio danese sta analizzando la chemioterapia in combinazione al BBF1120 o Nintedanib, un inibitore orale multi target delle tirosin chinasi, con azione antiangiogenetica.

Il sunitinib, un inibitore orale delle tirosinchinasi coinvolto nel pathway dell'angiogenesi, ha prodotto 12.5% risposte obiettive e altrettante stabilizzazioni di malattia in una popolazione di 16 pazienti con tumore dell'endometrio recidivato metastatico che avevano ricevuto una sola precedente linea di trattamento a fronte di un 44% di fatigue e un 31% di ipertensione clinicamente significativa che ha portato alla riduzione della dose del farmaco in più del 60% delle pazienti. Ciononostante, visti gli incoraggianti risultati in termini di attività, lo studio continua con l'arruolamento di ulteriori 30 pazienti⁽⁹⁾. Deludente l'attività del Sorafenib, un altro inibitore orale delle tirosinchinasi con attività antiangiogenetica, che nello stesso setting di malattia fa registrare un tasso di risposte del 5% con 42% di stabilizzazione di malattia⁽¹⁰⁾.

Nel tentativo di combinare le diverse strategie terapeutiche è in corso lo studio GOG 86P che randomizza pazienti con malattia avanzata non pretrattate a ricevere Carboplatino-Paclitaxel-Temsirolimus vs Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab vs Carboplatino-Ixabepilone-Bevacizumab.

Bibliografia

- 1) Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: gynecologic oncology group trial 129-P. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3104-8.
- 2) Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 20;29(24):3278-85
- 3) Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer.* 2013 Mar 19;108(5):1021-6.
- 4) Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer.* 2010 Dec 1;116(23):5415-9.
- 5) Leslie KK, Sill MW, Fischer E et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013 Jun;129(3):486-94.
- 6) Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4319-25.
- 7) Fleming GF, Sill MW, Darcy KM et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan; 116(1):15-20.
- 8) Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2259-65.
- 9) Welch S, Mackay HJ, Hirte H et al. A phase II study of Sunitinib in recurrent or metastatic endometrial carcinoma: a trial of the PMH phase II consortium. *J Clin Oncol* 2009;27:295s (abstract 5576).
- 10) Nimeiri H, Oza AM, Morgan RJ. A phase II study of Sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma a trial of the Chicago PMH and California phase II consortia. *Gynecol Oncol* 2010;116:15-20.

13. Follow up

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma dell'endometrio. A tutt'oggi la diagnosi di recidiva di malattia in una fase asintomatica non è stata associata ad un beneficio nella sopravvivenza a lungo termine⁽¹⁻⁷⁾. Un unico studio retrospettivo multicentrico italiano ha riportato un vantaggio dall'esecuzione di esami strumentali in pazienti trattate per neoplasia dell'endometrio⁸, in cui vi era una mediana di sopravvivenza di 35 mesi nelle pazienti asintomatiche al momento del riscontro della recidiva rispetto ai 13 mesi delle pazienti che presentavano una recidiva sintomatica (p=0,0001). Tuttavia non esistono in letteratura studi clinici prospettici randomizzati volti a valutare il beneficio della anticipazione diagnostica e del trattamento precoce alla ripresa di malattia nel carcinoma dell'endometrio. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti⁹.

Tra gli esami considerati di applicazione durante il follow-up, la combinazione di esame clinico ed anamnesi volta alla ricerca di eventuali sintomi di ricaduta sembra presentare un'elevata accuratezza diagnostica⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. In revisioni sistematiche questa è risultata infatti pari a circa all'80%^{13,15} e la sintomaticità della recidiva è stata riscontrata in un range variabile tra il 41 e l'83% delle pazienti^(2,3,5,10,11,13,14). Non esistono invece dati

riproducibili a supporto di una anticipazione diagnostica e di un miglioramento della sopravvivenza con un follow-up intensivo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Poichè gran parte delle recidive avvengono a livello della cupola vaginale, è stato indagato il ruolo dell'esame citologico, da includere nel corso dell'esame clinico. Tuttavia il tasso di riscontro di recidiva con questa metodica è risultato compreso tra 0-6.8%^(1,2,3,5,10,12,13,14,16,18), con discutibile vantaggio costo-beneficio. L'utilità della misurazione sierologica del marcatore CA125 è molto incerta nei tumori dell'endometrio. Esistono dati in letteratura in merito al suo impiego in corso di follow-up limitatamente ad alcune categorie di rischio (istologia sierosa o in coloro che presentavano elevati valori pre-operatori del CA125)^(19,20). Tuttavia il valore di questa osservazione è limitato ad un unico lavoro pubblicato nel 1994⁽²¹⁾.

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche le metodiche radiologiche, recentemente riviste in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology)⁽²²⁾.

L'uso dell'ecografia pelvica nel follow-up è stata associata ad una accuratezza diagnostica compresa tra il 4-31%^(2,11,20,23,24), pertanto non ci sono significative evidenze di raccomandazione. Per quanto riguarda l'esecuzione periodica della tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi, il tasso di riscontro di recidiva precoce è stimato tra il 5-21%⁽²⁴⁾ e la sopravvivenza delle pazienti la cui ripresa di malattia viene rilevata mediante TC non sembra differire da quella in cui la ripresa è rilevata dal solo esame obiettivo^(7,18).

Per la valutazione della malattia a distanza, gli unici dati riportati riguardano l'uso della radiografia del torace, la cui accuratezza diagnostica nella recidiva in pazienti asintomatiche è compresa tra 0-20%^(4,7,14,24). Una recente metanalisi ha valutato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) ± TC nel follow-up delle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio¹. Tale metodica presentava una sensibilità del 95.8% [92.2-98.1] e specificità del 92.5% [89.3-94.9] con un reale impatto sulla modificazione del programma terapeutico. Trattandosi di un'indagine diagnostica di secondo livello ed in assenza di dati prospettici, tale metodica può ritenersi raccomandata solo in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia.

Pertanto allo stato attuale non esistono significativi livelli di raccomandazione per l'esecuzione routinaria di indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, che rimangono ovviamente insostituibili a giudizio clinico o in presenza di sintomi, dove raggiungono un'accuratezza diagnostica almeno pari al 50%⁽²⁴⁾. Per le pazienti non suscettibili di trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi.

Le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che la maggior parte delle recidive (68-100%) avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale^(4,10,11). La sopravvivenza a 5 anni è approssimativamente dell'83% e supera il 95% per il I stadio. Il tasso di recidive nelle pazienti con malattia ad uno stadio precoce varia tra il 2 ed il 15%, fino a raggiungere il 50% nella malattia avanzata o con istologia aggressiva^(26,27). Poiché una percentuale variabile tra il 14 e il 47% delle recidive è locale, a livello pelvico o vaginale⁽¹⁵⁾, e pertanto potenzialmente curabile, la determinazione dell'adeguata frequenza e delle metodiche da applicare per la sorveglianza appaiono cruciali. Le esperienze descritte in letteratura, nonché il comune atteggiamento della pratica clinica, attualmente prevedono nei primi 3 anni di sorveglianza un esame clinico con particolare attenzione alla comparsa di sintomi ogni 3-4 mesi, e successivamente un controllo semestrale fino al 5° anno. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia. Sembra tuttavia necessario diversificare le modalità del follow-up sulla base della categoria di rischio per la singola paziente, ma a tale riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow-up, né dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di follow-up "intensivo" abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma "minimale". Dalla letteratura una valutazione retrospettiva in pazienti sottoposte a trattamento radicale per adenocarcinoma endometriale stadio FIGO I/II suggerisce l'assenza di un vantaggio nell'esecuzione di esami strumentali per pazienti a basso rischio di ripresa di malattia⁽¹⁴⁾. Una risposta definitiva al quesito potrà emergere dai risultati dello studio italiano multicentrico randomizzato TOTEM, che è tuttora in corso, che prevede un follow-up diversificato in relazione al rischio di recidiva.

¹ Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecologic Oncology* 128 (2013) 397-404

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, specie tenuto conto che molto spesso queste pazienti hanno ricevuto una precedente radioterapia che può produrre una tossicità tardiva.

Auspicabile è inoltre che il medico che conduce il follow-up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio attualmente noti (controllo del peso corporeo, controllo del tasso glicemico, attività fisica, dieta equilibrata) e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. E' infatti importante ricordare che, specie se in età premenopausale, questo può insorgere in soggetti affetti da S. di Lynch, un difetto dei meccanismi di "mismatch repair" ereditato in maniera autosomica dominante. La possibilità di sviluppare un tumore dell'endometrio in un soggetto affetto da S. di Lynch è stimata tra il 40 e il 60% nell'arco della vita. Tali pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ma è nota l'associazione anche con il tumore della mammella. Non è invece al momento chiara la relazione tra insorgenza di neoplasia dell'endometrio e mutazione BRCA. Pertanto un'accurata anamnesi familiare delle pazienti è indispensabile per il riconoscimento di forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica e per attuare programmi di sorveglianza dedicati^(28,29).

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'adozione di stili di vita corretti nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta ed esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi. Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio / sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. (Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)	4	Positiva forte
Visita ginecologica	Ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. (Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (Lajer H, Int J Gynecol Cancer 2010)	2	Positiva forte

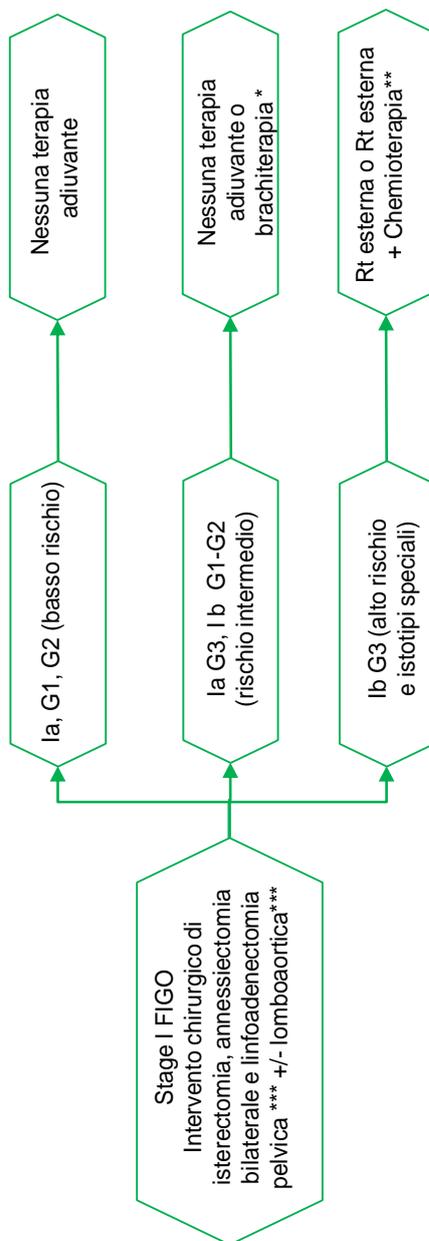
Bibliografia

- 1) Owen P, Ian D. Duncan. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? British Journal of Obstetrics and Gynaecology July 1996, Vol. 103, pp. 710-713.
- 2) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3B):1977-84.
- 3) Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1994 Nov;55(2):229-33.
- 4) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. CMAJ. 1997 Oct 1;157(7):879-86.
- 5) Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. Gynecol Oncol 2007; 107:124-9.

- 6) Sartori E, Lafare B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 458-65
- 7) Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95:692-6
- 8) Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto L, Lissoni AA, Fuso L, Zola P, Sartori E. Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jul;22(6):1013-9
- 9) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of evidence (March 2009). Available at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- 10) Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5
- 11) Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) S241-S247
- 12) Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Costeffectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:709-13.
- 13) Tjalma WAA, Van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the costeffectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:931-7.
- 14) Berchuck A, Anspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:20-4
- 15) Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J, Albaek J, Svane D, Mirza MR, et al. The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1307-20
- 16) Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:985-92.
- 17) Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 May-Jun;15(3):413-9
- 18) Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:985-90.
- 19) Pastner B, Orr JW Jr, Mann WJ Jr. Use of serum CA125 measurement in post treatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427-9.
- 20) Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5.
- 21) Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1994 Jul;84(1):12-6.
- 22) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.
- 23) Sartori E, Lafare B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 458-65.
- 24) Fung Kee Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-9.
- 25) Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecologic Oncology* 128 (2013) 397-404
- 26) Randall ME, Filliaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
- 27) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al (PORTEC Study Group). Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201-9
- 28) Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006 Sep 27;296(12):1507-17.
- 29) Garg K, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1869-77.

14. Figure

TRATTAMENTO: STADIO I

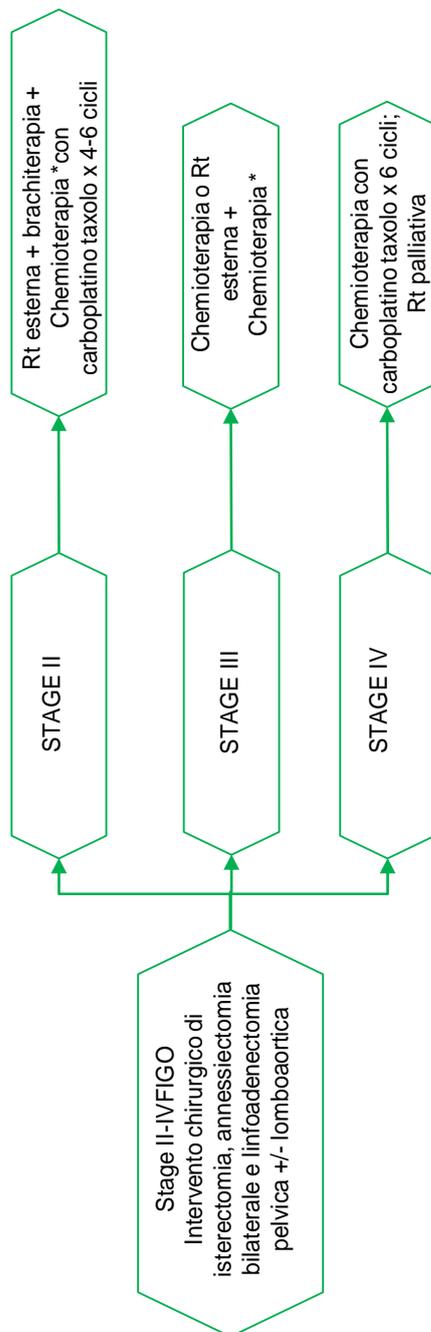


*in particolare la brachiterapia viene proposta in presenza di eta > 60 anni, infiltrazione miometriale >50% e G3 (rischio intermedio-alto);

** Impiego adiuvante della chemioterapia con carboplatino e taxolo in aggiunta alla radioterapia con livello di evidenza positivo debole; forza della raccomandazione C; negli istotipi speciali anche in assenza di definitive evidenze la chemioterapia è consigliata

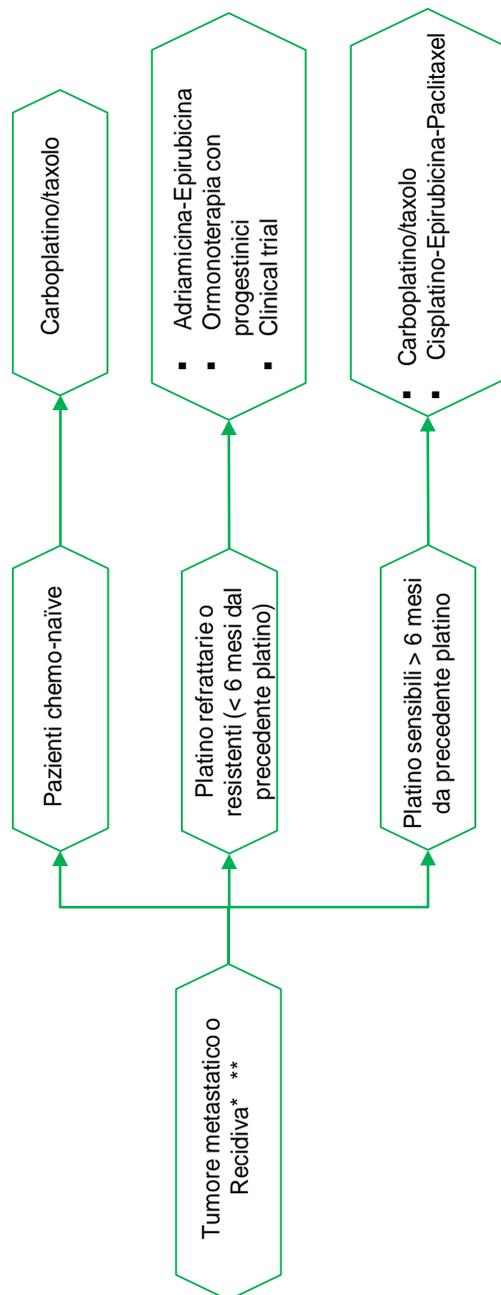
*** solo nell'alto rischio

TRATTAMENTO: STADIO II-IV



* Impiego adiuvante della chemioterapia in aggiunta alla radioterapia; livello di evidenza positivo debole; forza della raccomandazione B

