Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE

Edizione 2018

Aggiornamento

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	Annamaria Cerrotta		Radioterapia –Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori-Milano
	Nicoletta Colombo		Ginecologia Oncologica Medica - Istituto Europeo di Oncologia - Milano
	Stefano Greggi		Chirurgia Oncologica Ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori - Napoli
	Claudia Marchetti		Ginecologia Università Sapienza - Roma
	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
	Vitaliana De Sanctis	AIRO	UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma
	Rocco De Vivo	AIOM	Oncologia Medica - San Bortolo ULSS 6 - Vicenza
	Antonino Ditto	SIOG	GinecologiaOncologica - 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

Figure....8
1. Introduzione....11
2. Dati epidemiologici....11
3. Fattori di rischio ed eziologia....11
   3.1 Fattori Ambientali....12
   3.2 Fattori ormonali....13
   3.3 Fattori eredo familiari....13
4. Istopatologia e biologia molecolare....14
5. Diagnosi....16
6. Stadiazione....17
   6.1 Classificazione FIGO....17
   6.2 Classificazione AJCC....19
7. Terapia per stadi....20
   7.1 STADIO I....20
   7.2 STADIO II....25
   7.3 STADIO III-IV....26
8. Fattori prognostici e categorie di rischio....28
9. Terapia adiuvante....29
10. Terapia della recidiva e della malattia metastatica....41
11. Nuove prospettive terapeutiche....45
12. Follow up....47
13. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE....51

SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICE

Figure....54
14. Introduzione....57
15. Dati Epidemiologici....57
   15.1 Incidenza....57
   15.2 Età....57
   15.3 Razza....58
16. Fattori di rischio ed eziologia....58
   16.1 Fattori ambientali....58
   16.2 Infezioni virali....58
17. Biologia molecolare....59
18. Screening....60
   18.1 HPV DNA test....60
   18.2 Vaccinazione profilattica contro le infezioni da HPV....61
19. Diagnosi....62
20. Stadiazione clinica....63

21. Fattori prognostici e categorie di rischio 65
22. Trattamento in base allo stadio 66
22.1 Tumori pre-invasivi 66
22.2 Tumori invasivi precoci 67
22.3 Tumori localmente avanzati 73
23. Terapia della recidiva 86
23.1 Terapia della recidiva loco regionale/centrale 86
24. Terapia della malattia metastatica 87
25. Nuove prospettive terapeutiche 91
26. Follow up 93
27. Cure palliative 95

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione
Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata 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 alla fine di ogni linea guida).

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: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

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* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.
Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano 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 *oppure*
	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+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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 inconsiderazione 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 yyy"	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)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
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 yyy"	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 inconsiderazione 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)

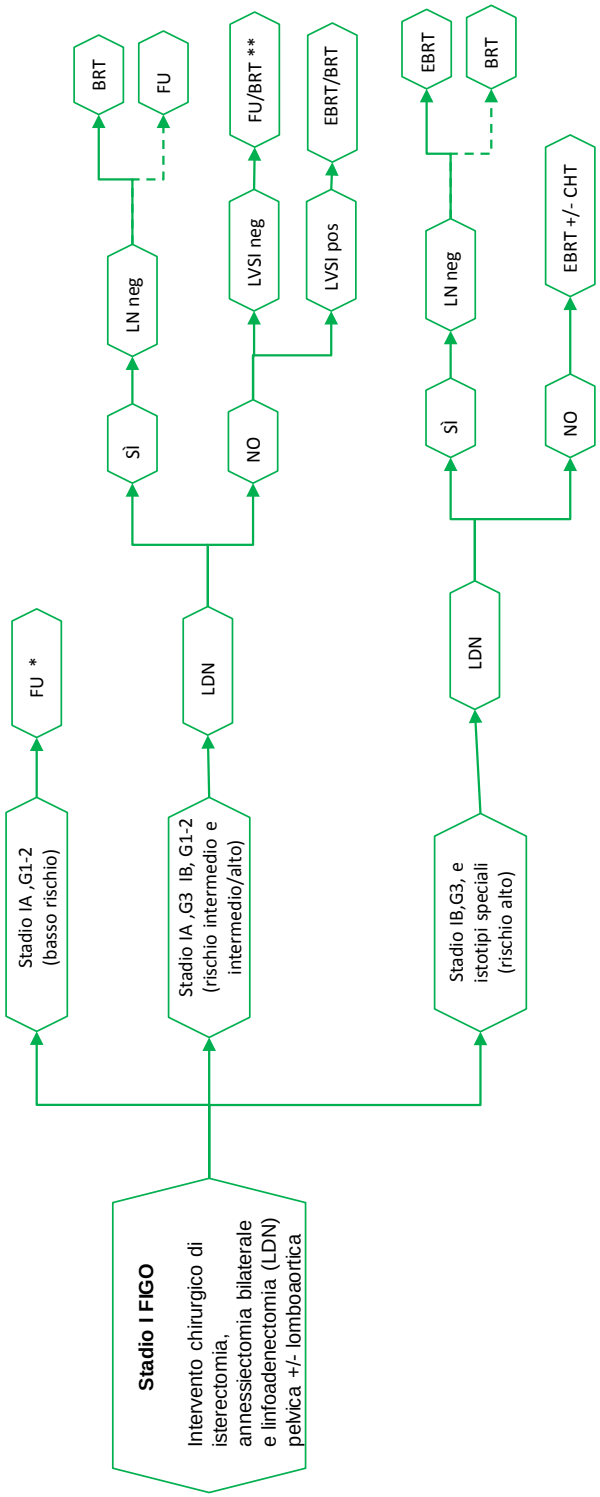
(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**
Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √**.**

** La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it*
SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO

Figure

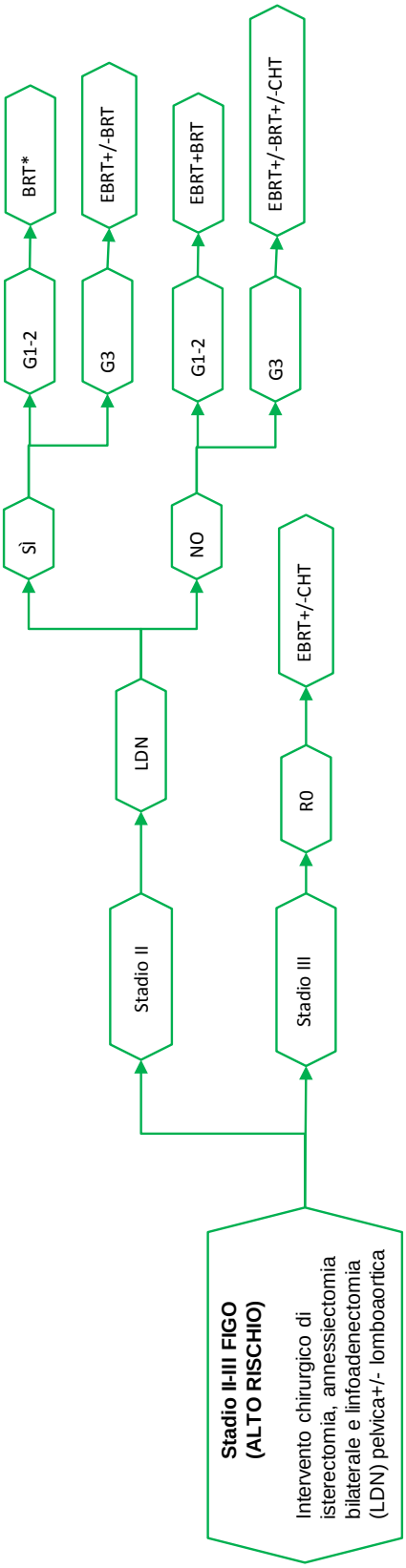
Figura 1. TRATTAMENTO ADIUVANTE: STADIO I



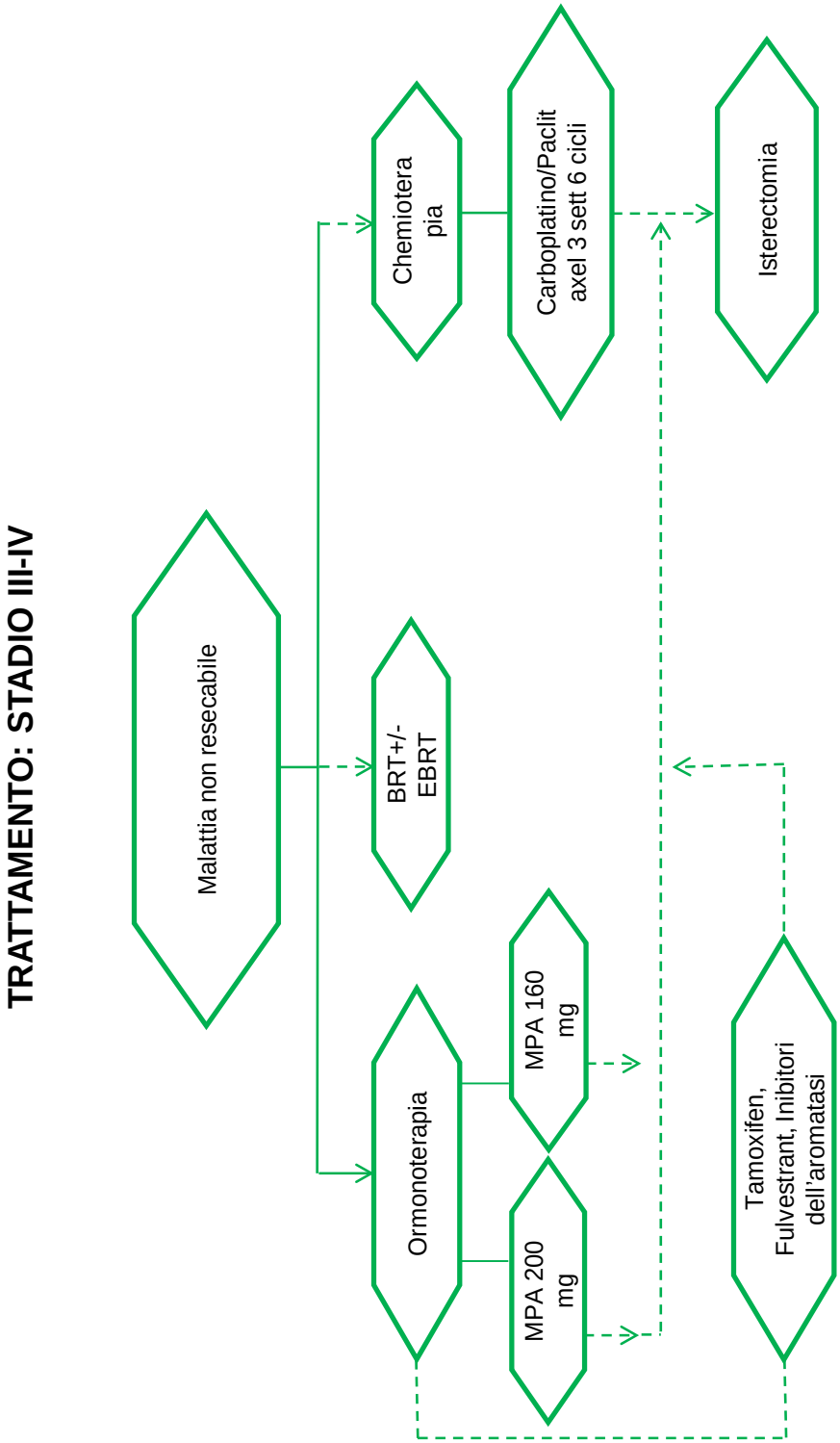
* In pazienti con positività degli spazi linfovascolari (LVSI) alcuni autori suggeriscono di praticare brachiterapia