TRATTAMENTO: STADIO III-IV



* in caso di lesione asportabile e ripresa di malattia > 6 mesi dal trattamento primario considerare chirurgia della recidiva;

**in caso di ripresa di malattia in pazienti non precedentemente radiotrattate o in presenza di lesione fuori dal campo della precedente radioterapia, considerare trattamento RT

15. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO: La chemioterapia adiuvante può sostituire la radioterapia nel carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva?						
RACCOMANDAZIONE: La chemioterapia adiuvante non dovrebbe sostituire la radioterapia nel carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva						
Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Attualmente non abbiamo uno studio esaustivo randomizzato di fase III che risponda a questo quesito. Tutti gli studi riportati erano studi negativi di superiorità da cui non si può far derivare una equivalenza, ma sicuramente ci suggeriscono che ci sono delle sub categorie con caratteristiche di rischio su cui la chemioterapia performa meglio della radioterapia.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
		5			5	
Implicazioni per le ricerche future: Sono necessari studi con campione adeguato e valutazione della qualità di vita e follow up sufficientemente lungo per rispondere al quesito.						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA in quanto per gli outcome suscettibili di bias di performance e misurazione non è stata prevista dagli studi inclusi nella meta-analisi una revisione da parte di enti indipendenti o l'outcome assessor non era in cieco rispetto al trattamento somministrato						
Qualità globale delle evidenze: MODERATA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: La chemioterapia adiuvante può integrare la radioterapia nel carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva?

RACCOMANDAZIONE:

La chemioterapia può integrare la radioterapia nei casi ad alto rischio sebbene le evidenze non siano conclusive

Forza della raccomandazione: Positiva debole

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

La debole positività è legata alla metodologia degli studi non al risultato perché gli HR delle pazienti che ricevono la chemioterapia sono davvero interessanti

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	5				5	

Implicazioni per le ricerche future:

Disegnare studi con numerosità adeguata del campione, adeguato follow-up e dati di qualità di vita per rispondere al quesito specifico. Se il Portec 3 è positivo servirà uno studio di confronto con sola chemioterapia

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** in quanto per due dei tre studi inclusi nella meta-analisi vengono riportati risultati provenienti da abstract o presentazione a congressi e quindi non sottoposti ad un formale processo di peer-review. Il campione globale studiato era di scarsa dimensione rendendo il confronto privo di potenza sufficiente a determinare una differenza tra gli interventi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3: La linfadenectomia è indicata nel carcinoma dell'endometrio ad alto rischio?						
RACCOMANDAZIONE: “La linfadenectomia può essere raccomandata nelle pazienti ad alto rischio”						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: La debole positività è legata alla metodologia degli studi. In termini di rapporto beneficio/danno gli effetti collaterali della linfadenectomia sembrano bilanciati dalla possibilità di ridurre l'adozione di trattamenti adiuvanti a loro volta connessi a potenziali effetti collaterali						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	7				7	
Implicazioni per le ricerche future: Disegnare studi con numerosità adeguata del campione e sulla appropriata popolazione ad alto rischio, considerando anche la qualità di vita per rispondere al quesito specifico anche in funzione della possibilità di impiegare la linfadenectomia come fattore che guidi la scelta della terapia adiuvante						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA a causa dei disegni di studio considerati (studi osservazionali, analisi di SEER) e dell'imprecisione delle stime di efficacia e di sicurezza dell'intervento.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICE

16. Introduzione

Il *carcinoma della cervice* è in calo per incidenza in Italia, sebbene rappresenti ancora una problematica assistenziale rilevante, soprattutto nelle aree geografiche con minore efficacia dello screening e nella popolazione immigrata.

17. Dati Epidemiologici

17.1 Incidenza

Il cancro della cervice uterina rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile. Nel mondo vengono diagnosticati ogni anno circa 500000 nuove diagnosi di tumore della cervice uterina e di queste pazienti circa 275000 moriranno di malattia⁽¹⁾. L'adozione su larga scala già dagli anni 60 del test di screening (pap test) nei paesi industrializzati, ha fatto sì che oggi il carcinoma della cervice uterina rappresenti un esempio di diseguaglianza sociale con 2/3 dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo dove lo screening di popolazione non ha preso piede. In Italia si registrano circa 10 casi ogni 100.000 donne e il tumore colpisce mediamente 1 /47 donne. Con le sue 3400 nuove diagnosi all'anno (e le 1200 morti per malattia) il carcinoma della cervice uterina rappresenta nel sesso femminile per frequenza il 4° tumore (5%) dopo mammella (29%), colon-retto (13%) e polmone (6%). La prevalenza della malattia in Italia (donne che hanno avuto un tumore della cervice uterina nella loro storia anamnestica) è di oltre 91000 casi e il tumore si colloca per prevalenza al 5° posto (4.1%) dopo mammella (23.3%), colon retto (13.2%), vescica (10%) e prostata (9.7%). La mortalità per questo tipo di tumore si è ridotta di circa 1/3 rispetto agli anni 50, grazie alla diagnosi precoce dovuta alla campagna di screening, che ha ridotto l'incidenza delle forme tumorali invasive ma ha conseguentemente aumentato quella delle lesioni preneoplastiche. In Italia esiste un gradiente di incidenza Nord-Sud con tassi di incidenza circa doppi nelle regioni settentrionali rispetto alle meridionali; il tasso di mortalità al contrario segue l'andamento inverso con circa un 10% di mortalità in meno nel nord Italia⁽²⁾.

17.2 Età

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni. Il carcinoma invasivo, al contrario, presenta un'incidenza variabile nelle varie fasce di età: sotto i 20 anni è praticamente assente con una incidenza di 0.1 per 100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale a 4.5 per 100000 donne ma rimane comunque estremamente bassa, tra i 30 e i 40 anni è 14 per 100000 donne, tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco di incidenza con 16 casi ogni 100000 donne e sopra i 65 l'incidenza ricomincia a scendere con 14 casi ogni 100000 donne⁽²⁾.

17.3 Razza

Le donne di colore hanno una maggiore incidenza di carcinoma invasivo rispetto alle donne bianche e questo è prevalentemente dovuto alla assenza dei programmi di screening disponibili per i paesi industrializzati sin dagli anni 80 e successivamente all'assenza dei programmi di vaccinazione di massa con il vaccino diretto contro il papilloma virus. In Africa e in America Latina la malattia incide per 56 casi ogni 100000 abitanti rispetto ai paesi europei e agli Stati Uniti dove l'incidenza media è inferiore a 10 casi per 100000 abitanti. Circa l'1% di tutti i tumori cervicali si verifica in donne gravide o che lo sono state di recente⁽³⁾.

Bibliografia

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- 2) Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2011. Intermedia Editore.
- 3) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.

18. Fattori di rischio ed eziologia

18.1 Fattori ambientali

Sia il carcinoma in situ che quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio quali l'inizio precoce dell'attività sessuale, il numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane età alla prima gravidanza, basso status socio-economico, fumo di sigaretta, infezioni genitali, l'utilizzo degli estrogeni, il basso stato socio economico e la scarsa igiene sessuale⁽¹⁾. Tutte le condizioni che determinano una situazione di immunodepressione sembrano contribuire allo sviluppo della malattia invasiva: infezione da HPV, uso continuativo dei corticosteroidi, infezioni da herpes virus. Il fumo di sigaretta è associato ad una deplezione di cellule di Langerhans, che hanno una azione difensiva locale, a livello della cervice e questo potrebbe essere il meccanismo che spiega la correlazione fumo-carcinoma cervicale. Il cancro cervicale è quindi essenzialmente una malattia trasmessa sessualmente. Il rischio è inversamente correlato all'età del primo rapporto sessuale e direttamente correlato al numero di partner sessuali avuti nel corso della vita. Il rischio è aumentato anche per le partner sessuali di uomini le cui precedenti partner avevano avuto un cancro della cervice.

18.2 Infezioni virali

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è molto diffusa (si calcola una prevalenza nella popolazione generale che supera l'80%) ed è ritenuta la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva. Nella maggior parte dei casi infatti l'organismo umano ha una capacità di clearance naturale del virus che arriva all'80% entro 1-2 anni dal primo contatto. La contemporanea esistenza di concause (terapia con estrogeni, immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse) creano le condizioni per cui si instauri una infezione persistente da HPV che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina⁽²⁾. Gli studi di patologia molecolare hanno consentito di identificare oltre 200 sottotipi virali di cui oltre 30 oncogeni per l'uomo. Si tratta di un DNA virus formato da un capsido esterno costituito da 72 capsomeri all'interno dei quali distinguono 2 proteine strutturali:

- L1 proteina capsidica maggiore peso molecolare di 55 kd rappresenta l'80% delle proteine capsidiche
- L2 proteina capsidica minore peso molecolare di 70 kd rappresenta il restante 20% delle proteine capsidiche

L'infezione da HPV è legata a tutti i gradi di neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) e al cancro invasivo della cervice. L'infezione con il HPV di tipo 16, 18, è responsabile di circa il 70% dei carcinomi invasivi, il restante 30% è dovuto ai sottotipi 45, 31, 33, 58, 52. I condilomi acuminati sono legati invece ad infezioni da parte dei ceppi virali 6-11⁽³⁾.

Bibliografia

- 1) Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A et al. 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; 370: 1609-1621.
- 2) Long HJ, 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1566-1574.
- 3) Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 24-31.

19. Biologia molecolare

Il genoma dell'HPV 16 e 18 è costituito da sei geni (E1,E2,E6-7) responsabili della replicazione del virus, e da due regioni L1-L2 codificanti le proteine del capsido virale. Quando il DNA virale si integra in quello della cellula ospite, si verifica la perdita di inibizione mediata dalla proteina E2 nei confronti delle proteine E6 ed E7 che inattivando Rb e p53 determinano la formazione del fenotipo trasformato. Dalla discrepanza numerica tra l'incidenza dell'infezione da HPV e l'incidenza del carcinoma della cervice uterina appare evidente che esistono una serie di cofattori necessari per trasformare infezione da transitoria a persistente e favorire quindi la progressione neoplastica. Numerosi studi epidemiologici hanno confermato infatti il ruolo di altri fattori quali il fumo di sigaretta, l'immunosoppressione e l'uso dei contraccettivi orali come elementi determinanti nella progressione neoplastica⁽¹⁾

Bibliografia

- 1) Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 24-31.

20. Screening

Il principale test di screening per il carcinoma della cervice è rappresentato dal Pap-test (striscio colposcitologico). Lo striscio deve essere eseguito in donne che non abbiano effettuato lavande vaginali o che non abbiano utilizzato lubrificanti da almeno 24 ore, che non abbiano sanguinamenti in atto o processi infiammatori intensi e che non abbiano svolto pratiche sessuali nelle 24 ore precedenti. L'affidabilità del Pap-test è sensibilmente influenzata dal grado di esperienza del citologo esaminatore e dal modo con cui viene prelevato e allestito il preparato nei diversi vetrini. La modalità di refertazione del Pap-test può essere effettuata attraverso diversi sistemi di classificazione.

Il sistema attualmente più utilizzato è rappresentato dal Bethesda System (revisionato nel 2001)⁽¹⁾ secondo il quale il Pap-test deve fornire:

- Informazioni sull'adeguatezza del preparato
- Informazioni sulla normalità/anormalità del materiale raccolto
- Informazioni sulla presenza di infezioni o alterazioni di natura non neoplastica
- Informazioni sulla anormalità delle cellule epiteliali squamose (ASC):
 - Di significato indeterminato (ASC-US).
 - Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), includente HPV/displasia lieve/CIN1.
 - Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL), includente displasia moderata e grave/CIN2 - CIN3/CIS.
 - Hsil in cui l'invasione non può essere esclusa.
 - Carcinoma squamocellulare.

- Informazioni sulla anomalia delle cellule epiteliali ghiandolari:
 - Cellule ghiandolari atipiche (AGC) endometriali, endocervicali o NOS.
 - Cellule ghiandolari atipiche (AGC) suggestive di neoplasia endometriali, endocervicali o NOS.
 - Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS).

20.1 HPV DNA test

Le infezioni da Human Papilloma Virus (HPV) colpiscono le cellule basali dell'epitelio cervicale e quindi tutte le malattie HPV – correlate hanno origine epiteliale e si estendono per contatto, senza fasi di viremia sistemica. I ceppi di HPV associati allo sviluppo del tumore appartengono alla specie 9 (HPV 16,31,33,35,52,58,67) e alla specie 7 (HPV 18,45,39,70,59,68,c85) ma ,da soli, HPV 16 e 18 causano circa il 50% di tutte le infezioni.

L'infezione da HPV è un evento che si può verificare durante l'intera vita di una donna, in qualche caso fin dall'infanzia. Il picco di prevalenza è compreso tra i 16 e i 25 anni, poi l'incidenza cala progressivamente al 10% verso il periodo peri- menopausale dove, in molti casi, si assiste ad una seconda recrudescenza dell'infezione. Si può quindi affermare che non esista un'età nella quale un'infezione da HPV possa essere esclusa, pertanto una efficace protezione contro l'HPV deve iniziare precocemente e proseguire fino all'attesa settima-ottava decade di vita.

Il 90% delle infezioni sostenute da ceppi oncogenetici si verifica senza sequele di malattia e la prevalenza di queste infezioni nelle donne con citologia cervicale normale è pari al 5-7%.

20.2 Vaccinazione profilattica contro le infezioni da HPV

Attualmente l'industria farmaceutica ha reso disponibili due tipi di vaccini: il vaccino bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) a protezione dai ceppi HPV16 e 18, e il vaccino quadrivalente (Gardasil®, Merck&Co) a protezione dai ceppi HPV16-18 e HPV 6-11, questi ultimi associati allo sviluppo della condilomatosi. Per entrambe le vaccinazioni sono richieste tre somministrazioni consecutive. Allo stato attuale non ci sono sufficienti evidenze per valutare la durata del tempo di protezione offerta, ed il solo dato certo è che la protezione è tipo-specifico. Studi di osservazione prolungata su piccole coorti di soggetti sottoposti a vaccinazione sembrano indicare per il Gardasil il 96% di efficacia a cinque anni, e per il Cervarix il 100% di efficacia a 9.4 anni (con qualche protezione crociata con altre specie di HPV). Un altro aspetto che attende una definizione nel corso dei prossimi anni riguarda l'evidenza che un gran numero di donne invitate alla vaccinazione non completano le tre somministrazioni previste. Lo studio con Cervarix su 384 donne che hanno effettuato solo una dose di vaccino sembra indicare che a quattro anni l'efficacia sia del 100%, tuttavia un programma di vaccinazione "monodose" non può essere sostenuto senza le appropriate autorizzazioni delle autorità regolatorie ⁽²⁾.

In Italia, la vaccinazione HPV viene offerta gratuitamente e attivamente alle bambine nel dodicesimo anno di vita in tutte le Regioni italiane sin dalla fine del 2007. Al fine di monitorare l'andamento della campagna il Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), in collaborazione con il Coordinamento Interregionale della Sanità Pubblica, raccoglie semestralmente i dati di copertura vaccinale (CV) per regione, coorte di nascita e numero di dosi somministrate (fig 1). Alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età. La maggior parte delle Regioni prevedono, inoltre, il pagamento agevolato per le fasce di età non oggetto di chiamata ⁽²⁾.

Bibliografia

- 1) Heitman ER and Harper D: Prophylactic HPV Vaccines and prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Curr Obstet Gynecol Rep* (2012) 1:95-105
- 2) Giambi C: stato di avanzamento per la campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012. Rapporto semestrale. Istituto Superiore di Sanità . <http://www.epicentro.iss.it>.

21. Diagnosi

Il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale nei casi iniziali si pone sulla base di un referto dubbio o positivo al Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello. La colposcopia fa seguito ad una citologia anormale: come esame di II livello consente di eseguire una biopsia mirata ed un esame istologico accurato nella maggior parte dei casi. Nei casi più avanzati il sospetto di neoplasia si può porre anche sulla sola base clinica, tuttavia la diagnosi necessita comunque di conferma istologica (vedi stadiazione).

Le più frequenti forme istologiche sono quelle di natura epiteliale che comprendono i seguenti istotipi:

- Squamoso (85%): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato)
- Adenocarcinoma (10-12%): endometrioides, a cellule chiare, sieroso, tipo intestinale
- Adenosquamoso (3-5%)
- Adenocistico (3-5%)
- Indifferenziato

Alla conferma istologica di neoplasia cervicale, si avvia un complesso processo di indagini cliniche e strumentali che deve assicurare, all'interno del processo diagnostico, una corretta valutazione dell'estensione della malattia. Alcune delle procedure indicate costituiscono presupposto o parte integrante del sistema di stadiazione FIGO (vedi dopo), maggiormente utilizzato in oncologia ginecologica⁽²⁻⁴⁾.

- *RMN addomino-pelvica con mdc*. Questo esame assicura elevati livelli di sensibilità (93%) e accuratezza diagnostica (86%) e consente di valutare il volume tumorale, la preservazione dell'anello stromale cervicale, l'estensione vaginale, l'invasione di strutture e organi adiacenti, la presenza di adenopatie pelviche e retro peritoneali, l'idronefrosi. Insieme alla ecoflussimetria rappresenta inoltre un esame fondamentale per la valutazione del volume tumorale, della distanza del tumore dall'orifizio uterino interno e la lunghezza del canale cervicale, indispensabili per la eventuale chirurgia conservativa nelle donne giovani.
- *Visita ginecologica in narcosi* (valutazione del coinvolgimento parametriale) con biopsia di mappature cervicali e vaginali. In caso di sospetta infiltrazione è necessario eseguire cistoscopia e/o rettoscopia con biopsie delle mucose.
- *TAC total body o TAC torace con mdc*, nelle lesioni localmente avanzate, per lo studio di malattia a distanza e per un corretto riferimento basale nei casi di terapia neoadiuvante.

Recentemente è stato proposto l'impiego della 18 FDG PET-TC, in sostituzione della TC total body con mdc. Rispetto alla TAC, questo esame migliora la definizione delle lesioni dubbie, del coinvolgimento linfonodale e della risposta al trattamento neoadiuvante. Tuttavia la non completa accessibilità sul territorio e la mancanza di esperienze cliniche consolidate, fanno della PET-TC un esame diagnostico ancora non routinario⁽⁵⁾.

Bibliografia

- 1) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. JAMA 2002;287(16):2114-9
- 2) Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos S, Cho KR, Copeland L, Eifel P, Huh WK, Jaggernauth W, Kapp DS, Kavanagh J, Lipscomb GH, Lurain JR 3rd, Morgan M, Morgan RJ Jr, Powell CB, Remmenga SW, Reynolds RK, Secord AA, Small W Jr, Teng N; National Comprehensive Cancer Network. Cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Jan;6(1):14-36.
- 3) Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32.
- 4) Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. AJR Am J Roentgenol. 2007 Jun;188(6):1577-87.
- 5) Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, Bonardel G, Haie-Meder C. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. Cancer Treat Rev. 2008 Dec;34(8):671-81.

22. Stadiazione clinica

Per la stadiazione del tumore della cervice uterina sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer), entrambe aggiornate nel 2010 e tuttora confermate⁽¹⁻³⁾.

Stadiazione FIGO

La *stadiazione FIGO* è quella più largamente utilizzata in ambito ginecologico – oncologico.

I seguenti fattori non sono inclusi nella stadiazione:

- Fattori prognostici quali tipo istologico, grading, virus, oncogeni, modalità di infiltrazione
- Stato linfonodale
- Diffusione negli spazi linfovaskolari
 - *Stadio I*: il carcinoma è strettamente confinato alla cervice.
 - IA*: ca. invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità \leq 5 mm ed estensione in larghezza \geq 7 mm.
 - IA1*: invasione stromale \leq 3 mm in profondità ed estensione \leq 7 mm.
 - IA2*: invasione stromale $>$ 3mm ma $<$ 5mm di profondità con estensione $<$ 7mm.
 - IB*: lesione macroscopica evidente limitata alla cervice o ca. preclinico maggiore dello stadio IA. Invasione stromale \leq 5mm in profondità ed estensione orizzontale \leq 7mm.
 - IB1*: lesione macroscopica \leq 4cm diametro massimo.
 - IB2*: lesione macroscopica $>$ 4cm diametro massimo.
 - *Stadio II*: carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina.
 - IIA*: senza invasione dei parametri.
 - IIA1*: lesione macroscopica \leq 4cm di dimensione maggiore.
 - IIA2*: lesione macroscopica \geq 4cm di dimensione maggiore.
 - IIB*: con invasione dei parametri.
 - *Stadio III*: il tumore si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante. (Vengono inclusi tutti i casi di idronefrosi o rene escluso indipendentemente dalla causa).
 - IIIA*: il tumore coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica.
 - IIIB*: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante.
 - *Stadio IV*: il tumore si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (con conferma istologica su biopsia. L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV).
 - IVA*: infiltrazione degli organi adiacenti.
 - IVB*: metastasi a distanza.

Stadiazione AJCC

La stadiazione AJCC è qui riportata per completezza in quanto poco utilizzata. Il sistema AJCC classifica il tumore della cervice uterine sulla base di tre fattori:

- L'estensione del tumore (T);
- Coinvolgimento linfonodale (N);
- Presenza di metastasi a distanza (M);

Comprende il tumore in situ (Tis), non classificato nel sistema FIGO.

- *Tis (N0)*: carcinoma in situ pre-invasivo
- *T1*: tumore limitato all'utero
 - T1A*: diagnosi solo microscopica
 - T1A1*: minima invasione stromale
 - T1A2*: profondità <5mm con diffusione orizzontale <7mm
 - T1B*: lesione superiore a T1A2
- *T2*: tumore esteso oltre l'utero, non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
 - T2A*: assenza di evidente coinvolgimento parametriale
 - T2B*: evidente coinvolgimento parametriale
- *T3*: tumore esteso alla parete pelvica e/o al terzo inferiore della vagina
 - T3A*: invasione del terzo inferiore della vagina senza estensione alla parete pelvica
 - T3B*: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso
- *T4*: invasione della mucosa della vescica o del retto e/o estensione fuori dalla piccola pelvi
- *Nx*: metastasi linfonodali non valutabili
- *N0*: assenza di metastasi linfonodali
- *N1*: metastasi linfonodali regionali
- *Mx*: metastasi a distanza non valutabili
- *M0*: assenza di metastasi
- *M1*: presenza di metastasi a distanza

Bibliografia

- 1) Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105 (2): 103-4, 2009.
- 2) Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402.
- 3) National Cancer Institute - Physicians Data QueryPDQ. Cervical cancer.

23. Trattamento

23.1 Chirurgia

Il trattamento chirurgico del carcinoma invasivo della cervice uterina rappresenta un campo elettivo di modulazione della radicalità chirurgica, che può andare (a seconda dello stadio di malattia e dei fattori di rischio patologici) da trattamenti conservativi di conizzazione e trachelectomia, all'isterectomia radicale classica e modificata, e fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica. Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica ± assistenza vaginale e, più recentemente, la via endoscopica con approccio robotico.

La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi ^(1,2) (**Livello di evidenza: 1+**). L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in postmenopausa e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata ^(3,4) (**Livello di Evidenza: 3**).

La nuova classificazione dell'isterectomia radicale di Querleu-Morrow, rispetto alla precedente di Piver-Rutledge, sostituisce il termine "parametrio" con "paracervice", rielabora una serie di landmark anatomici e

classifica le sempre più diffuse tecniche “nerve-sparing” di preservazione delle principali vie nervose viscerali⁽⁵⁾. Questi, nel dettaglio, i tipi di isterectomia radicale⁽⁶⁾.

- Tipo A (minima resezione della paracervice medialmente all'uretere): isterectomia extrafasciale e colpectomia < 10 mm
- Tipo B (resezione della paracervice a livello dell'uretere): isolamento degli ureteri con resezione parziale dei legamenti utero-sacrali / vescico-uterini e colpectomia > 10 mm, con (B2) o senza (B1) asportazione dei linfonodi paracervicali laterali
- Tipo C (resezione dei legamenti utero-sacrali a livello del retto e dei vescico-uterini a livello della vescica): completa mobilizzazione degli ureteri e colpectomia di 15-20 mm con asportazione del relativo paracolpo, con (C1) o senza (C2) preservazione dei nervi autonomici
- Tipo D (resezione della paracervice a livello della parete pelvica): eviscerazione pelvica, con (D2) o senza (D1) resezione delle strutture muscolo-fasciali adiacenti

L'isterectomia radicale negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina (IB2-IVA) costituisce uno degli elementi di un approccio multidisciplinare in quanto le opzioni terapeutiche sono rappresentate dal trattamento radio-chemioterapico concomitante esclusivo, attualmente considerato lo standard terapeutico in termini di efficacia versus la sola radioterapia come da una metaanalisi di 13 RCT⁽⁷⁾ (**Livello di Evidenza:** 1++) oppure dal trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale rivelatosi efficace versus la sola chirurgia come da una metaanalisi di 6 RCT⁽⁸⁾ (**Livello di Evidenza:** 1+), allo stato attuale opzioni sostanzialmente sovrapponibili in termini di sopravvivenza, in attesa della conclusione del trial randomizzato EORTC 55994.

Nuove prospettive chirurgiche sono rappresentate dalla tecnica del linfonodo sentinella una recente meta-analisi riporta una detection rate del 95% ed una sensibilità del 100% nei carcinoma della cervice uterina stadio IA2+IB diametro inferiore a 2 cm, e dall'introduzione nella chirurgia mini-invasiva della tecnologia 3D⁽⁹⁾. La laparoscopia 3D rappresenta un avanzamento nella chirurgia mini-invasiva in ginecologia oncologica grazie fondamentalmente alla nitidezza e alla profondità dell'immagine e costituisce un supporto valido nell'effettuazione degli interventi più complessi oncologici che oggi rappresentano un quota parte significativa del volume di lavoro del reparto di Ginecologia. I vantaggi sostanziali della chirurgia mini-invasiva con tecnologia 3D sono:

- Identici vantaggi della 3D rispetto alla chirurgia robotica a costi contenuti
- Maggiore fluidità e maneggevolezza dei movimenti laparoscopici rispetto alla 2D;
- Learning curve più rapida rispetto alla 2D per i chirurghi in formazione

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Il trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce è l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi. (1,2)	Positiva forte
D	L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in postmenopausa e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata. (3,4)	Positiva debole
A	Negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina (IB2-IVA) il trattamento radio-chemioterapico concomitante esclusivo, attualmente costituisce lo standard terapeutico. (7)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale negli stadi IB2-IVA costituisce un'opzione terapeutica in corso di valutazione in trials clinici, tuttavia largamente utilizzata in Italia. (8)	Positiva debole

23.2 Radioterapia

Radioterapia a fasci esterni

Somministrata con raggi X di alta energia (6-25 MV) prodotti da acceleratori lineari.

Il campo di irradiazione deve comprendere utero (quando presente), parametri, III superiore della vagina e stazioni linfonodali pelviche; in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo aortici il campo viene esteso a comprendere i linfonodi lomboaortici. In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (stadio IIIA) c'è indicazione a comprendere nel campo i linfonodi inguinali.

I volumi di interesse devono essere delineati su sezioni TC o RM 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⁽⁵⁾.

L'utilizzo della PET- TC può contribuire a migliorare la qualità del piano di radioterapia consentendo una più precisa definizione dei volumi, evidenziando in particolare la presenza di metastasi linfonodali^(10,11).

Le immagini devono essere elaborate con sistemi di pianificazione 3D in grado di fornire una valutazione precisa sulla distribuzione di dose ai volumi di interesse (bersaglio e organi critici) mediante la produzione di mappe di dose e istogrammi dose volume.

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

Queste metodiche evolute (da usarsi preferibilmente per la radioterapia adiuvante) comportano la necessità di accurate verifiche della corrispondenza tra le immagini acquisite in fase di simulazione, e quelle rilevate prima o durante il trattamento tramite il posizionamento di reperi fiduciali rilevabili su flat panel o mediante cone beam TC (radioterapia guidata dalle immagini: IGRT). Le apparecchiature dedicate esclusivamente alla radioterapia guidata dalle immagini, come *Thomotherapy* e *Cyberknife*, non comportano significativi vantaggi in ambito ginecologico.

Il trattamento viene erogato con frazioni giornaliere e dose singola dell'ordine di 1.8-2 Gy fino a raggiungere dosi complessive dell'ordine di 45-50 Gy; nel trattamento con finalità radicale delle neoplasie della cervice uterina la radioterapia transcutanea va integrata con la brachiterapia cervico vaginale: non è opportuno somministrare dosi più elevate al focolaio centrale, in quanto ciò comporta un aumento del rischio di tossicità e una riduzione dei tassi di controllo locale⁽¹²⁾, riducendo il vantaggio derivato dalla favorevole distribuzione di dose propria della brachiterapia; questa di regola viene somministrata nelle ultime settimane o al termine del trattamento transcutaneo, su un volume tumorale ridotto e con un'anatomia più favorevole.

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 lomboaortiche, è indicato irradiare anche queste ultime con dosi di almeno 45 Gy, e sovradosi sulle metastasi macroscopiche fino a 55- 60 Gy, compatibilmente con la tolleranza di organi critici quali i reni, il midollo spinale e l'intestino tenue.

Brachiterapia

La brachiterapia è un elemento cardine nel trattamento esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo^(13,14); prevalentemente viene utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con

sonda endocervicale e colpostati nei fornicati vaginali. La modalità interstiziale può essere usata come integrazione all'endocavitaria in caso di significativa malattia residua pericervicale o in sostituzione di questa per situazioni anatomiche particolari.

Il trattamento, in tecnica remote loading, può essere praticato con metodica a bassa intensità di dose (LDR), a dose pulsata (PDR) o ad alta intensità di dose (HDR); quest'ultima è attualmente la metodica più utilizzata e viene somministrata con dosi di 30 Gy in frazioni da 6 Gy o di 28 Gy in frazioni da 7 Gy (equivalenti come effetto biologico a circa 40 Gy di brachiterapia LDR), dosi singole più elevate aumentano il rischio di tossicità. La dose complessiva (radioterapia esterna più brachiterapia), deve essere molto elevata (80 Gy equivalenti per le neoplasie IB1-IIA1, 90-95 Gy equivalenti per le neoplasie più voluminose)⁽¹⁵⁾.

Non è mai giustificato sostituire la fase di brachiterapia con radioterapia transcutanea: infatti la brachiterapia risulta migliore della IMRT e della radioterapia a intensità modulata con protoni sia in termini di dosi al bersaglio che per la dose agli organi critici⁽¹⁶⁾.