** Brachiterapia nei IA G3

Figura 2. TRATTAMENTO ADIUVANTE: STADIO II-III



* In caso di spazi linfovascolari positivi brachiterapia (BRT) +/-radioterapia esterna (EBRT)


TRATTAMENTO: STADIO III-IV
Malattia non resecabile
Chemiotera pia
BRT+/- EBRT
Ormonoterapia
Carboplatino/Paclit axel 3 sett 6 cicli
MPA 160 mg
MPA 200 mg
Isterectomia
Tamoxifen, Fulvestrant, Inibitori dell'aromatasi

1. Introduzione

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 circa il 6% delle neoplasie femminili in Europa con 98.900 nuovi casi e 23.700 decessi registrati nel 2012 (1).
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) [(2)].
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[(3)]. E' tipico della post-menopausa (<10% in premenopausa), l'incidenza aumenta tra i 50 ed i 70 anni per poi diminuire.
In Italia sono attesi nel 2017 8.300 nuovi casi (5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia piu frequente nella donna nella fascia di eta 50-69 anni). Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 47. L'incidenza non presenta gradienti Nord-Sud ed è in calo.Nel 2014 sono stati registrati 2.508 decessi pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne. la sopravvivenza a 5 anni è pari al 77,3% con lievi differenze tra Nord e Sud.[(4).]

Bibliografia

1) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403*
2) 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.*
3) Austin DF, Roe KM. The decreasing incidence of endometrial cancer: public health implications. *Am J Public Health 1982 Jan; 72(1):65-8.*
4) AIRTUM Working Group. I numeri del cancro in Italia 2015. *http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf*

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: ≥ 30 kg/m2) hanno un rischio aumentato per molti tumori, tra cui il tumore dell'endometrio [(1)].
Sono state pubblicate 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 e fortemente obese 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 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 clinica ed ecografica dell'endometrio in presenza di sintomi (perdite ematiche atipiche) al fine di individuare tempestivamente la presenza di una neoplasia 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 recenterevisione 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 carcinoma dell'endometrio e 10-12% per carcinoma ovarico[12].
L'insorgenza di una neoplasia endometriale in una donna giovane può essere considerato come un evento sentinella di una sindrome di Lynch e deve indurre all'attivazione di una diagnostica per sospetto tumore eredofamiliare.

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 all., 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 andTensin 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 linfovascolari (LVSI), l'interessamento cervicale e lo stato linfonodale sono le più comuni variabili prognostiche per il carcinoma di tipo I.
Nel 2013 la pubblicazione su Nature del lavoro del Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) sulla caratterizzazione genomica di 373 campioni di carcinoma endometriale (307 endometrioidi, 53 sierosi e 13 misti endometrioidi-sierosi) ha tracciato una nuova classificazione dei carcinomi endometriali basata sulle caratteristiche biomolecolari e più complessa rispetto alla tradizionale categorizzazione dualistica. La classificazione molecolare individua 4 sottogruppi: **1) POLE ultramutated**, caratterizzati da elevata mutagenicità (in particolare mutazioni del dominio esonucleasico di POLE 58 - subunità ε della DNA polimerasi coinvolta nel processo di replicazione del DNA - infrequenti aberrazioni del numero di copie geniche, frequenti sostituzioni C→A, mutazioni di *PTEN*, *PIK3R1*, *PIK3CA*, *FBXW7*, e *KRAS*) e outcome favorevole; **2) MSI hypermutated**, caratterizzati da instabilità dei microsatelliti secondaria a metilazione del promoter di MLH1, elevata mutagenicità, infrequenti aberrazioni del numero di copie geniche, ricorrenti delezioni frameshift di RPL22 e mutazioni di KRAS e PTEN; **3) copy number low** (generalmente endometrioidi G1-G2, caratterizzati da stabilità dei microsatelliti,bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di *CTNNB1*; **4) copy number high** (serous-like) caratterizzato da frequenti aberrazioni del numero di copie geniche, bassa mutagenicità ,frequenti mutazioni di *TP53*, *FBXW7*, and *PPP2R1A*, rare mutazioni di PTEN e KRAS, outcome sfavorevole.[(6)].
Dal punto di vista clinico l'importanza di questa nuova classificazione è legata soprattutto alle peculiari caratteristiche dei tumori MSI, che presentano alterazioni del mismatch repair e sono stati associati a carcinoma endometriale eredo-familiare, che insorge nel contesto della Sindrome di Lynch. La determinazione immunoistochimica della MSI su pezzo tumorale potrebbe entrare nella routine della pratica clinica soprattutto per le pazienti più giovani anche perché tale caratteristica molecolare è stata identificata come potenziale fattore predittivo di risposta agli immunoterapici di nuova generazione.Lo score Promise basato sulle caratteristiche molecolari è stato di recente validato come score prognostico (7).

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[8]. Tali aspetti possono essere focali o diffusi e, quando significativi, determinano una variante istologica.

- ✓ **Adenocarcinoma sieroso-papillare**: rappresenta il prototipo dell'adenocarcinoma non endometrioide. E' 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**: tipico dell'età avanzata, ha 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[9-11].

- ✓ **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 endometrioide 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[12], 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 rabdoidi. 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 endometrioide	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) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al, for the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; **497:** 67–73.
7) S Kommoss M K McConechy F Kommoss S et al Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series Annals of Oncology, Volume 29, Issue 5, 1 May 2018, Pages 1180–1188
8) Nicolae A, Preda O et al. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol 2011; 64:97-106.*
9) 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.*
10) 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*
11) 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.*
12) 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 fertile 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 bioptici mirati +/- associati a isteroscopia. .
La RM con mezzo di contrasto paramagnetico è in grado di stadiare 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 linfoadenomegalie pelviche o lombo-aortiche in una sola metodica con un'accuratezza del 76%[(3)].
La TC presenta scarsa accuratezza diagnostica rispetto alla RMN nella valutazione dell'utero ma risulta utile nella valutazione delle eventuali sedi di malattia extra-uterine (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 siaper la rilevazione di metastasi linfonodali (N)[(4,5)]durante 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 anatomo-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 linfovascolari, 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'allocamento nello stadio.

Tabella 2a. Adenocarcinoma endometriale -Stadiazione FIGO 2009

Stadio I			**Tumore limitato al corpo dell'utero**
	IA		Nessuna infiltrazione o < 1/2del 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 all'utero
IA	Tumore limitato all'endometrio
IB	Infiltrazione < 1/2 del miometrio
IC	Infiltrazione > 1/2 del miometrio
II	Tumore esteso alla cervice uterina
IIA	Infiltrazione delle ghiandole ma non dello stroma
IIB	Infiltrazione dello stroma cervicale
III	Tumore esteso al di fuori dell'utero, entro la pelvi o ai linfonodi
IIIA	Estensione alla sierosa, o alle ovaie, o washing positivo
IIIB	Estensione alla vagina
IIIC	Estensione ai linfonodi pelvici o lomboaortici
IV	Estensione extrapelvica o alla mucosa vescicale o intestinale
IVA	Estensione agli organi adiacenti

Stadio	Definizione
IVB	Metastasi a distanza o ai linfonodi inguinali

6.2 Classificazione AJCC

La stadiazione AJCC[2] è qui riportata per completezza ma poco utilizzata.
Il sistema AJCC classifica il tumore del corpo dell'utero 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 per stadi

Fattori prognostici pre-chirurgici

Prima dell'intervento chirurgico è importante raccogliere la storia familiare per identificare fattori di rischio associati alla sindrome di Lynch , come la presenza di carcinoma del colon-retto , dell'endometrio e dell'ovaio. Una valutazione delle condizioni generali è necessaria in pazienti con patologie associate per adattare il tipo di procedura chirurgica.

La visita ginecologica e l'ecografia pelvica sono componenti mandatorie della valutazione prechirurgica , al fine di stabilire una possibile stadiazione clinica prima dell'esame istologico definitivo. In modo particolare è importante valutare il volume tumorale, la infiltrazione miometriale , il coinvolgimento cervicale ed escludere la presenza di malattia in sede ovarica.

L'esame istologico preoperatorio è cruciale per stabilire il piano chirurgico: il grado istologico ha un impatto prognostico significativo ed i diversi istotipi sono associati a storie naturali differenti . Entrambi questi fattori influenzano pertanto la strategia terapeutica iniziale, sebbene possano esistere delle discrepanze tra l'esame istologico preoperatorio e quello definitivo.

Ulteriori indagini radiologiche possono essere utilizzate in base alla situazione clinica. TAC e/o PET sono opzioni nel carcinoma endometriale avanzato, mentre la RMN può aiutare a definire la profondità di infiltrazione miometriale. Questa informazione è essenziale nelle istituzioni in cui la linfoadenectomia è eseguita in base alla stratificazione in basso, medio ed alto rischio. L'esame istologico intraoperatorio può ulteriormente fornire informazioni a tal riguardo.

7.1 STADIO I

L'approccio chirurgico standard per il trattamento del carcinoma dell'endometrio in stadio I è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale[1,3] e dall'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia[2]
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 endometrioide ben differenziato con invasione miometriale < 50%)[24]. Un ampio studio randomizzato (GOG-LAP2) ha confrontato in 2616 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio la via laparoscopica con la via laparotomica: 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 benefici in termini di durata dell' ospedalizzazione, controllo del dolore, complicanze, e qualità di vita a favore dell'approccio laparoscopico[8]. (**Livello di evidenza: 1+)**

Uno studio recente (LACE) condotto su 760 paziente con stadio I di carcinoma endometriale di confronto tra l'isterectomia per via laparoscopica verso la via laparotomica ha dimostrato risultati equivalenti in termini di disease-free survival a 4,5 anni e nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale[9]

Per quanto attiene l'approccio mini-inaviso robotico, è riportato un numero di complicanze significativamente minore rispetto alla via laparotomica[10]; inoltre, in pazienti obese, la chirurgia roboticasembra superiore rispetto all'approccio laparoscopico associandosi a minore perdita ematica, conversione laparotomica, tempi operatori e durata della degenza [11].