La pianificazione della brachiterapia dovrebbe essere basata su immagini RM, con contornamento dei volumi di interesse, e definizione della dose da erogare al bersaglio e agli organi critici; l'utilizzo di immagini TC è comunque considerato adeguato. Il piano di trattamento, elaborato con software 3D, consente l'analisi degli istogrammi dose-volume e la conseguente ottimizzazione delle dosi⁽¹⁷⁾. Questa procedura va ripetuta per ogni frazione consentendo quindi un trattamento "adattivo".

Sono disponibili linee guida aggiornate sulle modalità di esecuzione della brachiterapia HDR, LDR e PDR⁽¹⁸⁻²⁰⁾ e in particolare per la brachiterapia guidata dalle immagini⁽²¹⁻²³⁾.

Il tempo complessivo del trattamento deve essere contenuto in 7-8 settimane: diversi studi hanno dimostrato un impatto significativo di questo fattore sulla prognosi, con riduzione del controllo locale e della sopravvivenza nell'ordine di 0.5 – 1% per ogni giorno di trattamento oltre i 50 – 55 giorni^(24,26) senza che questo comporti un aumento della tossicità⁽²⁷⁾.

Un altro fattore con impatto sulla prognosi delle pazienti trattate con radioterapia è rappresentato dalla concentrazione di emoglobina, con differenze significative in termini di sopravvivenza globale (74% con Hb \geq 12 g/dl contro 45% con Hb < 11 g/dl)⁽²⁸⁾.

Nel trattamento adiuvante si impiega di regola la radioterapia transcutanea, con estensione dei campi in relazione al reperto anatomico-patologico. Le dosi complessive sono dell'ordine di 45 – 54 Gy con frazionamento standard di 1.8 – 2 Gy.

La brachiterapia viene associata solo in casi selezionati (interessamento vaginale esteso o margini vaginali coinvolti).

Radioterapia esclusiva

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

L'unico studio randomizzato pubblicato nel 1997⁽²⁹⁾ aggiornato a 20 anni dalla sua chiusura⁽³⁰⁾ 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. (**Livello di evidenza: 1+**). 1 solo studio randomizzato (47)

Sembra esserci un vantaggio per la chirurgia negli adenocarcinomi⁽³¹⁾.

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

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

Fattori che potrebbero far propendere per la chirurgia sono il basso rischio anestesilogico, l'età premenopausale (con possibilità di preservazione degli annessi), il basso rischio di terapia adiuvante; 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⁽³²⁾. Dosi complessive (RT esterna più brachiterapia) dell'ordine di 80 – 85 Gy possono essere considerate adeguate. Se il trattamento radiante viene effettuato con metodiche allo stato dell'arte (pianificazione 3D sia per la RT transcutanea che 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%⁽³³⁾.

Allo stato attuale non vi sono evidenze riguardanti l'associazione chemio radioterapica in queste pazienti. Per le neoplasie in stadio FIGO \geq IB2, la radioterapia (sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia^(34,35)) rappresenta il trattamento di scelta; a questa va associata una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino (lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia). I vantaggi dell'associazione radio chemioterapica rispetto alla sola radioterapia sono stati evidenziati da numerosi studi clinici^(36,37), riconfermati da revisioni dei risultati con follow up più lunghi^(38,39) e da successive metanalisi^(40,41). In particolare la più recente revisione sistematica con metanalisi (42) su 18 trials randomizzati 13 valutabili per radiochemioterapia vs la stessa RT (3104 pz), 2 radiochemioterapia + chemioterapia adiuvante vs RT (348 pz) e 3 RT + idrossiurea vs RCT (1155 pz), basata sui dati individuali dei pazienti, riporta i seguenti risultati, come beneficio assoluto in termini di sopravvivenza a 5 anni a favore della terapia combinata: OS 6%, DFS 8%, DFS locoregionale 9%, sopravvivenza libera da metastasi 7%. La tossicità è scarsamente valutabile. **(Livello di evidenza: 1++)**.

La radioterapia deve comunque essere somministrata in modo ottimale con dosi elevate (dell'ordine di 85 – 95 Gy), tempo complessivo contenuto, livelli ottimali di emoglobina⁽⁴²⁾.

Negli stadi IIIB con presenza di idroureteronefrosi per coinvolgimento dell'uretere il transito urinario deve essere assicurato, mediante il posizionamento di stent endoureterali o il confezionamento di nefrostomia; questo anche per consentire la chemioterapia concomitante con farmaci nefrotossici come il cisplatino.

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.

Date le dosi più elevate ed i campi più estesi necessari per il trattamento delle neoplasie localmente avanzate, il rischio di tossicità è maggiore: in particolare quella ematologica precoce può raggiungere livelli superiori al 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%⁽⁴³⁾.

Ci sono riscontri che la radioterapia somministrata in centri di riferimento rispetti maggiormente i parametri di buona qualità, con impatto significativo sui risultati⁽⁴⁴⁾.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Le neoplasie della cervice in fase localizzata (stadio FIGO IB1 – IIA1) possono essere adeguatamente trattate dalla chirurgia radicale (isteroannessiectomia radicale con linfoadenectomia sistematica pelvica) o dalla radioterapia esclusiva. (29,30)	Positiva forte
A	Per le neoplasie in stadio FIGO \geq IB2, la radioterapia (sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia) va associata una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino (lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia). (36-42)	Positiva forte

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 o a livello iliaco comune.

Si riconoscono fattori di rischio minori (volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovaskolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale), in presenza dei quali la sola radioterapia transcutanea pelvica con dosi di circa 50 Gy è in grado di garantire tassi di controllo locale e di sopravvivenza di circa l'80-90%^(45,46).

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⁽⁴⁷⁾, anche se l'impatto sulla sopravvivenza sembra di minor entità se la neoplasia è di piccole dimensioni o in presenza di un solo linfonodo positivo⁽⁴⁸⁾. (**Livello di evidenza: 1+**).

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 sono dell'ordine del 70-80%^(49,50).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In presenza di fattori di rischio maggiori (margini interessati o minimi, stadio patologico \geq T2b o linfonodi positivi), la radioterapia va associata ad una chemioterapia concomitante. (48)	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51 (1): 26-32, 1993.
- 2) Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1 Pt 1): 62-5, 1998.
- 3) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al, Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): abmulticenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J of Gynecol Cancer* 2007; 17 :623-8.
- 4) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al, Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):234-7.
- 5) Chen C, Li W, Li F, Liu P, et al. Classical and nerve-sparing radical hysterectomy: an evaluation of the nerve trauma in cardinal ligament. *Gynecol Oncol* 2012;125:245-51
- 6) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
- 7) 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.
- 8) Ryzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12.
- 9) Lukas R, Helena R, Jiri HM, Martin H, Petr S. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jul;13(7):861-70.
- 10) Lim K, Small W, Portelance L, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.*, 79: 348-355, 2011.
- 11) Haie-Meder C, Mazon R, Magné N. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in cervix and endometrial cancers. *Radiother Oncol* 96:351-55, 2010.

- 12) Tejwani A, Lavaf A, Parikh K, Mokhtar B, Swamy U, Emmolo J, Guirguis A, Ashamalla H. The role of PET/CT in decreasing inter-observer variability in treatment planning and evaluation of response for cervical cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2:307-13, 2012.
- 13) Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 43:763-75, 1999.
- 14) Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):537-9.
- 15) Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 20:95-100, 1991
- 16) Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, Kirisits C. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol*. 93: 311-5, 2009.
- 17) Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 71:1272-8, 2008.
- 18) Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 68:491-8, 2007.
- 19) Viswanathan AN, Thomadsen B; American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy*, 11:33-46, 2012.
- 20) Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, Jones E, Kirisits C, Thomadsen B, Erickson B; American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 11:47-52, 2012.
- 21) Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W Jr, Thomadsen B, Viswanathan AN, Wolfson A, Eifel P; American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 11:53-7, 2012
- 22) Nag S, Cardenas H, Chang S, 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*; 60: 1160–72, 2004.
- 23) Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 74:235-45, 2005
- 24) Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, 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*, 78: 67–77, 2006
- 25) Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 25:391-7, 1993.
- 26) Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, Stitt JA, Thomadsen BR, Buchler DA. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 32:1301-7, 1995.
- 27) Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 32:1275-88, 1995.
- 28) Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. II. Lack of impact of prolongation of overall treatment time on morbidity of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 34:3-11, 1996.
- 29) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 73:177-83 1999 recentemente
- 30) Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet*, 350:535-40, 1997.
- 31) Maneo A, Colombo A, Mangioni C, Landoni F: Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. 20-year update. ESGO Meeting Proceedings, Milan, 2011.

- 32) Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 31;1. 2013
- 33) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1996;(21):VII-XIX
- 34) Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid MP, Reinthaller A, Sturdza A, Kirisits C.: Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 100:116-23, 2011
- 35) Keys H, Gibbons SK. Optimal management of locally advanced cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 21:89-92, 1996
- 36) Lanciano R, Thomas G, Eifel PJ Over 20 years of progress in radiation oncology: Cervical cancer. *Seminars Radiat Oncol* 7:121-126, 1997
- 37) Morris, M, Eifel, PJ, Lu, J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med;* 340:1137. 1999
- 38) Rose, PG, Bundy, BN, Watkins, EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med;* 340:1144. 1999
- 39) Whitney, CW, Sause, W, Bundy, BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol;* 17:1339. 1999
- 40) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 22:872-80, 2004.
- 41) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S; Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 25(19):2804-10, 2007.
- 42) 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* 26:5802-12, 2008
- 43) Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix *J Clin Oncol*, 20: 966-972, 2002
- 44) Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E, Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55:1226-32, 2003.
- 45) Eifel P, Moughan J, Erickson B, 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,* 60: 1144-1153, 2004
- 46) 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, *European Journal of Cancer* 39: 2470–2486, 2003
- 47) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:169-76, 2006
- 48) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS. 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.* 18:1606-13, 2000
- 49) Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Berek JS, Souhami L, Grigsby PW, Gordon W Jr, Alberts DS; Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 96:721-8, 2005
- 50) Rogers L, Siu SSN, LuesleyD et al., Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical, cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.

23.3 Chemioterapia

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

Trattamento radio – chemioterapico concomitante

La chemioterapia potenzia l'effetto della radioterapia e la combinazione dei due trattamenti permette di ottenere dei benefici sia in termini di OS (sopravvivenza globale) che di PFS (sopravvivenza libera da progressione). La dose di Cisplatino raccomandata è di 30-40 mg/mq/settimana da avviare con l'inizio della radioterapia e proseguire per tutto il periodo del trattamento radiante (circa sei settimane).

Da una recente metanalisi è emerso che il beneficio fornito dalla chemioterapia non è limitato all'utilizzo di regimi a base di platino ma è presente anche quando vengono utilizzati altri chemioterapici e il vantaggio aumenta quando si fa seguire un trattamento sistemico adiuvante.⁽¹⁾

Lo studio pubblicato da Gonzales⁽²⁾ nel 2011 ha confrontato, in due bracci di trattamento, cisplatino vs cisplatino associato a gemcitabina seguiti da ulteriori due 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 mentre è stato 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 peggiore, con due eventi 'morte' che hanno reso questo regime difficile da accettare (**Livello di evidenza: 1+**).

Un'altra scheda proposta da Ryu SY⁽³⁾ ha confrontato la somministrazione di Cisplatino 40 mg/mq settimanale versus la somministrazione di Cisplatino 75 mg/mq ogni 3 settimane. In questo studio non ci sono state differenze significative in termini di compliance. Il Cisplatino settimanale è lo schema terapeutico più utilizzato in tutto il mondo in combinazione con la radioterapia. Nugent⁽⁴⁾ ha riportato un'analisi retrospettiva dei fattori prognostici in 118 pazienti trattati con radio-chemioterapia concomitante (cisplatino scheda settimanale 40 mg/mq) per malattia localmente avanzata (stadio IB2-IVA). Solo il 72% delle pazienti considerate ha concluso i 6 cicli di chemioterapia. Dall'analisi multivariata è emerso che un numero di cicli inferiori a 6 è predittivo di un peggior 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. 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 mg/mq), la MTD del paclitaxel è stata raggiunta alla dose di 50 mg/mq associata al 30 mg/mq di cisplatino, con diarrea come dose limitante. La risposta ottenuta è stata del 92.3%⁽⁵⁾.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I regimi di combinazione in associazione alla radioterapia vs la monochemioterapia sono caratterizzati da un profilo di tossicità peggiore, che hanno reso questi regimi difficile da accettare (2)	Negativa debole

Chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) nel trattamento della malattia localmente avanzata deve essere considerata come un metodo di "debulking chimico" prima del trattamento locale definitivo.

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

Nel 2013 Kim, dall'analisi di 5 studi randomizzati e 4 studi osservazionali che hanno valutato il ruolo della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso chirurgia primaria in pazienti con carcinoma della cervice uterina IB1-IIA, conclude che la chemioterapia neoadiuvante riduce la necessità di un trattamento adiuvante al termine della chirurgia riducendo le dimensioni della neoplasia e le metastasi linfonodali, ma non determina un miglioramento della sopravvivenza globale rispetto alle pazienti sottoposte a chirurgia primaria⁽⁶⁾.

Nel 2012 la revisione Cochrane di 6 studi ha valutato il ruolo della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso chirurgia nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina sia negli stadi precoci sia in quelli avanzati⁽⁷⁾. Dai risultati della review è emerso che la chemioterapia neoadiuvante determina un vantaggio sia in termini di OS OS (HR 0,77, intervallo di confidenza 95% (CI) 0,62-0,96, p = 0,02) e di sopravvivenza libera da progressione (HR 0,75, 95% CI 0,61-0,93, p = 0.008) rispetto alla chirurgia primaria. **(Livello di evidenza: 1++)**.

Per quanto riguarda il tipo di regime da utilizzare, dallo studio SNAP1⁽⁸⁾ è emerso che l'aggiunta del paclitaxel alla combinazione cisplatino-ifosfamide (IP) nel trattamento neoadiuvante dei LACC, si traduce in una maggior efficacia rispetto alla doppietta IP, che è risultata però avere un miglior profilo di tossicità. Lo studio SNAP2⁽⁹⁾ ha sottolineato l'importanza dell'ifosfamide nel trattamento dei 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 maggior tossicità ematologica **(Livello di evidenza: 1+)**. Trattandosi di una fase II randomizzata, non è possibile esprimere considerazioni conclusive sul vantaggio in termini di sopravvivenza. 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/mq gg1-3 seguita da cisplatino 75 mg/mq gg1 ogni 21 giorni per 3 cicli seguita da chirurgia (radicale con linfadenectomia) ha permesso di ottenere un tasso di risposte complessive del 89.5% (CR=15.8% - PR=73.3%), e la tossicità ematologica è stato l'evento avverso più frequente⁽¹⁰⁾.

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) è attualmente oggetto di studi prospettici.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia neoadiuvante determina un vantaggio sia in termini di OS e di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chirurgia primaria. (7)	Positiva debole
B	La tripletta paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP) permette di ottenere un tasso di risposte superiore rispetto alla doppietta paclitaxel, cisplatino (TP), a fronte però di una maggior tossicità ematologica. (8,9)	Positiva debole

Trattamento della malattia metastatica

La chemioterapia ha un ruolo palliativo nel trattamento della malattia metastatica. Il cisplatino rappresenta l'agente citotossico più attivo, con un tasso di risposta del 20-38% e una sopravvivenza mediana di 7 mesi. La scheda di trattamento è di 50-100 mg/mq ogni 3 settimane. A partire dal 1980, il cisplatino alla dose di 50 mg/mq è diventato il trattamento standard. Alcuni studi clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato che non c'è un reale beneficio nel PFS e OS, ma solo in termini di risposte, qualora venga incrementata la dose standard di cisplatino in monochemioterapia (50 mg/mq ogni 3 settimane) a 100 mg/mq ogni 3 settimane.

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

Uno studio giapponese e ha confermato l'indicazione per le pazienti che hanno già ricevuto il cisplatino, mentre per le pazienti naive la combinazione cisplatino/paclitaxel continua ad essere preferibile⁽¹⁰⁾. (**Livello di evidenza: 1+**).

Alcuni studi hanno poi valutato l'efficacia della somministrazione del cisplatino in associazione ad altri farmaci quali l'ifosfamide, il paclitaxel, l'irinotecan, la doxorubicina pegilata, la vinorelbina ed il topotecan. Questi studi hanno evidenziato una efficacia in termini di risposte che però non correlava con un miglioramento della sopravvivenza globale.

Lo studio GOG 240 ha confrontato la somministrazione di Cisplatino+Paclitaxel o di Topotecan+ Paclitaxel in associazione o meno a Bevacizumab in pazienti con cervicocarcinoma metastatico o recidivante dopo trattamento locale, non pretrattato con chemioterapia.¹²

Sono state randomizzate 452 pazienti con cervicocarcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso. Il regime di trattamento prevedeva: Paclitaxel 135 o 175 mg / m² + Cisplatino 50 mg/m² con o senza Bevacizumab 15 mg/kg oppure Paclitaxel 175 mg/m² + Topotecan 0,75 mg/m² per 3 giorni, con o senza Bevacizumab 15 mg / kg al giorno 1. Gli endpoints primari erano OS e la tossicità. Gli endpoints secondari comprendevano PFS e il tasso di risposta.

Dopo 20.8 mesi dall'inizio della sperimentazione e 271 eventi, il monitoring board committe del National Cancer Institute (NCI) ha ritenuto di dover chiudere lo studio in quanto le pazienti che avevano ricevuto Bevacizumab avevano avuto un miglioramento statisticamente significativo della OS (17 vs 13.3 mesi; hazard ratio [HR] 0.71; IC98%:0.54-0.95; P =0.004), della PFS (8.2 vs 5.9 mesi; HR 0,67; IC95%: 0.54-0.82; P=0.002), e del tasso di risposta (48% vs 36%; probabilità relativa di risposta 1,35; IC95%: 1.08-1.68; P =0.008), senza alcun deterioramento significativo della qualità di vita sulla base dei dati riferiti dalle pazienti. Dopo l'approvazione da parte del FDA, avvenuta in data 14/8/2014, in data 8/4/2015 EMA (European Medicines Agency) ha approvato l'uso di bevacizumab in combinazione con chemioterapia standard (paclitaxel /cisplatino, o paclitaxel/topotecan in pazienti che non possono ricevere cisplatino) per il trattamento di donne con carcinoma della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Il carboplatino può essere considerato una valida opzione nel trattamento delle pazienti che hanno già ricevuto il cisplatino, mentre per le pazienti naive la combinazione cisplatino/paclitaxel continua ad essere preferibile. (10)	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Cochrane Database Syst Rev. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. 2010 Jan 20;(1).
- 2) Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix.. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1678-85.
- 3) Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED. Randomized Clinical Trial of Weekly vs. Triweekly Cisplatin-Based Chemotherapy Concurrent with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Aug 11. In press
- 4) Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, Mutch DG, Thaker PH, Massad LS, Rader JS. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):438-41
- 5) Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambaro R, Casella G, Ferrari E, Iodice F, De Vivo R, Ricchi P, Tramontana F, Silvestro G. Phase I study with weekly cisplatin-paclitaxel and concurrent radiotherapy in patients with carcinoma of the cervix uteri. Ann Oncol. 2000 Apr;11(4):455-9.
- 6) Kim JW, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, Park NH, Song YS, Behtash N, Kamura T, Cai HB. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013 Feb;39(2):115-24.

- 7) Rydzewska L1, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;
- 8) Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4137-45.
- 9) Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *E. Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):660-5.
- 10) Mancini N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug;122(2):285-90
- 11) Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent for recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Jan;40(1):90-3. doi: 10.1093/jjco/hyp117. Epub 2009 Oct 12
- 12) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-743.

24. Fattori prognostici e categorie di rischio

La valutazione clinica, strumentale ed anatomopatologica dei fattori di rischio è necessaria non solo per formulare un giudizio prognostico, ma riveste anche un ruolo centrale nella pianificazione del trattamento.

La valutazione dei fattori di rischio include: dimensioni della neoplasia cervicale, stadio, profondità di invasione, coinvolgimento linfonodale, presenza di infiltrazione degli spazi linfovaskolari (LSVI) ed istotipo. Lo stadio di malattia rimane il più importante fattore prognostico per il carcinoma della cervice uterina, come riportato nel 26° FIGO Annual Report. La suddivisione degli stadi in IB1 (< 4 cm) e IB2 (> 4cm) stratifica la prognosi in termini di sopravvivenza e di possibilità di controllo locale di malattia. L' infiltrazione bilaterale dei parametri e la malattia estesa sino alla parete pelvica sono correlati a tassi di sopravvivenza inferiori e ad un minor controllo di malattia⁽¹⁾.

L' incidenza di metastasi linfonodali aumenta con l' aumentare dello stadio di malattia ed è considerato uno dei fattori con maggior impatto prognostico. Secondo i dati della letteratura, l' interessamento dei linfonodi pelvici riportato è compreso tra 12%-22%, 10% -27% e 34-43% negli stadi IB, IIA e IIB rispettivamente^(2, 3).

La presenza di LSVI (infiltrazione neoplastica degli spazi linfovaskolari) è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia⁽²⁾.

La sopravvivenza, inoltre appare correlata con la profondità di invasione stromale; è stato registrato un rischio relativo di 3 e 4 volte superiore nei gruppi con invasione stromale >10 e 20 mm rispettivamente; da valutare in sede di analisi anatomopatologica è il rapporto tra infiltrazione tumorale e spessore totale in modo tale da determinare lo spazio libero da malattia⁽³⁾.

Per quanto riguarda l' istotipo non esistono, ad oggi, dati concordi in letteratura riguardo l' impatto sulla prognosi. Secondo uno studio recente l' istotipo adenocarcinoma è un fattore prognostico negativo indipendente⁽⁴⁾.

Il grado di differenziazione delle cellule tumorali sembrerebbe essere un fattore meno importante in termini prognostici.

Altri fattori prognostici negativi riportati in letteratura sono gli elevati valori di SCC e bassi livelli di emoglobina alla diagnosi⁽²⁾.

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) Benedetti Panici PL, Maneschi F, D' Andrea G et al., Early cervical carcinoma. The natural history of lymph node involvement redefined on the basis of through parametrectomy and giant section study, Cancer 88 (10) (2000 May).
- 3) Gspodarowicz MK, O' Sullivan B, et al. Prognostic Factors in Cancer. 3rd Edition WILEY-LISS.
- 4) Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2012 Oct;127(1):114-20.

25. Trattamento in base allo stadio

25.1 Tumori pre-invasivi

Finalità del trattamento dei tumori pre-invasivi della cervice uterina è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive ed il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive. Il trattamento escissionale deve essere in ogni caso conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media di insorgenza e del desiderio riproduttivo^(1,2) (**Livello di evidenza 4**); in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni minori⁽¹⁾. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO₂, ago a radiofrequenza⁽²⁻⁵⁾.

In ogni caso, nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo)⁽⁴⁾ (**Livello di evidenza 3**) ed il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico⁽⁵⁾ (**Livello di evidenza 1+**)

La CIN1, HPV-correlata, sia ad alto che basso rischio, regredisce spontaneamente nella maggior parte dei casi, soprattutto in donne giovani, senza incremento di carcinomi invasivi al follow-up⁽⁶⁾. Il rischio di CIN3+ occulto è basso e dipende soprattutto dalla precedente citologia: 3.8% dopo LSIL o HPV+ ASC-US, 15% dopo HSIL⁽⁷⁾. E', pertanto, preferenzialmente indicato il solo follow-up dopo colposcopia adeguata, differenziando in base alla precedente citologia ed alla fascia di età: a) follow-up a 12 mesi basato su *cotesting* (pap-test + HPV test), tranne che in donne <25aa in cui è ammessa la sola citologia (**Livello di evidenza 3**); b) in caso di persistenza a 12 mesi, raccomandato il trattamento escissionale particolarmente dopo HSIL o ASC-H (**Livello di evidenza 3**); c) colposcopia suggerita a 12 mesi, a prescindere dal risultato della citologia/HPV-test, nei casi CIN1 dopo HSIL o ASC-H, a prescindere dall'età (**Livello di evidenza 3**). La distinzione tra CIN2 e CIN3 può essere difficile nei casi individuali, ma le percentuali di regressione e di progressione sono significativamente diverse tra i due gradi, ovviamente a sfavore della CIN3 che, pertanto, rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablato⁽⁸⁾ (**Livello di evidenza 3**).

Tuttavia, la diagnosi istologica di CIN2 (o di CIN2-3 non meglio specificata) ugualmente impone un trattamento escissionale tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia) semestrale per 12 mesi, seguito da trattamento escissionale in caso di persistenza (**Livello di evidenza 4**).

Il rischio di progressione da CIN 2, CIN2-3, e CIN3 a carcinoma microinvasivo o francamente invasivo in corso di gravidanza è minimo, perciò il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado è da evitare durante la gravidanza e l'escissione mediante conizzazione è raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta⁽⁹⁾ (**Livello di evidenza 4**); la resezione con ansa diatermica eseguita in gravidanza si associa a un maggior rischio di emorragia, mentre l'associazione con parto pre-termine, neonato di basso peso o taglio cesareo non è confermata; si registra, inoltre, un'alta percentuale di escissioni incomplete, con significativa persistenza o ricorrenza di CIN. In donne gravide, è accettabile, pertanto, un follow-up (colposcopia e citologia) trimestrale con rivalutazione non prima di 4-6 settimane dal parto.

L'adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale è un'entità clinica infrequente, ma in aumento; presenta difficoltà gestionali legate alla spesso assenza di anomalie colposcopiche, la frequente estensione nel canale cervicale e multifocalità⁽¹⁰⁾.

L'isterectomia totale è, pertanto, la scelta terapeutica raccomandata in donne che abbiano completato il ciclo riproduttivo (**Livello di evidenza 3**); in età fertile con desiderio di prole, la sola conizzazione/cilindrizzazione può essere considerata un'opzione in presenza di margini negativi del cono/cilindro cervicale, pur in presenza di un rischio di poco inferiore al 10% di persistente AIS e molto inferiore di carcinoma invasivo occulto^(1,11) (**Livello di evidenza 4**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei tumori pre-invasivi della cervice uterina il trattamento escissionale deve essere conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media di insorgenza e del desiderio riproduttivo.(1,2)	Positiva debole
A	Nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo) ed il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico.(2,5)	Positiva forte
D	In caso di CIN1, il solo follow-up è indicato dopo colposcopia adeguata, differenziando in base alla precedente citologia ed alla fascia di età: a) follow-up a 12 mesi basato su cotesting (pap-test + HPV test), tranne che in donne <25aa in cui è ammessa la sola citologia A); b) in caso di persistenza a 12 mesi, raccomandato il trattamento escissionale particolarmente dopo HSIL o ASC-; c) colposcopia suggerita a 12 mesi, a prescindere dal risultato della citologia/HPV-test, nei casi CIN1 dopo HSIL o ASC-H, a prescindere dall'età.(1,6,7)	Positiva debole
D	Il CIN3 rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablattivo.(8)	Positiva debole
D	La diagnosi istologica di CIN2 (o di CIN2-3 non meglio specificata) impone un trattamento escissionale tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia) semestrale per 12 mesi, seguito da trattamento escissionale in caso di persistenza.(9)	Positiva debole
D	Il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado è da evitare durante la gravidanza e l'escissione mediante conizzazione è raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta (9)	Positiva debole
D	L'isterectomia totale è la scelta terapeutica raccomandata in donne con adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale che abbiano completato il ciclo riproduttivo (1,11)	Positiva debole
D	In età fertile con desiderio di prole, la sola conizzazione/cilindrizzazione può essere considerata un'opzione in presenza di margini negativi del cono/cilindro cervicale (11)	Positiva debole

25.2 Tumori invasivi precoci

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

Le attuali linee guida prevedono l’isterectomia radicale con linfoadenectomia pelvica come trattamento standard del cervicocarcinoma precoce⁽¹¹⁻¹³⁾, con la sola eccezione dei tumori squamosi allo stadio IA1 senza invasione degli spazi linfo-vascolari che possono essere trattati con conizzazione o isterectomia extrafasciale (isterectomia radicale di Tipo A secondo la nuova classificazione di Querleu-Morrow, vedi paragrafo “Chirurgia”)⁽¹⁴⁾ (**Livello di evidenza: 4**). Al netto dell’eccezione appena fatta, l’isterectomia radicale oncologicamente adeguata al trattamento del cervicocarcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B⁽¹²⁻¹⁵⁾ la quale, seppur non scevra da complicanze peri-operatorie e morbilità differita, si associa ad incidenza significativamente minore di emorragie, danni vescicali/ureterali e disfunzioni urinarie/defecatorie da denervazione rispetto all’isterectomia classica non nerve-sparing (assimilabile al Tipo C2 secondo la nuova classificazione)⁽¹⁶⁾ (**Livello di evidenza: 1++**). L’isterectomia di tipo C resta a nostro avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB1 > 2 cm per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice (vedi di seguito).

Ciò detto, è sempre più reale la possibilità di una chirurgia ancora meno estensiva per i tumori cervicali allo stadio precoce, modulata sui fattori di rischio della malattia, non solo nelle giovani donne per preservare la fertilità, ma anche nella popolazione generale per evitare un *overtreatment* e la morbilità correlata⁽¹⁶⁾ (**Livello di evidenza 1++**) (che anche nell’isterectomia radicale di Tipo B annovera un 5-11% di disfunzione vescicale a lungo termine)⁽¹⁷⁾ (**Livello di evidenza 3**).

A tal proposito va enfatizzato che, nel cervicocarcinoma precoce, l’interessamento parametrico e linfonodale è rispettivamente del 4-31% e del 6-24%, percentuali che, per quanto attiene i parametri, diminuiscono drasticamente al di sotto del punto percentuale in gruppi di pazienti a basso rischio (dimensioni tumorali < 2 cm, invasione stromale < 10 mm, assenza di invasione degli spazi linfo-vascolari, istotipo non neuroendocrino/indifferenziato, negatività linfonodale)^(18,24) e, per quanto riguarda i linfonodi, diminuiscono progressivamente col decrescere dello stadio^(25,26). A ciò si aggiunga che l’interessamento parametrico senza metastasi linfonodale pelvica è raro (0-6%), per cui lo status linfonodale pelvico può definirsi un ottimo *predictor* dello status parametrico^(17-20,25,26).

Con queste premesse, la trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, forte desiderio di fertilità, stadio IA1 (con invasione degli spazi linfo-vascolari), stadio IA2, stadio IB2 (< 2 cm), istotipo “non sfavorevole”, assenza di sospetto di metastasi linfonodali e/o a distanza^(27,28) (**Livello di Evidenza 4**). Tuttavia, anche la trachelectomia radicale presuppone la parametrectomia (con la morbilità che ne può derivare), per cui recentemente sono state proposte per pazienti a bassissimo rischio anche l’isterectomia semplice⁽²⁹⁾ (**Livello di evidenza 1++**) o la trachelectomia semplice/ ampia conizzazione^(30-37,28) (**Livello di Evidenza 4**).