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 linfoadenectomia 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 positivita' 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 lomboaortica in termini di sopravvivenza globale[12-16] (**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.
La biopsia del linfonodo sentinella ha mostrato una buona performance diagnostica e potrebbe rappresentare un buon compromesso tra l'esecuzione di una stadiazione chirurgica completa e l'omissione di una linfoadenectomia sistematica. In particolare, la biopsia del linfonodo sentinella sarebbe in grado di ridurre la morbilità potenzialmente derivabile dall'esecuzione di una linfoadenectomia sistematica, e la sua 'ultra-stadiazione' consentirebbe l'individuazione di micrometastasi linfonodali spesso non diagnosticate con l'esame istologico convenzionale (anche in pazienti considerate a basso rischio sulla base del grado e della profondità di invasione miometriale). In uno studio osservazionale multicentrico, Ballester et al. hanno riportato per tale procedura una sensibilità dell'84% (95% CI, 62-95%) e un valore predittivo negativo del 97% (95% CI, 91-99%) in donne con carcinoma endometriale in stadio I-II [24]. In particolare, nello studio di Ballester et al., l'11% e il 15% delle pazienti rispettivamente considerate a basso e ad intermedio rischio ha mostrato metastasi linfonodali[24], queste sarebbero state misdiagnosticate in caso di mancata linfoadenectomia. La maggior parte degli studi pubblicati su questo argomento ha previsto l'identificazione del linfonodo sentinella mediante iniezione cervicale del tracciante; resta da chiarire se altre modalità di identificazione (mediante, per esempio, iniezione endometriale del tracciante per via isteroscopica o infiltrazione del fondo uterino per via laparoscopica/laparotomica/eco-guidata) possano migliorare l'accuratezza diagnostica di questa procedura. Tuttavia il drenaggio linfatico del corpo uterino è complesso e questo rende questa metodica difficile da sviluppare. è da ritenersi una valida alternativa alla linfoadenectomia sistematica nalla valutazione dello stato linfonodale ancora da ritenersi sperimentale, nonostante gli interessanti risultati preliminari riportati da alcuni gruppi[17-19].(Livello di evidenza: 2).
Il trattamento standard del carcinoma endometriale preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In donne giovani il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerati gli eccellenti outcomes oncologici (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere ipotizzato un trattamento conservativo che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico. Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica. Va sottolineato che il trattamento conservativo è da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi e al termine della gravidanza (Livello di evidenza: 3) [25].

Quesito:
Nella stadiazione chirurgica del carcinoma endometriale, l' approccio laparoscopico offre risultati equivalenti rispetto all'approccio laparotomico in termini di ripresa di malattia?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Walker, 2012.

condotto in termini di:
- singolo studio

con disegno:
- di tipo sperimentale (non inferiorità)
- *su un campione di:*
- 2616 pazienti

osservati in
- n/a

con criteri di selezione:
- Pazienti con carcinoma endometriale in Stadio clinico I - IIA

avente come obiettivo la valutazione di:
- Non inferiorità dell' approccio chirurgico laparoscopico rispetto all'approccio laparotomico nella stadiazione chirurgica del carcinoma endometriale in termini di ripresa di malattia

da condurre sugli outcome:
- Intervallo libero da recidiva

ha evidenziato:
Un HR per la laparoscopia pari all' 1.14 (90% CI 0.92 - 1.46), fallendo nel dimostrare la non-inferiorità rispetto all' approccio laparotomico. I tassi di recidiva osservati (stimati a tre anni), tuttavia, sono risultati inferiori rispetto alle attese (11.4% per la laparoscopia VS 10.2% per la chirurgia tradizionale,). La sopravvivenza globale, stimata a 5 anni, è risultata identica nei due bracci (89.8%)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomicadeve essere presa in considerazione perchè offre risultati equivalenti in termini di ripresa di malattia con ridotte complicanze intra- e post-operatorie. (8)	**Positiva forte**

Quesito:
La linfoadenectomia comporta vantaggi rispetto alla sola isteroannessectomia nelle pazienti con adenocarcinoma endometrioide in classe di rischio basso stadio I ?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Benedetti-Panici (2008)
- ASTEC Kitchener (2009)

condotto in termini di:
- Studio prospettico randomizzato di fase III (Benedetti-Panici)
- Studio prospettico randomizzato di fase III (ASTEC)

con disegno:
- di tipo sperimentale comparativo: superiorità (Benedetti-Panici)
- di tipo sperimentale comparativo : superiorita' (ASTEC)

su un campione di:
- 514 pazienti (Benedetti -Panici)
- 1408 pazienti (ASTEC)

osservati in
- 2 studi

con criteri di selezione:
- Benedetti –Panici : Carcinoma endometriale in stadio iniziale (esclusi IA-B G1)
- ASTEC: carcinoma endometriale stadio I

avente come obiettivo la valutazione di:
- Stabilire se la linfoadenectomia pelvica sistematica può determinare un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale rispetto alla non linfoadenectomia (Benedetti-Panici)
- Stabilire se la linfadenectomia pelvica sistematica può produrre un miglioramento in termini di sopravvivenza globale rispetto alla non linfoadenectomia (ASTEC)

da condurre sugli outcome:
- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione (Benedetti-Panici)
- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione (ASTEC)

ha evidenziato:
- Benedetti -Panici:
  - Sopravvivenza globale: HR 1.20 95%CI= 0.70 to 2.07 p=.50
  - Sopravvivenza libera da progressione: HR 1.10 95% CI 0.70 to 1.71 p=.68
- ASTEC:
  - Sopravvivenza globale: HR 1.16 95% CI 0.87 to 1.54 p=.31.
  - Sopravvivenza libera da recidiva: HR1.35 95% CI 1.06 to 1.73 p=0.017 in favore della chirugia senza linfoadenectomia.

Dopo aggiustamento per le caratteristiche basali:
- Sopravvivenza globale HR 1.04 95%CI 0.74 to 1.45 p= .83
- Sopravvivenza libera da recidiva HR 1.25 95% CI 0.93 to 1.66 p=.14

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
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 positivita' 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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio a basso rischio (grado 1 e 2 ed infiltrazione superficiale del miometrio < 50%) la linfoadenectomia non deve essere presa in considerazione(5,6)	**Negativa forte**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	*In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la linfoadenectomia può essere raccomandata nelle pazienti ad alto rischio per guidare la successiva terapia adiuvante.* ** La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della linfoadenectomia 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).*	**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[20]. La chirurgia deve essere modulata in accordo alla recente classificazione dell'isterectomia radicale[1] per ottenere margini liberi da neoplasia. L'isterectomia semplice con annessiectomia può essere presa in considerazione. Per la linfoadenectomia valgono le stesse considerazioni riportate in precedenza per lo stadio I[2].

Quesito:
L'isterectomia radicale nel carcinoma endometriale allo stadio II rispetto all' isterectomia semplice può essere presa in considerazione?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Takano (2013)

condotto in termini di:
- Studio Retrospettivo multicentrico

con disegno:
- di tipo comparativo retrospettico

su un campione di:
- *300 pazienti*

con criteri di selezione:
- Pazienti con sospetto coinvolgimento cervicale in base a RM o biospia cervicale , in assenza di malattia extrauterina.

avente come obiettivo la valutazione di:
- Impatto della Isterectomia semplice (IS) vs isterectomia radicale modificata(IRM) vs isterectomia radicale (IR) sulla sopravvivenza globale e libera da progressione

da condurre sugli outcome:
- Sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale

ha evidenziato:
- Sopravvivenza libera da progressione a 5 anni: 71.6% in IR,77.7% in IRM, and 66.4% in IS
- Sopravvivenza globale: 83.6.0% in IR, 85.6% in IRM, and 84% in IS

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Studio retrospettivo e multicentrico che puo' includere diversi bias in relazione alla selezione di pazienti sottoposte ad isterectomia radicale verso isterectomia semplice. La maggior parte delle pazienti hanno ricevuto successiva chemioterapia adjuvante.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti con stadio II l'isterectomia semplice e l'annessiectomia bilaterale possono essere prese in considerazione (20)	**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 analogamente a quanto viene fatto nel carcinoma dell'ovaio[21-23].

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.

Quesito:
Nelle pazienti con carcinoma endometriale avanzato o metastatico la chirurgia puo' essere presa in considerazione a scopo citoriduttivo?

Lo studio pubblicato da:
- Barlin JN (2010)

condotto in termini di:
- metanalisi

su un campione di:
- 672 pazienti

con criteri di selezione:
carcinoma endometriale avanzato/recidivante,
avente come obiettivo la valutazione di:
valutazione dell'efficacia della citoriduazione in pazienti con carcinoma endoemtriale avanzato o recidivante e quantificare l'impatto dei fattori prognostici sull'OS

da condurre sugli outcome:
- OS

ha evidenziato:
Correlazione positiva tra OS e chirurgie e RT
Correlazione negativa OS-CT

Per ogni 10% di incremento di pazienti citoridotte in maniera ottimale si otteneva un aumento di 9.3 mesi di sopravvivenza (p=0.04) e per ogni ncremento del 10% di pazienti che ricevevano RT postoperatoria si verificaa un aumento di 11 mesi di sopravvivenza (p=0.004), per ogni 10% di incremento di pazienti che ricevevano CT si registrava un decremento di 10.4 mesi di sopravvivenza (p=0.007).

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- selection bias, studi retrospettivi inclusi

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma endometriale avanzato o metastatico la chirurgia puo' essere presa in considerazione quando è possibile una citoriduzione ottimale (21)	**Positiva debole**

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 T1, 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) Janda M, Gebski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA. 2017 Mar 28;317(12):1224-1233*.
10) 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.*
11) Burke WM, Gossner G, Goldman NA, et al. Robotic surgery in the obese gynecologic patient. *Clin Obstet Gynecol 2011;54:420-30.*
12) 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.*
13) 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.
14) 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
15) 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.
16) 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).
17) Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol. 2017 Aug;146(2):405-415*.
18) Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: A single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol. 2017 Sep;146(3):525-530*.
19) Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):384-392*.
20) Takano M, Ochi H, Takei Y et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br JCancer 2013; 109: 1760–1765.
21) 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.
22) 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 928, 2004;93(3):653–8. 929
23) 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.*
24) Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol 2011; 12(5):469-76.
25) Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. J Gynecol Oncol 2017; 28(1):e2.

8. Fattori prognostici e categorie di rischio

In base alla presenza di diversi fattori prognostici[1-4](eta', stadio della malattia, tipo di istologia, grado istologico, infiltrazione miometriale profonda, interessamento degli spazi vascolari, coinvolgimento linfonodale), le pazienti sono suddivise in classi di rischio. La classificazione riportata è quella aggiornata dalla FIGO nel 2009. Recentemente è stata pubblicata su Annals of Oncology [5] una consensus tra ESMO, ESGO, ESTRO sul trattamento dei tumori endometriali. In questa pubblicazione la definizione del rischio è stata integrata con una categoria a rischio intermedio alto sulla base della positività degli spazi linfovascolari.

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

Classe di rischio	FIGO 2009	Grado	Istologia	Spazi linfovascolari
Basso	IA	1-2	E	-
Intermedio	IB	1-2	E	-
Intermedio/Alto	IA IA	3 1-2	E E	-/+ +
Alto	IB II-III-IV IA-IB	3 1-2-3 -	E E SP / CC	-/+

Legenda. E: endometrioide; 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 ofpositive para-aortic node groups predict survival in node-positivepatients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005; 96:651-7.
3) Chang SJ, Kong TW et al. Lymph-vascular space invasion as asignificant risk factor for isolated para-aortic lymph nodemetastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutivepatients. *Ann Surg Oncol 2011; 18:58-64.*
4) Briët JM, Hollema H et al. Lymphvascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol 2005; 96:799-804.*
5) Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†*Ann On*col 2016 27 (1): 16-41.

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, svolti prima del 2009, fanno riferimento alla stadiazione FIGO 1998 mentre gli studi pubblicati piu' recentemente 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.