In conclusione, fermi restando i capisaldi delle attuali linee guida internazionali, sarebbe auspicabile un *triage* delle pazienti da avviare a chirurgia più o meno radicale⁽³⁸⁾ in base al desiderio di prole della paziente oltre che a definiti fattori di rischio clinici (evidenza strumentale di metastasi linfonodali) e patologici (dimensioni del tumore, invasione stromale e degli spazi linfo-vascolari, istotipo)⁽³⁸⁾.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L’isterectomia radicale oncologicamente adeguata al trattamento del cervicocarcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B.(16)	Positiva forte
A	La trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, forte desiderio di fertilità,	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
	stadio IA1 (con invasione degli spazi linfo-vascolari), stadio IA2, stadio IB2 (< 2 cm), istotipo "non sfavorevole", assenza di sospetto di metastasi linfonodali e/o a distanza. (16).	
A	Sono state proposte per pazienti a bassissimo rischio anche l'isterectomia semplice o la trachelectomia semplice/ ampia conizzazione. (29)	Positiva debole

25.3 Tumori localmente avanzati

Radiochemioterapia concomitante

La chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (Dal "NCI Clinical Announcement" del 1999 ad oggi non sono emerse nel corso degli anni novità significative nel trattamento di questa neoplasia⁽³⁹⁾. Una recente metanalisi di 18 studi della Cochrane (2010) ha confermato infatti il dato del decennio precedente: il trattamento radio-chemioterapico concomitante è utile non solo nel controllo locale della malattia localmente avanzata, ma anche di quella a distanza. Questa combinazione permette di ottenere un miglioramento del 6% della sopravvivenza a 5 anni (HR=0.81 p<0.001) e un miglioramento dell'8% per quanto riguarda la PFS⁽⁴⁰⁾ (**Livello di evidenza: 1++**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi è raccomandata la chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia. (40)	Positiva forte

Chemioterapia neoadiuvante

Il razionale su cui si basa l'impiego della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato è quello di poter ridurre l'estensione del tumore così da permetterne l'operabilità, idealmente senza dover ricorrere poi ad un trattamento adiuvante.

L'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia riveste un ruolo controverso e sembra efficace solo se somministrata in tempi brevi con alta intensità di dose. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante l'isterectomia radicale raccomandata è il tipo C.

Nel 2002 uno studio Italiano ha confrontato la NACT seguita da chirurgia vs radioterapia nelle pazienti con carcinoma localmente avanzato della cervice uterina (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 è che, qualora dopo il trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia fosse ancora presente un coinvolgimento linfonodale, sarebbe necessario sottoporre queste pazienti alla radioterapia. Queste pazienti quindi riceverebbero tre trattamenti, con il rischio di sviluppare una maggior tossicità. Tuttavia al momento la radioterapia da sola non è considerata una opzione terapeutica standard.

In attesa dei risultati dello studio EORTC , che ha confrontato la chemioradioterapia concomitante con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia, la radio-chemioterapia concomitante deve essere considerata lo standard. La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è una opzione largamente impiegata in Italia, ma in attesa di una conferma della sua superiorità da parte dello studio randomizzato sopra citato.

Bibliografia

- 1) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *ObstetGynecol* 2013 Apr;121:829-46
- 2) Sopracordevole F, Angelini N, Gardonio V, et al. Trattamento della neoplasia intraepiteliale cervicale. *La Colposcopia in Italia* 2006;3:16-23
- 3) Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *GynecolOncol* 2006;101:143-6
- 4) Ørbo AI, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):479-83.
- 5) Mazouni C, Porcu G, Haddad O, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:86-93
- 6) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004, 364:1678-83
- 7) Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV +ve and HPV-ve high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17:S50-S55
- 8) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35
- 9) Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:3-9
- 10) Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa, SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005, 103:1258-64
- 11) FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Denny L, Hacker NF, Gori J, et al. Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecologic Cancers. www.figo.org/publications/staging_classifications.
- 12) ESGO Educational Committee, Kesic V, Cibula D, Kimmig R, et al. Algorithms for management of cervical cancer. www.esgo.org/Education/Pages/Algorithms.aspx.
- 13) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer – Version 1.2012. www.nccn.org.
- 14) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
- 15) Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:292-301.
- 16) Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12.
- 17) Benedetti Panici P, Angioli R, Palaia I et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol* 2005;96:792-8.
- 18) Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84:145-9.
- 19) Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007;110:1281-6.
- 20) Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114:93-9.
- 21) Coutant C, Cordier AG, Guillo E, et al. Clues pointing to simple hysterectomy to treat early-stage cervical cancer. *Oncol Rep* 2009;22:927-34.
- 22) Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:82-6.
- 23) Benedetti Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000;88:2267-74.
- 24) Benedetti Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19-24.
- 25) Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl1:S43-103.
- 26) Strnad P, Robova H, Skapa P, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:280-4.
- 27) Dargent D, Burn JL, Roy M, Remi I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:105. (Abstract)

- 28) Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:192-200.
- 29) Landoni F, Maneo A, Zapardiel I, et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:203-39.
- 30) Pluta M, Rob L, Charvat M, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:181-4.
- 31) Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al. Small volume stage IB1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012;126:73-7.
- 32) Palaia I, Musella A, Bellati F, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:78-81.
- 33) Rob L, Charvat M, Robova H, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:304-10.
- 34) Rob L, Pluta M, Strnad P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:S116-20.
- 35) Maneo A, Sideri M, Scambia G, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011;123:557-60.
- 36) Landoni F, Parma G, Peiretti M, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:125-6.
- 37) Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:438-43.
- 38) Greggi S, Scaffa C. Surgical management of early cervix cancer: the shape of future studies. *Curr Oncol Rep* 2012;14:527-34.
- 39) 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.
- 40) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD008285. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis.

26. Terapia della recidiva

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi. L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclavari, polmone)⁽¹⁾. Si stima che l'età media d'insorgenza di recidiva sia 40 anni con incidenza variabile in relazione a fattori di rischio quali: 1. stadio (dal 10% per lo stadio IB al 42 e 74% rispettivamente per lo stadio III e IVA); 2. interessamento linfonodale, 3. infiltrazione dei margini e 4. profondità d' infiltrazione dello stroma⁽²⁻⁴⁾.

L'incidenza maggiore di recidiva si registra a 18-24 mesi dalla diagnosi⁽⁵⁾, come riportato da uno studio retrospettivo Nord Americano su 564 pazienti affette carcinoma cervicale.

L'approccio terapeutico da utilizzare alla ripresa di malattia deve, pertanto, tenere in considerazione alcuni fattori: 1. sede di recidiva (locale, regionale e/o a distanza), 2. *Disease Free Interval (DFI)*, 3. il tipo di trattamento effettuato in I linea, 4. la sintomatologia associata.

26.1 Terapia della recidiva loco regionale/centrale

Circa il 30-45% delle recidive di malattia da carcinoma della cervice uterina dopo chirurgia radicale si verificano in sede pelvica, generalmente a livello della cupola vaginale tra la vescica ed il retto. Questo sottogruppo di pazienti con recidiva pelvica centrale, che non presentano interessamento linfonodale o delle strutture pelviche circostanti, hanno buone probabilità di successo terapeutico, tanto da essere caratterizzate da una migliore prognosi rispetto a quelle che presentano recidiva a distanza o in prossimità della parete pelvica⁽⁶⁻⁹⁾ probabilmente a causa di una maggiore sensibilità a trattamenti combinati chemio-radioterapici (45.4% vs 18.2%).

In caso di ripresa pelvica centrale dopo terapia primaria vi è indicazione a ritrattamento radicale, che si associa a tassi di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del 40%⁽¹⁰⁾. Tra le opzioni terapeutiche disponibili 1. radioterapia e/o chemioterapia, o 2. chirurgia. La scelta è condizionata dal tipo di terapia effettuata in prima istanza.

Per le pazienti non sottoposte a radioterapia o che presentano recidiva al di fuori del precedente campo di irradiazione è indicata la radioterapia in associazione a chemioterapia a base di platino con (o senza) brachiterapia; la resezione chirurgica potrebbe essere presa in considerazione se fattibile.

Tipicamente, il trattamento chemioterapico associato alla radioterapia prevede l'utilizzo del cisplatino come agente singolo o dell'associazione di cisplatino e 5-fluorouracile⁽¹¹⁻¹²⁾.

Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia potrebbero essere valutate per eviscerazione pelvica. La mortalità chirurgica è generalmente del 5% o meno, con tassi di sopravvivenza approssimativamente del 50% in pazienti accuratamente selezionate⁽¹³⁾. Per l'entità del trattamento chirurgico si rende necessario un approccio riabilitativo multidisciplinare per la gestione delle sequele psicosociali e psicosessuali derivanti da tale chirurgia oltre a procedure ricostruttive. Nonostante l'eviscerazione rappresenti la modalità di approccio chirurgico più frequentemente utilizzata, potrebbe essere presa in considerazione l'isterectomia radicale o la brachiterapia in casi accuratamente selezionati nelle pazienti precedentemente irradiate con recidiva pelvica centrale isolata (< 2 cm).

Bibliografia

- 1) Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796e806.
- 2) Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68(3):229e32.
- 3) Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126(7):785e98.
- 4) Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991;68(2):272e7.
- 5) Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:813e7.
- 6) Jobsen JJ, Leer JW, Cleton FJ, Hermans J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1989;33:368e71.
- 7) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381e7.
- 8) Deutsch M, Parsons JA. Radiotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Cancer* 1974;34:2051e5.
- 9) Ito H, Shigematsu N, Kawada T, Kubo A, Isobe K, Hara R, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997;67:154e61.
- 10) Friedlander M., Grogan M. U.S. Preventative Services task Force. Guideline for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2001;7(4):342-7.
- 11) Thomas G.M., Dembo A.J., Myhr T., et al. Long term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int Gynecological cancer* 1933; 3; 193-196.
- 12) Kim JS, Kim JS, Kim SY, et al. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1247-53.
- 13) Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, et al. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec;74(6):934-43.

27. Terapia della malattia metastatica

Il trattamento d'elezione per pazienti con recidiva di malattia a distanza raramente è associato a risultati ottimali ed a lungo sopravvivenze. L'opzione chirurgica, solo se radicale in associazione (o meno) a IORT, è difficilmente utilizzata nella pratica clinica e va riservata esclusivamente a pazienti altamente selezionate⁽¹⁾.

La palliazione dei sintomi associati a recidiva pelvica nelle pazienti pesantemente pre-trattate con radioterapia e non suscettibili di chirurgia palliativa è spesso resa ancor più difficoltosa dalla scarsa

chemiosensibilità di queste forme di recidiva. E' tuttavia possibile l'utilizzo della radioterapia su sedi ossee, linfadenomegalie para-aortiche o sovraclaveari sintomatiche⁽²³⁾.

Per la maggior parte delle pazienti che presentano recidiva a distanza il trattamento standard è rappresentato da: 1. chemioterapia, 2. trials clinici 3. migliore terapia di supporto.

Il cisplatino a 50 mg/mq ogni 3 settimane è stato considerato lo standard in quanto permette di ottenere risposte dal 20% al 30% in ragione del pretrattamento con sopravvivenza libera e totale di circa 3 e 6 mesi, rispettivamente. Lo studio GOG 43 che confrontava il cisplatino a 50 mg verso 100 mg ha dimostrato un significativo aumento di risposte (31% vs 20%, p=0,015) ma non di sopravvivenza, confermando la dose inferiore come standard⁽⁴⁾. Tra i farmaci considerati attivi e che hanno avuto uno sviluppo clinico in combinazione menzioniamo (attività in %): paclitaxel (17%), topotecan (18%), gemcitabina (8,4%), vinorelbina (17%), ifosfamide (49%), fluorouracile (8,8%)⁽⁵⁾.

Studi di fase 3 hanno dimostrato che la terapia di combinazione con i farmaci più usati (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, topotecan) è superiore in termini di tasso di risposte rispetto al cisplatino agente singolo. Particolare interesse riveste lo studio che dimostra un impatto positivo sulla sopravvivenza (9.4 vs 6.5 mesi, p=.017) della combinazione cisplatino 50/mq/m² vs cisplatino equidose più topotecan 0,75 mg/m² per 3 giorni) in pazienti con malattia avanzata ⁽⁶⁾. Il GOG 204 ha confrontato 4 doppiette basate sul cisplatino: paclitaxel, topotecan, gemcitabina, vinorelbina. Il braccio con paclitaxel in questo studio era stato scelto come braccio standard. Lo studio venne chiuso dopo un'analisi ad interim e l'arruolamento di circa 100 pazienti valutabili per braccio. La sopravvivenza mediana del braccio di confronto (12,8 mesi) risultava superiore (circa 2 mesi) a quella ottenuta dalle altre combinazioni, ma non in modo significativo. Altrettanto non significativi risultarono gli altri risultati (risposte, tossicità, analisi della qualità di vita)⁽⁷⁾.

La modesta tendenza alla superiorità del braccio con cisplatino più paclitaxel non obbliga, ma giustifica la scelta dello schema come prima opzione nella malattia metastatica⁽⁷⁾ (**Livello di evidenza: 1+**).

La sostituzione di cisplatino con carboplatino nella doppietta con paclitaxel sta prendendo piede per motivi di praticità (riduzione dei tempi di infusione dei farmaci) e in quanto la maggioranza delle pazienti con malattia localmente avanzata riceve in prima battuta un trattamento combinato con cisplatino. Tale posizione pragmatica è supportata da un solo studio in cui 253 pazienti con malattia metastatica o recidiva furono randomizzati a ricevere paclitaxel più cisplatino (TP, paclitaxel 135 mg/m² in 24 ore e cisplatino 50 mg/m²) o paclitaxel più carboplatino (TC, paclitaxel 175 mg/m² in 3 ore e carboplatino AUC5). Scopo del lavoro era dimostrare la non inferiorità di TC vs TP in termini di sopravvivenza. La sopravvivenza mediana fu 18.3 mesi con TP vs 17.5 mesi con TC (p=032). Fu peraltro notata una sopravvivenza migliore, anche se non significativa tra le pazienti trattate con TP nel gruppo che non aveva ricevuto cisplatino nel passato ⁽⁸⁾.

Uno studio recente, riportato nei dettagli nel paragrafo successivo, ha dimostrato la capacità del bevacizumab di influenzare in modo significativo la sopravvivenza totale delle pazienti con malattia metastatica o recidiva⁽⁹⁾. Lo schema di combinazione cisplatino-paclitaxel-bevacizumab può essere considerato l'attuale trattamento standard. Tale terapia è stata recentemente approvata dall'Agenzia Europea, in Italia sarà probabilmente disponibile entro la fine del 2016.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con malattia metastatica può essere utilizzato lo schema cisplatino più paclitaxel come prima opzione terapeutica. ⁽⁷⁾	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Giorda G., Boz G., Gadducci A et al. Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial. Eur J Surg Onco. 2011 May;37(5):442-7.
- 2) Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, et al. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. Cancer. 2007 Apr 15;109(8):1462-70.

- 3) Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Apr;15(2):265-78.
- 4) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985 Aug;3(8):1079-85. PubMed PMID: 3894589
- 5) Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2966-74. PubMed PMID: 17617528
- 6) Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4626-33. Epub 2005 May 23. PubMed PMID: 15911865.
- 7) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4649-55. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909. Epub 2009 Aug 31. PubMed PMID: 19720909
- 8) Kitagawa R, Katsumata N, Shiabata T et al. Paclitaxel plus Carboplatin versus Paclitaxel plus Cisplatin in metastatic or recurrent Cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 2. Pii: JCO.2014.58.4391.
- 9) Tewary KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with Bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-743.

28. Nuove prospettive terapeutiche

I risultati deludenti della chemioterapia hanno incentivato la ricerca di farmaci alternativi al platino e lo studio della biologia tumorale, dei pathways e delle caratteristiche di espressione genica coinvolti nello sviluppo di questa neoplasia. Numerosi agenti biologici che interferiscono con differenti vie di trasduzione del segnale (anti angiogenetici, inibitori del pathway dell'EGFR, del ciclo cellulare, della ciclossigenasi-2, di mTOR o dei proteasomi) sono attualmente oggetto di studio in *trials* clinici.