Basso rischio (stadio IA G1-2, LVSI -)

Nelle pazienti operate con un' istologia che depone per un basso rischio non sembra essere necessaria alcuna terapia adiuvante. Il rischio di recidiva è esclusivamente vaginale nel 70% dei casi con un controllo della malattia a 5 anni del 50-70%[1,2]. E' stato inoltre dimostrato da Sorbe come la BT, nonostante la sua tossicità moderata, non aumenti significativamente il controllo locale né la sopravvivenza globale se confrontata con la sola osservazione clinica (controllo locale: 96,9% osservazione vs 98,8% brachiterapia), [3] **(Livello di evidenza 1++)**.

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[4] a fronte di una incidenza del 5% di eventi tromboembolici nelle pazienti ormono-trattate.

Quesito:
La brachiterapia vaginale comporta vantaggi rispetto alla sola osservazione nelle pazienti con adenocarcinoma endometrioide in classe di rischio basso (stadio IA-IB G1-2)?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Sorbe B (2009)

condotto in termini di:
- singolo studio

con disegno:
- studio prospettico randomizzato

su un campione di:
- 645 pazienti. Nessun trattamento (NT): 326 pazienti – Brachiterapia vaginale (BTV) 319 pazienti

con criteri di selezione:
- pazienti operate di isterectomia per adenocarcinoma endometrioide dell'endometrio agli stadi FIGO IA-B G1-2

avente come obiettivo la valutazione di:
- impatto della brachiterapia vaginale adiuvante rispetto a nessun ulteriore trattamento

da condurre sugli outcome:
- Controllo locale (LC) sopravvivenza globale (OS), tossicità tardiva

ha evidenziato:
- LC: NT 3.1% - BTV 1.2% (p=0.114)
- OS: NT 95.1% - BTV 94.7% (p=0.815)
- Nessuna tossicità > G2

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La BT vaginale non dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con adenocarcinoma endometrioide in classe di rischio basso (stadio IA-IB G1-2) (3)	**Negativa forte**

Quesito:
L'ormonoterapia a base di progestinici può essere preso in considerazione rispetto all'osservazione in pazienti con carcinoma dell'endometrio sottoposte a chirurgia?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
Martin-Hirsch PP (*2011)*
condotto in termini di:
- meta-analisi

su un campione di:
- 4556 pazienti

osservati in
- 7 studi

con criteri di selezione:
- (caratteristiche principali della popolazione oggetto dello studio)

avente come obiettivo la valutazione di:ormonoterapia adiuvante in pazienti con carcinoma endoemtriale (stadi I-III) sottoposte a trattamento chirurgico +/- radioterapia
- (descrivere trattamento sperimentale e trattamento di controllo – ove presente)
- ormonoterapia con progestinici vs nulla

da condurre sugli outcome:
- Rischio di morte da ca endometriale
- Rischio di morte da altre cause, eventi cardiovascolari
- Rischio di recidiva

ha evidenziato:
- Non differenza significativa del rischio di morte a 5 anni tra progestinivi adiuvanti vs no trattamento (RR = 1.00, 95% CI 0.85 to 1.18)
- Non differenza significativa del rischio di mortalita' da altra malattia intercorrente o eventi cardivascolari
- In un trial si e' registrata una diminuzione significativa del rischio di recidiva per coloro che ricevevano progestinici adiuvanti (HR = 0.71, 95% CI 0.52 -0.97 e RR a 5 anni = 0.74, 95% CI 0.58 to 0.96), ma tale differenza non veniva confermata a 7 anni in un altro trial (RR = 1.34, 95% CI 0.79 to 2.27).

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- la maggior parte delle analisi sono limitate alla metanalisi di un esiguo numero di studi o studi singoli.
- eterogeneita' degli studi in relazione al tipo e alle dosi dei trattamenti utilizzati
- metodologia di alcuni studi: aspetti della randomizzazione, presentazione di outcomes e misure.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L' ormonoterapia adiuvante vs la sola osservazione non deve essere presa in considerazione in termini di riduzione del rischio di morte per malattia a fronte di una incidenza del 5% di eventi tromboembolici nelle pazienti ormono-trattate. (4)	**Negativa forte**

Rischio intermedio (IBG1-2) e Intermedio/alto (IAG3 LVSI-/+; IA G1-G2 LVSI+)

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.
Per le pazienti IA G1-G2, la recente consensus ESMO-ESGO-ESTRO considera l'opzione brachiterapia (BT) solo in presenza di spazi linfovascolari positivi con linfonodi istologicamente negativi. Se non è stata eseguita la linfoadenectomia e gli spazi linfovascolari sono positivi, viene consigliata la radioterapia a fasci esterni.

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 ha valutato in 540 pazienti in stadio I la BT adiuvante associata a RT rispetto alla sola BT vaginale dimostrando un aumento significativo del controllo locale (98,1% vs 93,1%) per la terapia combinata, anche se il vantaggio in termini di sopravvivenza globale era presente solo nel sottogruppo delle pazienti con invasione profonda del miometrio e tumore G3. In questo studio l'infiltrazione degli spazi linfovascolari (LVSI) si è dimostrato un importante fattore prognostico: il tasso di mortalità era significativamente più alto nelle pazienti che presentano questa caratteristica[5]
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[6]. 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 di tossicità (3%) sono stati registrati nel gruppo radioterapia[7].
Questi risultati sono stati ulteriormente confermati da una nuova valutazione ad un follow-up di 15 anni: all'analisi multivariata i criteri prognostici di rischio alto/intermedio (HIR) per la scelta del trattamento sono risultati il grado G3, l' età> 60 anni e l'invasione miometriale >50 % e nelle pazienti trattate con RT è stato anche rilevato un aumentato rischio di tumori secondari. Pertanto, si conferma che la radioterapia esterna deve essere evitata nelle pazienti con cancro endometriale in categoria di rischio basso/intermedio.[8-9]
Nel trial GOG 99 il cui disegno è simile al PORTEC-1, su 390 pazienti, il tasso di recidiva pelvica era minore nel braccio RT (1,7 vs 12%) con un vantaggio maggiore nel sottogruppo delle pazienti definite come categoria a rischio intermedio/alto (HIR) ovvero pazienti con età avanzata, grado del tumore moderato - scarsamente differenziato, presenza di LVSI, ed invasione del terzo esterno del miometrio. In particolare, sono definite pazienti ad HIR:
- pazienti con età > 70 anni e solo uno degli altri fattori di rischio
- pazienti di età 50 anni o più con due degli altri fattori di rischio
- pazienti di qualsiasi età con gli altri 3 fattori di rischio contemporaneamente.

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 malattia specifica(10).
Questo studio è stato ampiamente criticato per diversi motivi. La prima critica riguarda il fatto che la maggior 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, l'arruolamento delle pazienti è stato chiuso più di 8 anni prima della pubblicazione del documento e perchè non è chiaro il motivo per cui siano presi in considerazione i tassi di controllo locale a 2 anni e i tassi di sopravvivenza a 4 anni. In questo studio, tuttavia, le recidive tardive non sono rare, anche se la maggior parte di queste si verificano nei primi 24 mesi(11-12).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[13].
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 endometrioide, 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[14].
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 linfoadenectomia[15]. 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, solo il 92% delle pazienti nel braccio di RT ha effettuato il trattamento e di queste 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 [16]
Una attenzione particolare deve essere prestata in caso di presenza di LVSI, in particolare nelle neoplasie IAG3, per il rischio aumentato di diffusione metastatica[17]

In conclusione, per le pazienti con cancro a rischio intermedio o intermedio alto, la radioterapia comporta un vantaggio, anche se limitato e non privo di tossicità, in termini di controllo locale senza alcun impatto significativo sulla sopravvivenza.Ove indicata, la brachiterapia va preferita alla radioterapia a fasci esterni-Secondo la recente consensus ESGO-ESMO-ESTRO, la radioterapia è consigliata solo nelle pazienti che non hanno ricevuto linfoadenectomia e che hanno spazi linfovascolari positivi.
La radioterapia è una opzione da discutere con le pazienti in stadio IA G3 quando gli spazi linfovascolari sono negativi, in assenza di chiare evidenze scientifiche.

Quesito:
La radioterapia transcutanea adiuvante migliora la sopravvivenza delle pazienti con adenocarcinoma dell'endometrio allo stadio I in classe di rischio intermedio?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Kong A (2012)

condotto in termini di:
- meta-analisi

su un campione di:
- 4273 pazienti

osservati in
- 8 studi

con criteri di selezione:
- pazienti operate per adenocarcinoma dell'endometrio allo stadio I

avente come obiettivo la valutazione di:
Radioterapia pelvica +/- brachiterapia vaginale (RT) vs nessun trattamento +/- brachiterapia vaginale (NT).
da condurre sugli outcome:
- Sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza cancro specifica (CSS), controllo locale (LC) tossicità

ha evidenziato:
- Totale RT vs NT- OS: HR = 0.99 (95% CI = 0.82 - 1.20); p = .95
- CSS: HR = 0.96 (95% CI = 0.72 - 1.28); p = .80
- LC: HR = 0.36 (95% CI = 0.25 - 0.52); p < .001
- Tossicità tardiva G3-4: RR = 2.58 (95% CI = 1.61 - 4.11); p < .001
- Rischio intermedio: OS (2560 pazienti); HR = 1.05 (95% CI = 0.85 - 1.31); p = .63
- CSS (2560 pazienti); HR = 1.03 (95% CI = 0.70 - 1.51); p = .90)
- Rischio alto: OS (334 pazienti) HR = 0.91 (95% CI = 0.60 - 1.39) p = .67
- CSS (334 pazienti) HR = 0.84 (95% CI = 0.51 to 1.40) p = .51

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La radioterapia transcutanea (RT) nelle pazienti stadio I a rischio intermedio non dovrebbe essere considerata perché non incrementa la sopravvivenza (18)	**Negativa debole**

Quesito:
Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio in classe di rischio intermedio/altoe indicazione ad un trattaento adiuvante può essere presa in considerazione la BT vaginale rispetto alla radioterapia a fasci esterni?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Nout RA (2010)

condotto in termini di:
- Studio multicentrico randomizzato

con disegno:
- di tipo sperimentale in aperto di non inferiorità

su un campione di:
- 420 pazienti

osservati in
- 1 studio

con criteri di selezione:
- Carcinoma endometriale I – IIA con caratteristiche di rischio intermedio-alto

avente come obiettivo la valutazione di:
- Stabilire se la BT sia efficace quanto la radioterapia a fasci esterni nella prevenzione delle recidive vaginali con minori effetti collaterali e un miglioramento della qualità di vita

da condurre sugli outcome:
- Recidiva vaginale, recidiva locoregionale, metastasi a distanza, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, tossicità e qualità di vita

ha evidenziato:

Tassi di recidiva vaginale per VBT 5.1% (2. 8-9.6) e per EBRT 2.1% (0.8-5.8) (HR 2.08, 0.71-6.09; p=0.17).
Tassi di metastasi a distanza (8.3% [5.1-13.4] vs 5.7% [3.3-9.9]; HR 1.32, 0.63-2.74; p=0.46).
Nessuna differenza in OS (84.8% [95% CI 79.3-90.3] vs 79.6% [71.2-88.0]; HR 1.17, 0.69-1.98; p=0.57) or DFS (82.7% [76.9-88.6] vs 78.1% [69.7-86.5]; HR 1.09, 0.66-1.78; p=0.74).
Tossicità acuta 1-2 gastrointestinale significativamente più bassa nel gruppo VBT rispetto a quello EBRT alla fine del trattamento (12.6% [27/215] vs 53.8% [112/208]).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La BT vaginale dovrebbe essere presa in considerazione 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. (13)	**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) 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.