Il pathway del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) risulta iperespresso nei carcinomi della cervice uterina, in particolare, alti livelli di espressione intratumorale di VEGF sembrano correlare con: **1.** stadio avanzato, **2.** presenza di interessamento linfonodale e **3.** prognosi sfavorevole⁽¹⁻⁵⁾. Da alcuni studi emerge, inoltre, una relazione tra l'espressione dell'oncoproteina E6 dell'HPV e quella del VEGF⁽⁶⁻⁷⁾. L'utilizzo di diversi farmaci (bevacizumab, pazopanib, sunitinib) che con modalità differenti interferiscono con questo pathway sono oggetto di trials clinici di fase II-III.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio di fase III GOG240, nel quale è stata valutata l'aggiunta del bevacizumab al trattamento chemioterapico standard con o senza platino (quattro bracci di confronto con **1.** topotecan /paclitaxel **2.** cisplatino /paclitaxel, **3-4.** i precedenti associati al bevacizumab). Lo studio ha coinvolto 452 donne con tumore della cervice uterina in stadio IVB recidivante o persistente. *Endpoint* primario: la valutazione della sopravvivenza globale; mentre la sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive del tumore sono tra gli *endpoints* secondari⁽⁸⁾.

Dai risultati presentati è emerso un vantaggio in OS statisticamente significativo dell'associazione cisplatino/paclitaxel (15 vs 12,5 mesi; P = 0,880) rispetto a topotecan/paclitaxel. Differenti i risultati dei bracci contenenti bevacizumab nei quali l'OS mediana è stata di circa 17 mesi rispetto ai 13,4 mesi nelle pazienti sottoposte a sola chemioterapia (HR = 0,71; IC al 97,6% 0,54-0,94; P = 0,0035). Quanto ai tassi di risposte l'aggiunta del bevacizumab ha consentito di ottenere risultati superiori (RR 48%vs 36%, P = 0,00807) rispetto al solo trattamento chemioterapico. Eventi avversi legati al bevacizumab sono riportati con incidenza superiore rispetto allo schema di sola chemioterapia: ipertensione (25% vs 2%), fistole g.i. o g.u. (6% vs 0%), tromboembolismo (8% vs 1%), tutti statisticamente significativi. Non era prevista un'analisi di costo-efficacia.

L'incremento della sopravvivenza con costi tossici accettabili rende lo schema comprendente bevacizumab candidato a terapia di riferimento nei paesi occidentali (**Livello di evidenza: 1++**)

Quanto alle piccole molecole, risultati incoraggianti emergono dallo studio di Monk⁽⁹⁾ sull'utilizzo del pazopanib, inibitore delle tirosin chinasi che interferisce con il pathway di VEGFR, PDGFR e c-Kit. In questo studio il pazopanib è stato confrontato con il lapatinib, nel *subset* di pazienti affette da carcinoma

cervicale in stadio IVB persistente/recidivante non suscettibile di ulteriori trattamenti. Dai risultati pubblicati nel 2010 emerge un vantaggio sia in termini di PFS (HR, 0.66; 90% CI, 0.48-0.91, p=0.013) che di OS (HR, 0.67; 90% CI, 0.46-0.99, p=0.045) della monoterapia con l'antiangiogenetico. Il pazopanib risulta essere, pertanto, un farmaco promettente nel trattamento delle pazienti con malattia metastatica.

Rispetto ai risultati attesi, deludenti i dati emergenti da alcuni studi con cetuximab (anticorpo monoclonale anti EGFR), che nello studio del GINECO era somministrato in combinazione con cisplatino/topotecan, chiuso prematuramente a causa dell'elevato profilo tossicologico dell'associazione⁽¹⁰⁾. Uno studio MITO è in corso con l'associazione cetuximab, carboplatino e taxolo.

Sempre nell'ambito del *pathway* dell'EGFR, iperespresso nel 54-71% dei tumori della cervice uterina⁽¹¹⁻¹⁴⁾, in uno studio di fase II di Ferreira et al. è stata testata l'efficacia di Erlotinib in combinazione con cisplatino e radioterapia in donne affette da carcinoma squamocellulare localmente avanzato della cervice uterina. Dallo studio è emersa una risposta al trattamento in termini di *tumor shrinkage* e miglioramento dei sintomi superiore rispetto al braccio di confronto senza biologico (CR 91.3% vs 38-75%)⁽¹⁵⁾.

I promettenti risultati ottenuti dal bevacizumab nel carcinoma della cervice uterina hanno direzionato l'attenzione della ricerca verso il pathway dell'VEGF come importante *hotpoint* nella strategia terapeutica di questa neoplasia.

Ad oggi, i dati disponibili per l'impiego di nuovi farmaci a bersaglio molecolare non sono tali da aver ottenuto l'approvazione all'utilizzo nella normale pratica clinica.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino+ paclitaxel o topotecan+ paclitaxel è in grado di prolungare sia la sopravvivenza libera da progressione sia la sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma della cervice avanzato o recidivante. (8).	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 2) Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Wei LH, Hsieh FJ, Hsieh CY. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;96:721-6.
- 3) Lee CM, Shrieve DC, Zempolich KA, Lee RJ, Hammond E, Handrahan DL, 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.
- 4) Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, West CM. 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.
- 5) Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Dvorak HF, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1237-45.
- 6) Toussaint-Smith E, Donner DB, Roman A. Expression of human papilloma virus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene* 2004;23:2988-95.
- 7) Lopez-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene* 2000;19:4611-20.
- 8) Tewary KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with Bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-743.
- 9) Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr;113(1):16-20.

- 10) Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, 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.
- 11) Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958-70.
- 12) Kersemaekers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:577-86.
- 13) Kim YT, Park SW, Kim JW. Correlation between expression of EGFR and the prognosis of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:84-9.
- 14) Cho NH, Kim YB, Park TK et al. P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:346-53.
- 15) Ferreira CG, Erlich F, Carmo CC, 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 Meeting Abstracts*, 26; 2008. p. 5511.

29. Follow up

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma della cervice uterina. In particolare, il beneficio in sopravvivenza delle donne con carcinoma della cervice uterina sottoposte a follow-up periodico è stata valutata soltanto nell'ambito di analisi retrospettive. Gli studi sono contrastanti e sebbene alcuni riportino un miglioramento della sopravvivenza globale per la recidiva diagnosticata in una fase asintomatica⁽¹⁻⁶⁾, altri lavori non hanno evidenziato tale vantaggio⁽⁷⁻⁹⁾. Globalmente i tassi di sopravvivenza nelle pazienti asintomatiche o sintomatiche sono risultati di 8-53 mesi e 8-38 mesi rispettivamente⁽¹⁰⁾. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti⁽¹¹⁾.

Tra gli accertamenti presi in considerazione nell'esecuzione del follow-up del carcinoma della cervice uterina, l'esame clinico è quello dal ruolo attualmente meglio definito⁽¹⁰⁾. Infatti questo si è dimostrato in grado di rilevare un'alta percentuale (29-75%) di recidive⁽¹⁰⁾ e dovrebbe includere una valutazione completa di tutte le aree suscettibili al papilloma virus (HPV), l'esame ginecologico (ove possibile), la palpazione bi-manuale ed l'ispezione retto-vaginale.

Associata all'esame clinico, la valutazione citologica è diffusamente raccomandata^(9,11,12,13), sebbene non vi sia una evidenza di sufficiente accuratezza diagnostica (0-17%).

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche diverse metodiche radiologiche, quali Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) addome-pelvi, Tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi ed Ecografia pelvica, il cui ruolo è stato recentemente rivisto in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology)⁽¹⁴⁾. Non esistono dati provenienti da studi randomizzati, ma le evidenze sembrerebbero indicare una bassa accuratezza diagnostica e scarsa utilità del loro uso routinario nel follow-up^(1,7). La consuetudine nella loro applicazione appare tuttavia ammessa⁽¹⁴⁾ per le pazienti che esordiscono con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esecuzione dell'esame clinico appare fortemente limitata dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). Esse trovano invece chiara indicazione in presenza di sintomi suggestivi di ricaduta di malattia o di segni all'obiettività clinica.

Relativamente alla diagnosi di malattia extraddominale, la radiografia del torace è l'unico esame ampiamente valutato, che presenta tuttavia tassi di rilevazione tra il 20 e il 47%^(1,2,10). Attualmente l'impiego di tale metodica è supportato da scarsa evidenza.

Recentemente è stato indagato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni±tomografia computerizzata (PET±TC) che ha dimostrato un'elevata sensibilità (86%) e specificità (87%) nella diagnosi di malattia in pazienti con sospetto clinico di ripresa³. Per l'alto costo tale metodica attualmente non può essere indicata nel follow-up di pazienti asintomatiche, senza che questa sia prima valutata in tale *setting* in studi prospettici. Le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che oltre il 75% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma della cervice avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale, con conseguente incremento della sorveglianza in tale periodo^(1,9,10,13,14). A tale

riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Consensi di esperti indicano che nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, è sufficiente l'esecuzione di un controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi 3 anni ⁽¹⁴⁾. In relazione alle esperienze descritte in letteratura, benché di basso livello di evidenza, negli alti rischi si raccomanda un controllo clinico (esame clinico e ginecologico) ogni 3-6 mesi (range troppo ampio, vogliamo mettere 4?) nei primi 2 anni, un controllo semestrale per i successivi 3 anni. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia ⁽¹⁰⁾.

Indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, sono indicate a giudizio clinico e in caso di sospetto di ripresa di malattia. Per le pazienti non suscettibili di trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi.

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, specie tenuto conto che quasi sempre queste pazienti hanno ricevuto una precedente radioterapia che può produrre una tossicità tardiva.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'astensione dai fattori di rischio attualmente noti e l'adozione di stili di vita corretti, all'informazione sugli attuali programmi vaccinali, nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma della cervice uterina deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta e di un esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi, cui poter associare esame citologico e ricerca di HPV-DNA. Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio/ sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

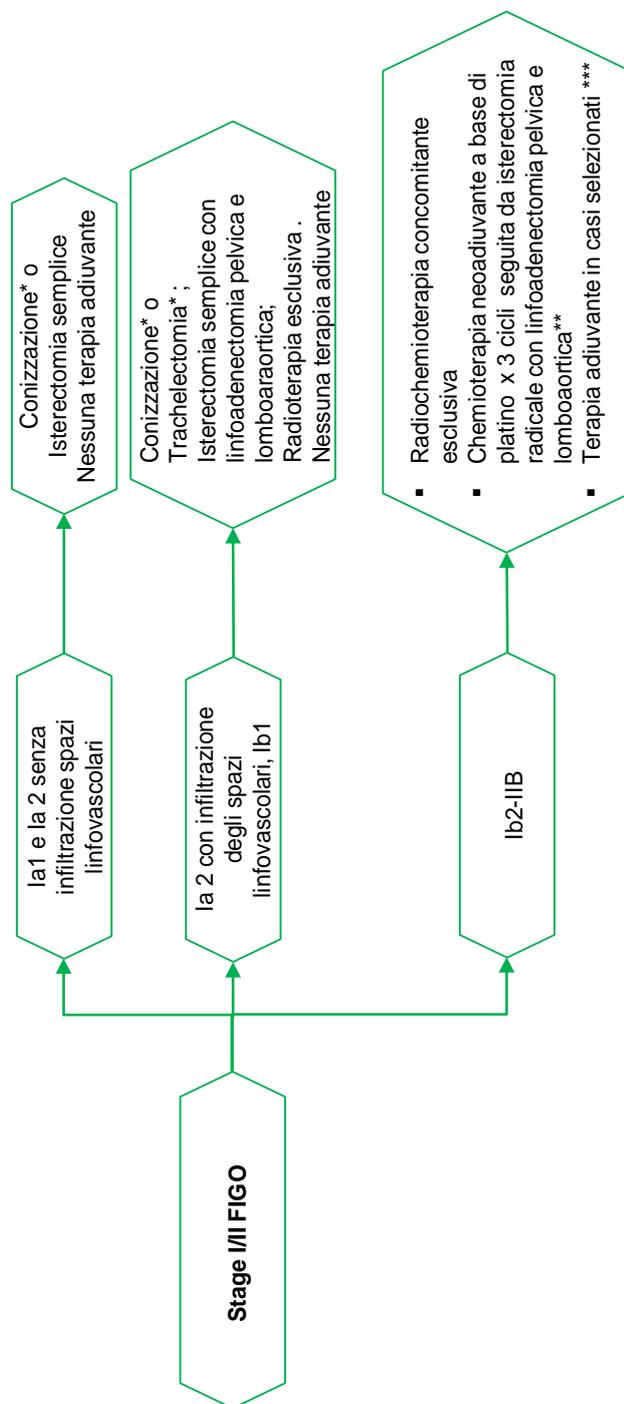
Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
	Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni. (<i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i>)	4	Positiva debole
Visita ginecologica	Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
Esame citologico	Annualmente.	4	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
	La loro applicazione appare tuttavia ammessa in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). (<i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i>)	4	Positiva debole

Bibliografia

- 1) Samlal RAK, Van Der Velden J, Eerden TV, Schilthuis MS, Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:78-84.
- 2) Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-93.
- 3) Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90: 186-90.
- 4) Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:104-9.
- 5) Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow-up surveillance. *BJOG* 1996;103: 1156-8.
- 6) Zola P, Fusco L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-4.
- 7) Sartori E., B. Pasinetti, L. Carrara, A. Gambino, F. Odicino, S. Pecorelli Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: S241-S247
- 8) Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15:218-23.
- 9) Duyn A, Elikeren MV, Kenter G, Zinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;81:759-63.
- 10) Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devrie-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol* 2010;17:65-9.
- 11) Soisson AP, Geszler G, Soper JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:106-9.
- 12) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-7
- 13) Greer BE, Abu-Rustin NR, Campos SM, et al. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. *J Natl Compr Cancer Network* 2010;8:1388-416.
- 14) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.