5) 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*.
6) 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-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet; 355: 1404-1411, 2000*.
7) 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*.
8) 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.*
9) 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.*
10) 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.*
11) Creutzberg CL, GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol 92:740–743 , 2004.*
12) Berman ML, Adjuvant radiotherapy following properly staged endometrial cancer: what role? *Gynecol Oncol 92:737-739, 2004.*
13) 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.*
14) 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*.
15) 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.*
16) 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.*
17) 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
18) Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4)

Rischio elevato (IB,G3 LVSI -/+; II , III, IV A, istotipi speciali)

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 IB G3, II G3 (invasione miometriale> 50%) e III, trattate con isterectomia e annessiectomia bilaterale con o senza linfoadenectomia 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[(1)]. 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 endometrioide 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 [(1)].
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 sovradose 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[(2)].

Lo studio finlandese su 156 pazienti IA-IIIA-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[(3)].

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[(4)].

I dati di 383 pazienti nello studio NSGO-EC-9501/EORTC 55991 sono stati raccolti e analizzati insieme a quelli relativi al trial ILIADE III - MANGO (157 pazienti). In totale 540 pazienti sono state esaminate (534 di queste valutabili) con malattia agli stadi I-IIIC (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). Inoltre, in una sottoanalisi, non pianificata a priori, il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante era solo in favore dell'istotipo endometrioide, mentre non venivaconfermato negli istotipi sieroso e cellule chiare. 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 linfoadenectomia [(1)].

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 fattibilita' 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 piu' tossica [(3)].
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 endometrioide 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 e' fattibile e evidenzia un eccellente controllo loco-regionale di malattia quasi a suggerire un effetto additivo della chemio e della radioterapia.
Lo studio americano GOG 249[6], presentato durante il congresso americano della Societa' di Ginecologia Oncologia, ha randomizzato 601 pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO I-II ad alto rischio (carcinomi endometrioide dell'endometrio di qualsiasi eta' con 3 fattori di rischio tra LVSI, infiltrazione del terzo esterno del miometrio, G2-G3, pazienti con eta' >50 anni e due dei 3 fattori di rischio, pazienti con eta' >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 linfoadenectomia pelvica. Lo studio non ha dimostrato la superiorita' del braccio sperimentale (brachiterapia+chemioterapia) verso il braccio controllo (RT esterna) ne' in termini di sopravvivenza libera da progressione ne' in termini di sopravvivenza globale ad un FU mediano di 24 mesi[6].

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,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].
Nei tumori a rischio elevato, non endometrioidi, considerando la piu' frequente insorgenza di metastasi a distanza, la chemioterapia puo' essere presa in considerazione[6,7] e la partecipazione a clinical trials è particolarmente incoraggiata.

Due recenti studi di fase 3, hanno testato il ruolo della chemioterapia adiuvante in combinazione o in alternativa alla radioterapia. Lo studio GOG 258 ha valutato il ruolo della radioterapia nel setting adiuvante e randomizzato pazienti con tumore dell'endometrio ottimamente citoridotto in stadio III-IV a ricevere un trattamento con chemioterapia e radioterapia adiuvante vs 6 cicli di chemioterapia con Carboplatino e Paclitaxel. I risultati di questo studio indicano che la radioterapia non aggiunge benefici rispetto alla sola chemioterapia[7]. Nello studio PORTEC 3, le pazienti con carcinoma dell'endometrio, (secondo FIGO 2009) stadio I, endometrioide, G3 con infiltrazione miometriale profonda o con invasione degli spazi linfovascolari (o entrambe), stadio II o III endometrioide, o stadio I - III con istologia sierosa o a cellule chiare, sono state randomizzate 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. Dai dati di tossicita' e qualita' di vita e' emerso come la chemio e radioterapia concomitanti causino un incremento degli eventi avversi e della sintomatologia, con deterioramento della qualita' di vita durante e dopo il trattamento; tuttavia a 2 anni non si riscontravano piu' differenze nè in termini di qualita' della vita nè di eventi avversi G $\geq$ 3[8]. In termini di PFS e OS il braccio sperimentale ha mostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva rispetto alla sola radioterapia ma non un vantaggio in sopravvivenza globale. Il beneficio sembra più marcato negli stadi III che hanno un rischio maggiore di recidiva. Entrambi gli studi suggeriscono quindi che la chemioterapia possa svolgere un ruolo nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio , soprattutto negli stadi III. Lo studio GOG 258, non ancora pubblicato in extenso, sembrerebbe indicare che la radioterapia non aggiunge beneficio. Nonostante gli autori del PORTEC 3 concludano che il trattamento chemio-radioterapico non sia da raccomandare negli stadi I, dobbiamo ricordare che questa popolazione rappresentava solo 1/3 dell'intero campione. L'analisi di sottogruppo che sembra non evidenziare un beneficio in questa popolazione non deve essere considerata pertanto sufficiente e definitiva.

Poiché lo studio nel suo insieme ha confermato un vantaggio significativo nella progressione libera da recidivail panel ha deciso di non modificare l'indicazione all'uso della chemioterapia prevista nella versione 2017, che resta una opzione per gli stadi I alto rischio e per gli stadi II-IV insieme o meno alla radioterapia, da discutere di volta in volta con la paziente.

Quesito:
Nelle pazienti con carcinoma endometriale sottoposte a trattamento chirurgico ed a rischio elevato la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione in aggiunta o in alternativa alla radioterapia in termini di sopravvivenza?

Studio 1
Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
Bryant JN (2012)
condotto in termini di:
- metanalisi

su un campione di:
- 2197 pazienti

osservati in
- 5 studi

con criteri di selezione:
donne con carcinoma dell'endometrio, trattate con chirurgia, sottoposte a trattamento adiuvante
avente come obiettivo la valutazione di:
- efficacia della chemioterapia adiuvante da sola o in associazione ad altre terapie adiuvanti rispetto a qualsiasi altro trattamento, incluse radioterapia o sola osservazione.

da condurre sugli outcome:
- OS
- PFS
- Tossicità
- Sito di recidiva
- QoL

ha evidenziato:
- aumento significativo della sopravvivenza globale (HR 0.74, (0.64 to 0.89), riduzione assoluta del rischio di morte 4%)
- aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (HR 0.75) (0.64 to 0.89)
- La chemioterapia riduce il rischio di sviluppare la prima recidiva in sede extrapelvica (RR = 0.79 (0.68 to 0.92), 5% riduzione rischio assoluto; NNT = 20).
- 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 (0.20 to 1.18).

Studio 2
Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
De Boer SM (2018) PORTEC3
condotto in termini di:
- studio di fase 3 multicentrico randomizzato

su un campione di:
- 660pazienti

osservati in
- In un periodo compreso tra Novembre 2006 e Dicembre 2013

con criteri di selezione:

- donne con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio con stadio I (FIGO2009), endometriode G3 high-risk endometrial cancer with invasione >50% del miometrio o presenza di infiltrazione linfovascolare (o entrambi), stadio II o III endometroide, o stadio I-III con istologia sierosa o a cellule chiare.

avente come obiettivo la valutazione di:

- efficacia della chemioterapia adiuvante da sola o in associazione alla radioterapia rispetto alla radioterapia esclusiva

da condurre sugli outcome:

- OS
- Sopravvivenza libera da recidiva
- Tossicità

ha evidenziato:

- sopravvivenza globale a 5 anni è stata il 81·8% (95% CI 77·5–86·2) nel braccio chemio-radioterapia verso il 76·7% (72·1–81·6) con la radioterapia (hazard ratio corretto [HR] 0·76, 95% CI 0·54–1·06; p=0·11);
- sopravvivenza libera da recidiva a 5 è stata del 75·5% (95% CI 70·3–79·9) verso il 68·6% (63·1–73·4; HR 0·71, 95% CI 0·53–0·95; p=0·022).
- tossicità di Grado 3-4 si sono verificati in corso di trattamento in 198 (60%) of 330 pazienti che hanno ricevuto chemioradioterapia verso 41 (12%) che hanno ricevuto radioterapia (p<0·0001).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia può essere presa in considerazione in aggiunta alla radioterapia nelle pazienti ad alto rischio riducendo il rischio di recidiva pur non essendo in grado di migliorare la sopravvivenza complessiva. Le pazienti dovrebbero essere informate sulla non conclusività delle evidenze (5-8)	**Positiva debole**

Bibliografia

1) 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.*
2) 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.*
3) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos 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.
4) 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.*
5) Bryant JN, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. The Cochrane Collaboration; 1-25, 2012
6) Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014; 24(9 Suppl 3): S83–S89.
7) Matei D,. Filiaci VL, Steinhoff MRM, DiSilvestro P, Moxley K M., Kim B, Powell MA.,. O'Malley DM,. Spirtos N M, Tewari K S, Richards W E, Nakayama J, Mutch DG,. Miller D S. A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma.J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5505).
8) De Boer S M,. Powell M E,. Mileshkin LR, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA., Pearly Khaw, Colombo A, Fyles AW., Baron MH,Ina M. -Schulz J, Kitchener HC, Nijman H,. Wilson

G,Brooks S, Carinelli S, Prevencher D., Hanzen C., Lutgens L.C.H.W., Smit VT.H.B.M, Singh N., Do V., D'Amico R., Nout R A, Feeney A.,Verhoeven-Adema K.W., Putter H, Creutzberg C L., PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of the international, open label, multicentre, randomised, phase 3 trial . Lancet Oncol 2018.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	*In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia puòessere considerata in associazione con la radioterapia.* ** 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).*	**Positiva debole**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	*In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la chemioterapia può essere considerata come terapia esclusiva.* ** 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).*	**Negativa debole**

10. Terapia della recidiva e della malattia metastatica

Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio rappresentano una categoria molto eterogenea 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 un precedente trattamento radiante, la radioterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti[1,2]. In quelle che hanno già ricevuto una precedente radioterapia, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta.
Nella maggior parte dei casi tuttavia, una chemioterapia o ormonoterapia sistemica, con intento palliativo rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. (controllare biblio)
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 tripletta 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 Societa' 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.
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. Sebbene siano stati studiati diversi regimi [(6-9)], non sono stati prodotti studi randomizzati e quindi nessun regime puo' essere proposto come standard terapeutico. Una meta analisi pubblicata sull'argomento, che ha incluso 11 trials 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%)[(10)].
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 - medrossiprogesterone acetato (MPA) 200 mg o megestrolo acetato (MA) 160 mg-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[(11)]. 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 il trattamento ormonale, non ha dimostrato di essere più efficace rispetto alla sola terapia con progesterone[(12)]. 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 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[(12)]. La review purtroppo presenta numerosi 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 scarsita' di dati sugli eventi avversi e all'assenza completa di dati di qualita' di vita riportati. Pertanto l'ormonoterapia con progestinici rappresenta una opzione terapeutica proponibile in casi selezionati.Recentemente uno studio di fase II in pazienti con carcinoma endometriale avanzato/recidivante con espressione recettoriale di ER/PR ha riportato un beneficio clinico nel 44% delle pazienti che ricevevano anastrazolo, associato ad un significativo miglioramento della qualita' della vita [(13)].

Quesito:
Nelle pazienti con carcinoma endometriale recidivato nella pelvi la radioterapia puo' essere presa in considerazione come trattamento curativo in pazienti che non hanno ricevuto RT adiuvante dopo trattamento primario?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Huh WK(2007)

condotto in termini di:
- singolo studio

con disegno:
- retrospettivo

su un campione di:
- 69 pazienti

con criteri di selezione:
- recidiva vaginale isolata in pazienti con pregresso adenocarcinoma endometriale, stadio I precedentemente trattate con la sola chirurgia (no RT postoperatoria).

avente come obiettivo la valutazione di:
- valutare l'efficacia della RT nel trattamento della recidiva vaginale isolata in pazienti RT-naïve(PFS, OS)

da condurre sugli outcome:
- PFS, OS

ha evidenziato:
81% di tassi di risposta alla RT.
Follow up mediano: 63 mesi
Tempo mediano alla progressione di malattia: 24 mesi
5yrs OS: % anni

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- selection bias, retrospettivo

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti con pregresso carcinoma endometriale RT-naive, la radioterapia puo' essere presa in considerazione come trattamento di scelta per la recidiva isolata vaginale (1,2)	**Positiva debole**

Quesito:
L'ormonoterapia può essere presa in considerazione rispetto alla terapia secondo pratica clinica in pazienti affette da adenocarcinoma dell'endometrio in stadio avanzato (III/IV) o recidivante

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Kokka F (2010)

condotto in termini di:
meta-analisi
su un campione di:
- 542 pazienti

osservati in
- 6 studi

con criteri di selezione:

- Donne con diagnosi di adenocarcinoma dell'endometrio in stadio avanzato (III/IV) o recidivante

avente come obiettivo la valutazione di:
- efficacia della terapia adiuvante con progestinici (da soli o in combinazione) rispetto alla terapia secondo pratica clinica (CT, CT+ trattamenti ormonali, CT+RT, RT alone)

da condurre sugli outcome:
- OS
- PFS
- Tossicità
- QoL

ha evidenziato:
- La terapia con progestinici (da soli o in combinazione) non ha riportato nessun vantaggio in termini di OS o 5yrs PFS.
- La terapia ormonale a basse dosi (low-dose MPA) verso le alte dosi (High-dose MPA versus) ha tuttavia riportato un vantaggio in termini di PFS (1.35, 95% CI 1.07 to 1.71) e OS (HR 1.31, 95% CI 1.04 to 1.66), senza differenza in termini degli eventi avversi ((RR 1.24, 95% CI 0.43 to 3.60).
- Nessun trial ha riportato dati di QoL

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- la maggior parte delle analisi sono limitate alla metanalisi di un esiguo numero di studi o studi singoli.
- eterogeneita' degli studi in relazione al tipo e alle dosi dei trattamenti utilizzati
- metodologia di alcuni studi: aspetti della randomizzazione, presentazione di outcomes e misure.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti affette da tumore dell'endometrio di tipo 1 metastatico, l'ormonoterapia con progestinici e tamoxifene può essere in considerazione. (12)	**Positiva debole**

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) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003; 89: 201–209
3) Thigpen Jt, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubibin with or without cicsplatin 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) Makker V, Hensley ML, Zhou Q, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing afterpaclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. Int J Gynecol Cancer 2013;23:929–34.
7) Grisham RN, Adaniel C, Hyman DM, et al. Gemcitabine for advanced endometrial cancer: a retrospective study of the Memorial sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Gynecol Cancer 2012;22:807–11.
8) Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. Applicability of the concept of ''platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. Gynecol Oncol 2013;131:567–73.
9) Moore KN, Tian C, McMeekin DS, et al. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer?: a Gynecologic Oncology Grou ancillary data analysis. Cancer 2010;116:5407–14.
10) 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) 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.
12) Kokka F, Brockbank E, Oram D et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12)
13) Mileshkin LR, Edmondson RJ , O'Connell R,et al. Phase II study of anastrozole in recurrent estrogen (ER) / progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial—ANZGOG 0903.ASCO Meeting Abstracts 2016, J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5520)

11. 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. Ad oggi sono state sperimentate diverse target therapies in questa neoplasia ma nessuna e' stata poi ammessa nella pratica clinica.
Uno dei pathway biomolecolari più frequentemente alterati nel carcinoma dell'endometrio tipo 1 e'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; Temsirolimus 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 [(1)]. E' 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.
Ridaforolimus ha fatto registrare una 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[(2)]. Uno studio di fase II ha inoltre recentemente riportato un elevato tasso di stabilizzazione di malattia (35 vs 17 %, p = .021) e un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (3.6 vs 1.9 mesi, HR= 0.53; 95 % CI 0.31–0.90; p = 0.008) in pazienti che ricevevano ridaforolimus confrontate con coloro che ricevevano terapia omonale o chemioterapia[(3).]
Un'elevata espressione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è stata documentata nel 56% delle pazienti con carcinoma dell'endometrio a 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[4].Alcuni risultati interessanti sono stati ottenuti con l'inibizione dell'angiogenesi in due studi randomizzati di fase II. Nel GOG-86P 349 pazienti in stadio avanzato (III/IV) o con malattia recidivante venivano randomizzate a ricevere paclitaxel/carboplatino/bevacizumab oppure paclitaxel/carboplatin/temsirolimus oppure ixabepilone/carboplatin/bevacizumab [5]. Il gruppo carboplatino/paclitaxel dello studioGOG 209 e' stato considerato come gruppo di controllo[6]. Lo studio non ha registrato differenze in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia , tuttavia la sopravvienza globale del gruppo paclitaxel/carboplatino/bevacizumab era significativamente superiore rispetto al gruppo di controllo storico (34.0 versus 22.7 mesi, P < 0.039).Nello studio MITO END-2[7]che ha incluso 108 pazienti con carcinoma endometriale avanzato o recidivante che avevano ricevuto fino ad 1 linea di trattamento precedente, il bevacizumab e' stato somministrato in associazione a 6-8 cicli di carboplatino taxolo e poi cointinuato in mantenimento. Questo ha consentito un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione di malattia (13 versus 8.7 mesi, P = 0.036) e un incremento della sopravvivenza globale mediana (23.5 versus 18 mesi, P = 0.24), sebbene questi ultmi dati non fossero ancora maturi.
Altri possibili target biomolecolari sono attualmente obiettivo di studio. Il RAS-RAF-MEK-ERK rappresenta un altro interessante pathway biomolecolare che partecipa alla patogenesi di questo tumore[8,9]. Il Fibroblastgrowth factor-2 (FGFR2) e' mutato nel 10%–14% dei carcinomi endometriali ed e' un target per inibitore dei recettori tirosin chinasici [10].
Recentemente il TCGA (The Cancer Genome Atlas) inoltre ha svolto una caratterizzazione genomica integrata del carcinoma endometriale[11]; sono stateindividuatealterazioni dei geni del sistema di riparo del DNA omologo ricombinante edei geni del "mismatch repair" nei tumori endometrioidi; tali alterazioni potrebbero rappresentare un bersaglio per la terapia individualizzata. Dati incoraggianti supportano la relazione tra l'iperespressione del pathway PD-1 / PD-L1 nel carcinoma dell'endometrio, l' elevata instabilità genomica e l'attività degli immunecheckpoint inhibitors. Queste evidenze suggeriscono una spiegazione razionale per testare l' immunoterapia in questi sottogruppi tumorali. Ulteriori dati hanno evidenziato che i tumori dell'endometrio con alto tasso mutazionale sono correlati con un incremento del numero dei TIL e dell'espressione dell'asse PD1/PD-L1 suggerendo che i sottotipi POLE-mutated o MS potrebbero essere dei buoni candidati per l'immunoterapia. Nello studio Keynote -028 , 24 pazienti con carcinoma dell'endometrio refrattario e PD-L1+ hanno ricevuto pembrolizumab, ottenendo una risposta globale del 26%. Gli studi Keynote -028/016/158 hanno incluso pazienti con MSI(istabilità dei microsatelliti) o difetti del MMR (mismacth repair). Nella coorte di 14 pazienti con carcinoma dell'endometrio è stata osservata una risposta ooggettiva del 46%. Sulla base di questi dati preliminari sono in attivazione studi prospettici randomizzati. E' attualmente in corso uno studio di fase II, MITO END3, multicentrico, randomizzato in aperto disegnato per valutare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio avanzato o metastatico, trattate con la combinazione Carboplatino + Paclitaxel + Avelumab vs Carboplatino + Paclitaxel.
Lo studio AtTEnd (MaNGO) è uno studio di fase III randomizzato che ha l'obiettivo di valutare un prolungamento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia in pazienti con carcinoma dell'endometrio metastatico o recidivante , trattate con la combinazione carboplatino-paclitaxel +/- atezolizumab.

Bibliografia

1) 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
2) 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.
3) Oza AM, Pignata S, Poveda A, et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(31):3576–82.
4) 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.
5) Aghajanian C, Filiaci VL, Dizon DS, et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/ bevacizumab, paclitaxel/ carboplatin/ temsirolimus and ixabepilone/ carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5500).
6) Miller D, Filiaci V, Fleming G et al. Late-Breaking Abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012; 125: 771
7) Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: the MITO END-2 trial. J Clin Oncol 2015; 33(Suppl): abstract 5502.
8) Myers AP. New strategies in endometrial cancer: targeting the PI3K/ mTOR pathway—the devil is in the details. Clin Cancer Res 2013; 19:5264–5274.
9) Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. Oncogene 2013; 32: 403–413.
10) Dutt A, Salvesen HB, Chen TH et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations inendometrial carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 8713–8717.
11) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization ofendometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67–73.

12. 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'endometrio[8], 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 esperti[9].
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'endometrio[1]. 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.
Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. 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 puo' produrre una tossicita' 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 "*mismacth 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 non 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 recurrentuterine 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.