30. Figure

TRATTAMENTO: STADIO I-II

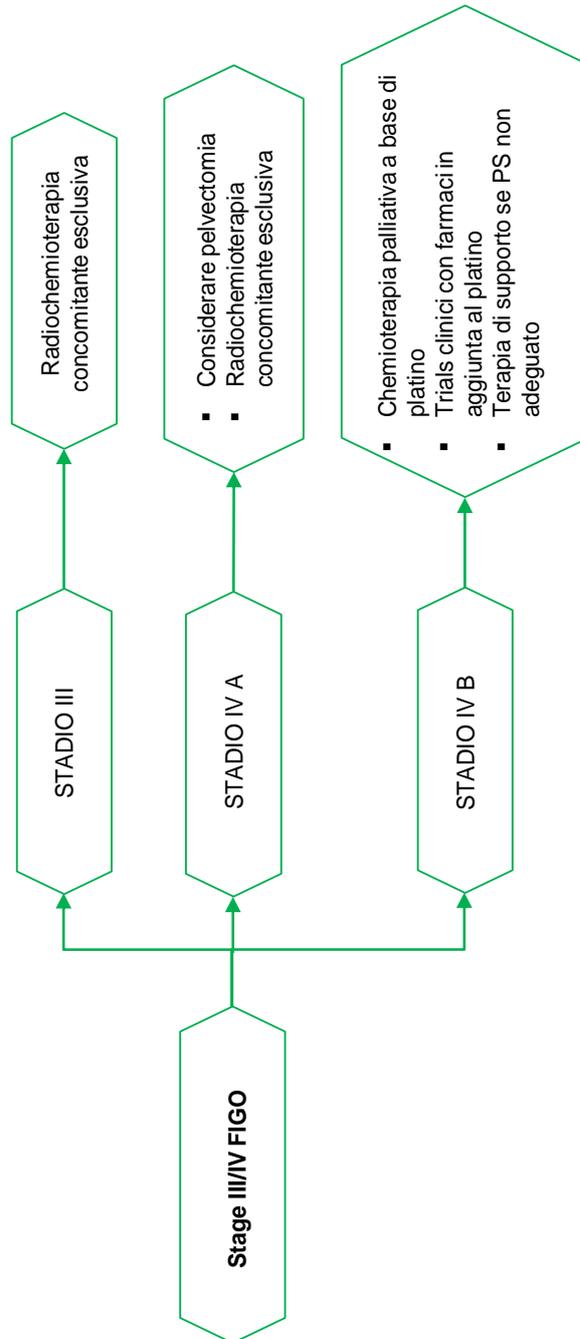


*In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

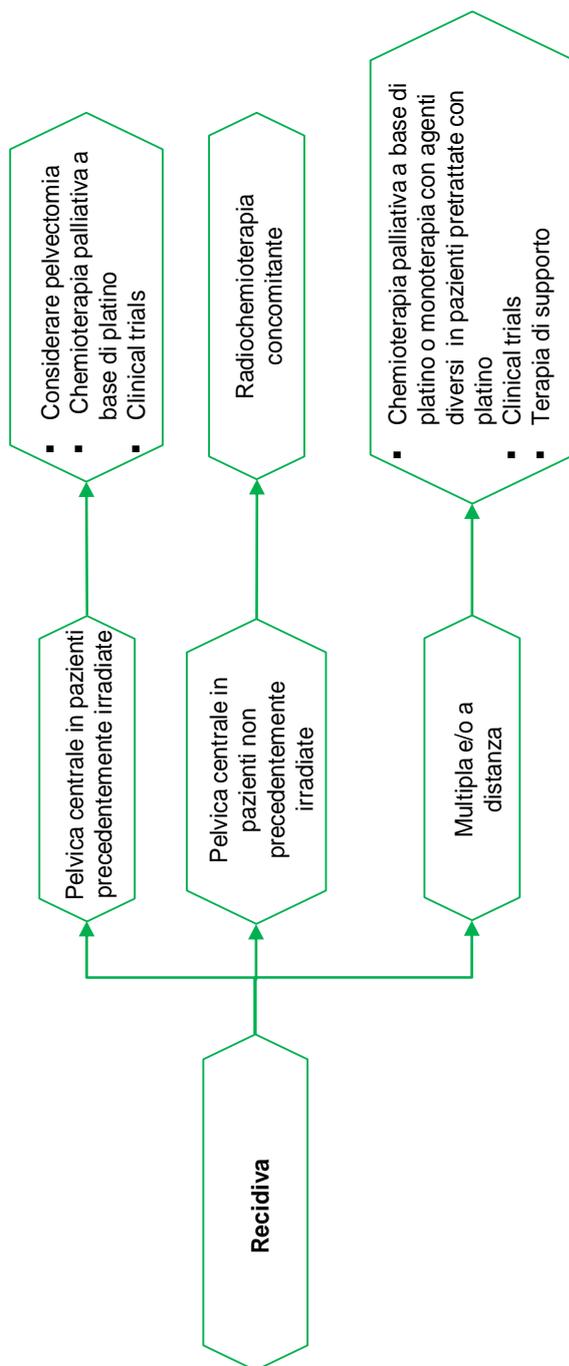
** La chemioterapia neoadiuvante, largamente impiegata in Italia, attende conferma della sua validità dallo studio EORTC in corso

*** In caso di linfonodi positivi, parametri positivi o margini positivi effettuare RT-CHT adiuvante; in caso di presenza di almeno 2 di 3 fattori di rischio tra infiltrazione stomale >50%, infiltrazione degli spazi linfovaskolari o tumore >2 cm effettuare RT adiuvante

TRATTAMENTO: STADIO III-IV

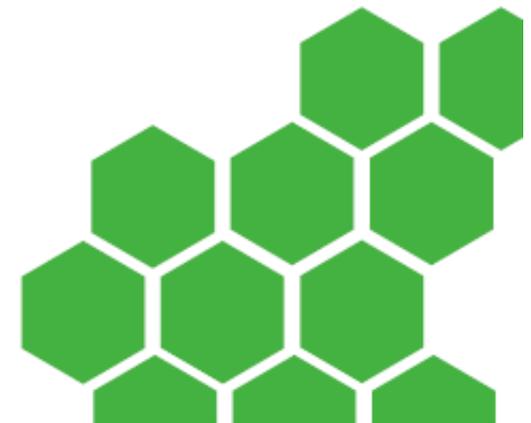


TRATTAMENTO RECIDIVA





Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL' UTERO:
ENDOMETRIO E CERVICE



Author(s): MC

Date: 2013-06-19

Question: Should Chemotherapy alone vs radiotherapy alone be used for recurrence high risk endometrial cancer?

Settings:

Bibliography: Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD003175. DOI: 10.1002/14651858.CD003175.pub2

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotherapy alone	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression-free Survival (follow-up 5 - 7 years; assessed with: number of progression or death)												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	248/664 (37.3%) ³	262/668 (39.2%) ³	HR 0.80 (0.66 to 0.97) ⁴	6 fewer per 100 (from 1 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall survival (follow-up 5 - 7 years)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	243/664 (36.6%)	285/668 (42.7%)	HR 0.76 (0.62 to 0.92) ⁴	8 fewer per 100 (from 3 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Short term toxicity (follow-up 5 - 7 years)												
4 ⁵	no methodology chosen	1							not pooled	not pooled		CRITICAL
Long term toxicity (follow-up 5 - 7 years)												
2 ⁶	no methodology chosen								not pooled	not pooled		CRITICAL

¹ Possible performance or detection bias due to the absence of an external review but in one study (GOG122)

² this study has permitted all the different histological types of endometrial cancer to contribute to the data as intended as studies recruited in a primary analysis with a clear conclusion. The absence of heterogeneity from this broader inclusion strategy suggests the results of the study have general applicability.

³ data not reported in meta-analysis but calculated from each trial

⁴ Indiscriminate combination of all RCT hazard ratio

⁵ **GOG122:** Comparisons of grade 3 to 4 haematologic toxicities between AP and WAI were: WBC (62% versus 4%, respectively), absolute neutrophil count (< 85% versus 1%, respectively), platelets (21% versus 3%, respectively), and maximum haematologic toxicity (defined as percentage of patients who developed at least one grade 3 or 4 haematologic toxicity of any type; 88% versus 14%, respectively). The second most commonly reported acute toxicity was grade 3 to 4 GI toxicity, which was reported in 20% versus 13% of patients in the AP and WAI arms, respectively, and hepatic toxicity was reported in 1% versus 3% of patients in AP and WAI arms, respectively. Grade 3 to 4 cardiac and neurologic toxicities were seen in 15% and 7% of patients, respectively, receiving AP compared with 0% and less than 1% of patients, respectively, receiving WAI. Other infrequent grade 3 to 4 toxicities included hip osteonecrosis, vaginal vault necrosis, and dehydration (one patient each) in the WAI arm and ventral hernia (one patient) in the AP arm. **GICOG:** Full details about the toxicity of chemotherapy with CAP is available for 123 women (80% of the 154 patients who had at least one course). Grades 2, 3 and 4 neutropenia occurred in 22 (18%), 38 (31%) and 5 (4%) patients, respectively; 36 patients (29%) had grade 2 anaemia, 5 (4%) had grade 3 anaemia; grade 2 and 3 thrombocytopenia was reported in five (4%) and two patients (2%), respectively. The incidence of nausea and vomiting was relatively low (grade 2 and 3 was reported for 29 (24%) and 12 (10%) patients, respectively, grade 4 for one patient). Other serious toxicities (grade 3) occurred in < 3% of the patients randomised to CT. There were no treatment-related deaths. Toxicity data are available for 146 (97%) of the 150 patients who started radiotherapy. **JGOG2033:** G3 and G4 toxicities were experienced in 4.7% (9/192) of women given chemotherapy and 1.6% (3/193) of women allocated radiotherapy. Myelosuppression was the main problem for women given chemotherapy and bowel obstructions were the main complication in the radiotherapy group. No treatment-related deaths occurred in either group. **GOG150:** Grade 3 or 4 acute anaemia (11 versus 1, P < 0.01) and neuropathy (central and peripheral) (9 versus 0, P < 0.01) occurred more often among those treated with CIM chemotherapy than radiotherapy. Two women in the radiotherapy cohort died as a direct consequence of radiation hepatitis, while one patient in the chemotherapy arm died of an acute systemic blood infection which originated at the port site and was complicated by neutropenia

⁶ **GICOG:** Major late toxic effects were gastrointestinal, including five cases of bowel obstruction with three of these patients requiring surgical intervention, six cases of grade 3 radiation proctitis, and 13 reports of grade 3 diarrhoea (24 patients, 16%). Urinary tract complications (severe cystitis) were recorded in seven patients (5%). **GOG150:** Regarding grade 2, 3 or 4 late effects, gastrointestinal events occurred more often among those treated with radiotherapy (WAI) than chemotherapy (10 versus 0, P < 0.001)

LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL' UTERO:
ENDOMETRIO E CERVICE



Author(s): MC

Date: 2013-06-20

Question: Should Chemotadiotherapy vs radiotherapy alone be used for recurrence high risk endometrial cancer?

Settings:

Bibliography: Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD003175. DOI: 10.1002/14651858.CD003175.pub2

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotadiotherapy	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression-free Survival (follow-up 5 years; assessed with: number of progression or death)												
3	randomised trials	very serious ^{1,2,3}	no serious inconsistency ⁴	serious ⁵	no serious imprecision ³	none	42/267 (15.7%)	262/668 (39.2%)	HR 0.63 (0.44 to 0.89)	12 fewer per 100 (from 3 fewer to 20 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall suival (follow-up 5 years)												
2	randomised trials	very serious ^{1,2,3}	no serious inconsistency ⁴	serious ⁵	serious ⁶	none	42/267 (15.7%)	57/267 (21.3%)	HR 0.68 (0.45 to 1.02)	6 fewer per 100 (from 11 fewer to 0 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Short term toxicity (follow-up 5 years)												
2 ⁷	no methodology chosen								not pooled	not pooled		CRITICAL
Long term toxicity - not reported												
0												CRITICAL

¹ Possible performance or detection bias due to the absens of an extrenal review but in one study (MANGO)

² EORTC55991 and NSGO have not yet been fully reported. Data ccome from congress presentations

³ The analysis lack power due to the small sample size

⁴ Considering only MaNGO, EORTC55991 and NSGO inconsistency was not found. Adding GOG34 and Kouppala inconsistency increased from 32% due to chemotherapy regimens that would not be used today. We considered only results coming from the former three trials

⁵ All women received surgery and radiotherapy and then they were randomized to chemotherapy or no further treatment

⁶ 95% confidence interval around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit

⁷ **EORTC55991 & NSGO:** There was one treatment-related death 3 months after randomisation in a woman allocated no chemotherapy.No further details are available. There were eight serious adverse events in the chemotherapy arm. Two women had diarrhoea, one combined with neutropenia. Three women had neutropenia, one acquired pneumonia requiring respirator treatment, and another with associated nausea and vomiting.One woman had an allergic reaction to paclitaxel, one had an episode associated atrial fibrillation and one developed bilateral pulmonary emboli 24 days after the first cycle There was one serious adverse event in the no chemotherapy arm; an intestinal reaction with diarrhoea which led to cessation of radiotherapy after 36 Gray All serious adverse events resolved after appropriate treatment.

MaNGO: Therewere no treatment related deaths.Toxicity datawere only available from74women. 12/74 (16%) developed grade 3/4 leucopenia, 4 (5%) suffered grade 3/4 nausea and vomiting

LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL' UTERO:
ENDOMETRIO E CERVICE



Author(s): MC, IM

Date: 2014-07-26

Question: Should Lymphadenectomy be used for high-risk endometrial cancer?

Settings:

Bibliography: May, Cochrane database of Systematic Review 2010, Issue I, Art. No.:CD007585 Kim, JJCO 2012;42(5)405-412 Mell; JNCI 2013;105:1656-1666 Coronado; Int J Gynecol cancer 2014;24:703-712

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lymphadenectomy	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - May 2010 (follow-up median 37-49 months¹)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	934		HR 1.07 (0.81 to 1.43)		⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Overall survival - Kim 2012												
3	observational studies ^{4,5}	no serious risk of bias ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ^{7,B}			HR 0.74 (0.67 to 0.83) ⁹		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (a) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with cancer mortality¹⁰)												
1	observational studies ¹¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none			HR 1.04 (0.79 to 1.36) ¹²		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (b) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with cancer mortality¹⁰)												
1	observational studies ¹¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none			HR 0.86 (0.66 to 1.12) ¹³		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (a) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with non-cancer mortality¹⁰)												
1	observational studies ¹¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none			HR 0.82 (0.63 to 1.06) ¹²		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (b) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with non-cancer mortality¹⁰)												
1	observational studies ¹¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹⁴	no serious imprecision	none			HR 0.66 (0.51 to 0.85) ¹³		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Coronado 2014 (a)												
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁶	none			HR 1.13 (0.67 to 1.88) ¹⁷		⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

LINEE GUIDA NEOPLASIE DELL' UTERO:
ENDOMETRIO E CERVICE



Overall survival - Coronado 2014 (b)												
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁶	none			HR 1.00 (0.59 to 1.7) ¹⁸		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - May 2010 (follow-up median 37-49 months¹)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	0/934 (0%)		HR 1.23 (0.96 to 1.58)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression -free survival - Kim 2012 - not reported												
												CRITICAL
Progression -free survival - Mell 2013 - not reported												
												CRITICAL
Progression-free survival - Coronado 2014 (a)												
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁶	none			HR 1.01 (0.59 to 1.69) ¹⁸		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - Coronado 2014 (b)												
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁶	none			HR 0.86 (0.51 to 1.47) ¹⁸		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - May 2010 - not reported												
												IMPORTANT
Quality of life - Kim 2012 - not reported												
												IMPORTANT
Quality of life - Mell 2013 - not reported												
												IMPORTANT
Quality of life -Coronado 2014 - not reported												
												IMPORTANT
Direct surgical morbidity - May 2010 (follow-up median 37-49 months¹)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹⁹	no serious indirectness	serious ²	none ³	35/968 (3.6%)	16/954 (1.7%)	RR 1.93 (0.79 to 4.71)	2 more per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Surgically related systemic morbidity - May 2010 (follow-up median 37-49 months¹)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	12/968 (1.2%)	3/954 (0.31%)	RR 3.72 (1.04 to 13.27)	1 more per 100 (from 0 more to 4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Treatment related toxicity - Kim 2012 - not measured											
											IMPORTANT
Treatment related toxicity - Mell 2013 - not measured											
											IMPORTANT
Early postopertaive treatment related toxicity - Coronado 2014											
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26 cases 40 controls	OR 0.52 (0.29 to 0.96) ²⁰		⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
	41.2%	145 fewer per 1000 (from 10 fewer to 243 fewer)									
Late postopertaive treatment related toxicity - Coronado 2014											
1	observational studies ¹⁵	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17 cases 0 controls	OR 42.39 (2.51 to 715.9) ²¹		⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Median follow-up was 37 months in the Kitchener trial and 49 months in the trial of Panici

² Estimate is imprecise as there is a fair degree of uncertainty in the pooled estimate as indicated by 95% confidence interval

³ Authors were unable to assess reporting bias as only two studies met their inclusion criteria

⁴ Three observational studies: early-stage high risk and advanced stage high risk.

⁵ Not specified which type of observational studies were included

⁶ The systematic review did not address study quality

⁷ The funnel plot for all nine studies suggested no publication bias

⁸ Not known

⁹ Intervention: SL defined as removal of ≥ 10 Lymphonodes. Control: USL defined as removal or < 10 lymphonodes or no lymphadenectomy other than suspicious lymphonodes

¹⁰ Patients with stage IB and grade 3 disease were classified as high risk.

¹¹ A population based study (SEER)

¹² No lymphadenectomy vs lymphadenectomy 1-10 nodes

¹³ No lymphadenectomy vs lymphadenectomy > 10 nodes

¹⁴ Authors stated that the improved OS associated with lymphadenectomy reported in SEER studies may be attributable to the selective application of treatment in healthier patients

¹⁵ case-control

¹⁶ 95% confidence interval around the best estimate of effect includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm

¹⁷ No lymphadenectomy vs lymphadenectomy < 15 nodes

¹⁸ No lymphadenectomy vs lymphadenectomy ≥ 15 nodes

¹⁹ I-squared= 50%

²⁰ Events included infections, wound dehiscence, thromboembolic disease, ileus, femoral neuropathy, heart and acute renal insufficiency, digestive hemorrhage

²¹ Events included lymphocyst, lower-limb lymphedema, lymphatic ascites/lymphorrhea