13. 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 superiorita' da cui non si puo' 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 qualita' 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 asserssor 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 positivita' e' legata alla metodologia degli studi non al risultato perche' 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 numerosita' adeguata del campione, adeguato fup e dati di qualita' di vita per rispondere al quesito specifico. Se il Portec 3 e' 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

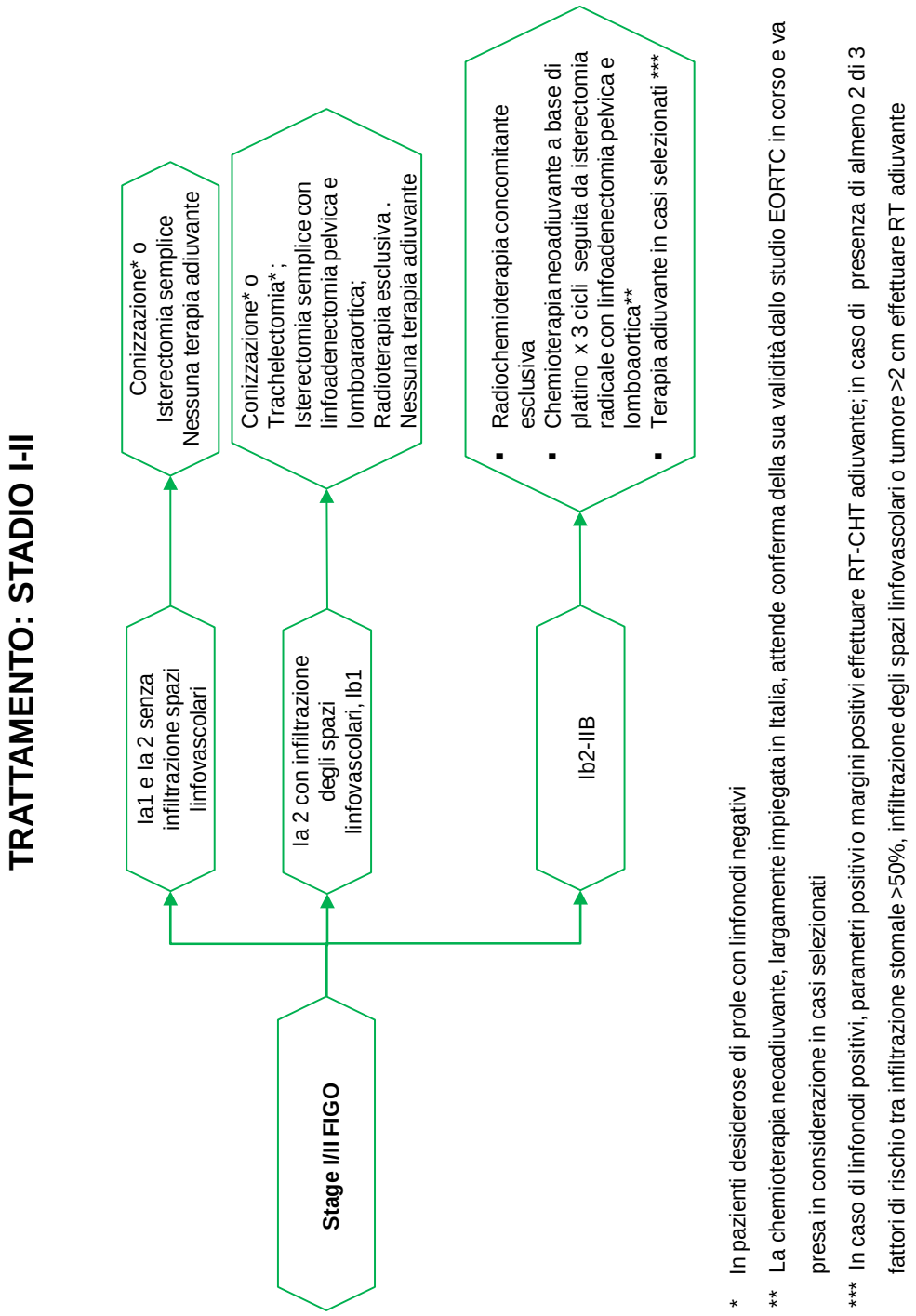
Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3: La linfoadenectomia è indicata nel carcinoma dell'endometrio ad alto rischio?						
RACCOMANDAZIONE: "La linfoadenectomia può essere raccomandata nelle pazienti ad alto rischio"						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: La debole positivita' e' legata alla metodologia degli studi. In termini di rapporto beneficio/danno gli effetti collaterali della linfoadenectomia 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 qualita' 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 **MOLTOBASSA** 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

Figure

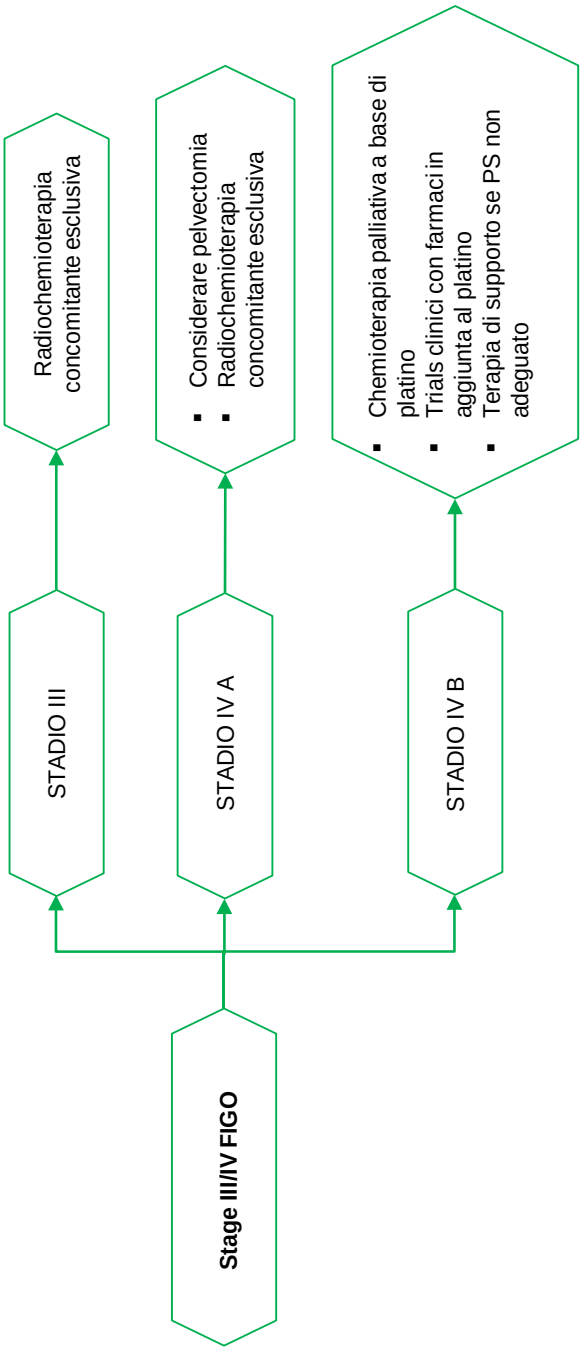


* In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

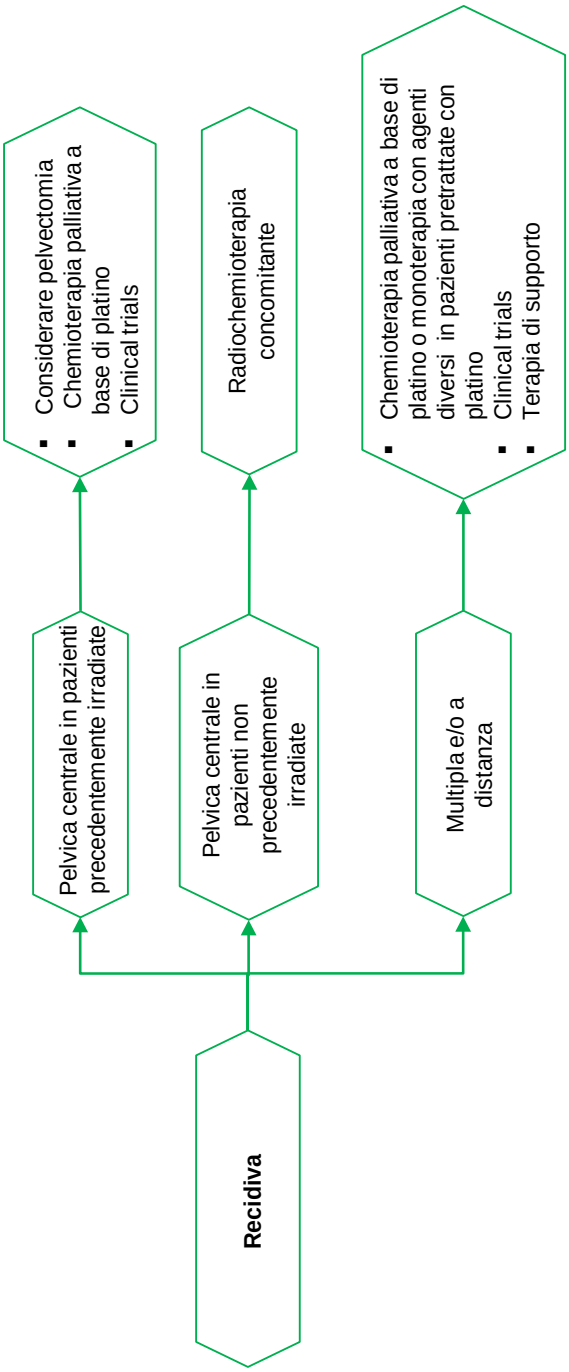
** La chemioterapia neoadiuvante, largamente impiegata in Italia, attende conferma della sua validità dallo studio EORTC in corso e va presa in considerazione in casi selezionati

*** 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 linfovascolari o tumore >2 cm effettuare RT adiuvante

TRATTAMENTO: STADIO III-IV



TRATTAMENTO RECIDIVA



14. Introduzione

Il *carcinoma della cervice uterina* 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.

15. Dati Epidemiologici

15.1 Incidenza

Il cancro della cervice uterina rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile. Nel mondo vengono diagnosticati ogni anno circa 528000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e di queste pazienti circa 265000 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 1 caso ogni 170 donne. Il numero delle nuove diagnosi in Italia e' sceso a 2100 all'anno.
Il carcinoma della cervice uterina rappresenta in Italia nel sesso femminile per frequenza il 9° tumore (2%) dopo mammella (31.2%), colon-retto (13.3%), polmone (6.4%), tiroide (4.2%), endometrio (3.5%), ovaio (3.6%), melanoma della pelle (3.2%), linfoma non Hodgkin (3.4%)[(1)].
In Italia sono poco più di 60.000 le donne con pregressa diagnosi di carcinoma cervicale. La proporzione di donne prevalenti è massima oltre i 75 anni di età (607 x 100.000 residenti) 1,4 volte più della proporzione tra i 60 e i 75 anni e 2,4 volte più di quella tra i 40 e i 59 anni. La proporzione di donne con pregressa diagnosi di tumore della cervice dell'utero segue nel Paese un gradiente Nord-Sud (247 x 100.000 nel Nord-Ovest, 205 nel Nord-Est, 192 al Centro e 163 nel Sud Isole))[(2)].
Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell'utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni (–1,4%/anno)e la probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni dal 63 al 71%.
Tra le diverse aree del Paese non si rilevano significative differenze nella sopravvivenza (a 5 anni) per tumori cervicali (compresa tra il 70% del Centro e il 65% del Sud-Isole)[(2)].

15.2 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 e' 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)].

15.3 Razza

Le donne di colore hanno una maggiore incidenza di carcinoma invasivo rispetto alla 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 alcuni stati dell'Africa e dell' America Latina la malattia incide ancora per piu' di 40 casi ogni 100000 abitanti rispetto all'Europa occidentale e agli Stati Uniti dove l'incidenza media e' inferiore a 6 casi per 100000 abitanti[1]. Circa il 90% delle morti da carcinoma cervicale si verifica nei paesi in via di sviluppo, 60,100 morti in Africa, 28,600 in America Latina e 144,400 in Asia[3].Circa l'1% di tutti i cancri cervicali si verifica in donne gravide o che lo sono state di recente.

Bibliografia

1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al; International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. globocan.iarc.fr.
2) Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore.
3) Torre LA, Bray F, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer JClin 2015;65:87-108.

16. Fattori di rischio ed eziologia

16.1 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 estro-progestinici, 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 Langherans, che hanno una azione difensiva locale, a livello della cervice e questo potrebbe essere il meccanismo che spiega la correlazione fumo-carcinoma cervicale. Tuttavia la correlazione appare piu' forte con istotipo squamoso mentre non e' confermata per l'adenocarcinoma [2]. 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.

16.2 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 estro-progestinici, 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[3].

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 capside esterno costituito da 72 capsomeri all'interno dei quali distinguiamo 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,con una prevalenza nella fascia di età 30-39 anni rispetto all'età >70 (74.8 vs 56.8, p=0.04)[4]. 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 [5]

Il virus HPV ha uno ruolo predominante nello sviluppo dei 2 istotipi piu' comuni, squamoso e adenocarcinoma. I ceppi di HPV associati con l'istotipo squamoso sono differenti da quelli associati con adenocarcinoma[6]. In particolare:

- Squamoso:HPV 16 (59% dei casi), 18 (13% dei casi), 58 (5% dei casi), 33 (5% dei casi), 45 (4% dei casi)
- Adenocarcinoma : HPV 16 (36 % dei casi), 18 (37% dei casi), 45 (5% dei casi), 31 (2% dei casi), 33 (2% dei casi).

La maggior parte delle infezioni sono transitorie e il virus da solo non e' sufficiente per causare la neoplasia. Quando l'infezione persiste, il tempo che intercorre tra l'infezione iniziale, lo sviluppo di neoplasia intraepiteliale di alto grado e successivamente di carcinoma invasivo e' solitamente di circa 15 anni, anche se sono stati descritti tempi minori[6].

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) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007; 120:885.
3) Long HJ, 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1566-1574.
4) Hammer A,Rositch A, Quaedan F et al. Age-specific prevalence of HPV 16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2015;138:2795-2803
5) Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5: 24-31.
6) Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer 2011; 128:927.
7) Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. Gynecol Oncol 2006; 102:552.

17. 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 capside 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.

18. Screening

Il principale test di screening per il carcinoma della cervice è rappresentato dal Pap-test (striscio colpo-citologico). 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 anormalità 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).

18.1 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%.

Il test tradizionalmente impiegato per lungo tempo nello screening per il cancro del collo dell'utero è stato il Pap-test. Negli ultimi anni, sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi sperimentali per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di screening, i quali hanno dimostrato che lo screening cervicale basato su test validati per il DNA di tipi oncogeni di HPV (test HPV) è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi della cervice[(2)].
Il Piano Sanitario Nazionale 2014-2018 sollecita quindi le Regioni a mutare il test di prevenzione secondaria[(3)]. Il nuovo test di screening si dovra' basare sulla ricerca dell'infezione dell'HPV ad alto rischio. L'esame dovrà essere effettuato non prima dei 30 anni ed essere ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni. Se il test HPV risultera' positivo la donna dovrà sottoporsi ad un Pap-test e, se anch'esso sara' confermato positivo, la donna dovrà sottoporsi a colposcopia. Dai 25 a 30-35 anni l'esame di riferimento rimarra' il Pap test da eseguirsi ogni tre anni.

18.2 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 .
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[(4)].

In accordo con il nuovo piano vaccinale 2017-2019, la vaccinazione e' prevista a partire dal dodicesimo anno di vita con l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi). Infatti, l'obiettivo e' l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione. In funzione dell'età e del vaccino utilizzato, la schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a 0 e 6 mesi (per soggetti fino a 13 o 14 anni), o tre dosi a 0, 1-2 e 6 mesi per i più grandi 89.
Dal 2017 e' disponible anche in Italia un nuovo vaccino 9-valente (Gardasil® 9), che oltre che dai sottotipi 16, 18, 6 e 11 protegge anche contro i sottotipi 31, 33, 45, 52 e 58.
In uno studio randomizzato su 14000 donne il vaccino 9-valente ha dimostrato [(7)]:
- efficacia del 96,7% nel prevenire l'incidenza combinata di lesioni cervicali di alto grado e lesioni precancerose vaginali e vulvari causate dai 5 ulteriori tipi oncogeni di HPV (31,33,45,52,58);
– efficacia del 96,3% nel prevenire neoplasie epiteliali cervicali di alto grado, adenocarcinoma in situ e cancro cervicale causati dai 5 ulteriori tipi di HPV oncogeni (31,33,45,52,58);
– efficacia del 96,0% contro l'infezione da HPV persistente per sei mesi con tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58 nella popolazione di efficacia per-protocol.
Il vaccino nonavalente e' inoltre in grado di suscitare risposte anticorpali contro i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 non inferiori al classico vaccino quadrivalente (Gardasil), con quasi il 100% dei partecipanti sieroconvertiti ai 9 tipi di HPV un mese dopo la terza dose. Il vaccino è stato generalmente ben tollerato.

Al fine di poter utilizzare il vaccino nei ragazzi fra 9 e 15 anni di età, lo studio P002 [(7)] è stato disegnato per valutare l'immunogenicità ed immunobridging in ragazzi (maschi e femmine) di 9-15 anni in relazione alle

ragazze di 16-26 anni di età, per le quali si hanno i dati di efficacia clinica. La non-inferiorità è stata dimostrata per tutti i nuovi tipi, con una sieroconversione del 99% dei soggetti.
Inoltre, una robusta risposta immunitaria è stata rilevata sia nei ragazzi, che nelle ragazze, rispetto alle donne adulte. Questi dati sono a sostegno dei risultati di efficacia di bridging dalle donne adulte ai ragazzi e ragazze di 9-15 anni.
Il 21 febbraio 2017 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il decreto di riclassificazione in classe H di Gardasil® 9.

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) Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancerscreening. Expert Rev Mol Diagn. 2008 Sep;8(5):599-605.
3) PNP 2014-2018
4) Intesa tra il governo, le Regioni e le Provincie autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007
5) www.salute.gov.it. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019
6) Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):711-23.
7) Van Damme P. Immunogenicity and safety of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in boys and girls 9-15 years old; comparison to women 16-26 years old. Eurogin. Florence, Italy; 2013.

19. 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. In alcuni casi puo' essere necessaria una conizzazione se la biopsia risulta inadeguata per definire l'invasivita' o per caratterizzare il carcinoma microinvasivo. 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%): endometrioide, 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* quando ritenuta necessaria dal ginecologo oncologoper la 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, delle metastasi a distanza e della risposta al trattamento neoadiuvante [(6)]. 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.
6) Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. Abdom Imaging. 2015 Oct;40(7):2486-511.

20. 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 linfovascolari
  - *Stadio I:* il carcinoma è strettamente confinato alla cervice.
    IA: ca. invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità ≤ 5 mm ed estensione in larghezza≤7 mm.
    IA1: invasione stromale ≤3 mm in profondità ed estensione ≤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 ≤5mm in profondità ed estensione orizzontale >7mm.
    IB1: lesione macroscopica ≤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 ≤4cm di dimensione maggiore.
  IIA2: lesione macroscopica ≥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 uterinasulla 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.

21. 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 linfovascolari (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 LVSI (infiltrazione neoplastica degli spazi linfovascolari) 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.

22. Trattamento in base allo stadio

22.1 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]; 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 CO_2, 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] ed il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico[5].
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; b) in caso di persistenza a 12 mesi, raccomandato il trattamento escissionale particolarmente dopo HSIL o ASC-H ; 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.
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/ablativo[8] .
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.
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]; 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; 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[1,10].

Quesito:
E' possibile la regressione della lesione in pazienti con L-SIL e HPV positività (e quali sono i fattori associati alla regressione)?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Moscicki, 2004

condotto in termini di:
- singolo studio longitudinale

con disegno:
- di tipo osservazionale

su un campione di:
- 187

osservati in
- n/a

con criteri di selezione:
- giovani donne (età compresa tra i 13 e 22 anni) con L-SIL e HPV positività (gruppo controllo rappresentato da pazienti con L-SIL e HPV negatività).

avente come obiettivo la valutazione di:
- regressione della lesione (e l'individuazione dei fattori associati alla regressione)

ha evidenziato:
- Una probabilità di regressione della lesione (nella coorte L-SIL e HPV positività) del 61% (95% CI 53–70) a 12 mesi e del 91% (95% CI 84–99) a 36 mesi.
- All'analisi multivariata, solo l' HPV status è risultato associato con i tassi di regressione della lesione, in particolare se l'infezione è causata da uno o più tipi virali si è avuto rispettivamente HR=0.3 (95% CI 0.21–0.42), e HR= 0.14 (0.08–0.25).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
	La regressione delle lesioni L-SIL in pazienti HPV positive è possibile	**Positiva forte**

22.2 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) ed il IIA.

Chirurgia
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 extra fasciale[14].
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.

La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfoadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi [15,16]. 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[17,18].
La nuova classificazione dell'isterectomia radicale di Querleu-Morrow, rispetto alla precedente di Piver-Rutldege, 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[19]. Questi, nel dettaglio, i tipi di isterectomia radicale[20].

- 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 oncologicamente adeguata al trattamento del cervicocarcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B[12-14, 21] 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)[22] . L'isterectomia di tipo C resta a nostro avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB1 > 2cm per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice (vedi di seguito).
Nel cervicocarcinoma precoce, l'interessamento paracervicale varia dal 6 al 24%, diminuendo drasticamente al di sotto dell'1% in gruppi di pazienti a basso rischio (dimensioni tumorali < 2cm, invasione stromale < 10 mm, assenza di invasione degli spazi linfo-vascolari, istotipo non neuroendocrino/indifferenziato, negatività linfonodale)[24,30]rendendo la parametrectomia una procedura superflua in oltre il 75% dei casi. Il coinvolgimento paracervicale è strettamente correlato allo stato linfonodale. Metastasi linfonodali pelviche si osservano nel 4-31% diminuendo progressivamente col decrescere dello stadio[31,32]. L'interessamento paracervicale senza metastasi linfonodale pelvica è raro (0-6%), per cui lo status linfonodale pelvico può definirsi un fattore predittivo efficace dello status paracervicale[23-26,31,32].
Con queste premesse, la trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, desiderio di fertilità, stadio IA1 (con invasione degli spazi linfo-vascolari), stadio IA2, stadio IB1 (< 2cm), istotipo "non sfavorevole", assenza di metastasi linfonodali e/o a distanza[33,34]. Tuttavia, anche la trachelectomia radicale presuppone la parametrectomia (e relativa morbilità), per cui recentemente sono state proposte per pazienti a basso rischio anche l'isterectomia semplice [35], se desiderose di prole, la trachelectomia semplice o, meglio, ai fini gestazionali, l'ampia conizzazione[36-43,34]sempre associata a linfoadenectomia pelvica (laparoscopica).
Nuove prospettiche chirurgiche sono rappresentate della 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. Per quanto riguarda l'introduzione della chirurgia mini-invasiva nel trattamento del carcinoma precoce della cervice due recenti studi, non ancora pubblicare in estenso, hanno mostrato una minore sopravvivenza per le pazienti trattate con chirurgia miniinvasiva rispetto alla chirurgia tradizionale [44-45].
In conclusione, sarebbe auspicabile un *triage* delle pazienti con cervicocarcinoma invasivo in stadio precoce da avviare a chirurgia [46] in base al desiderio di prole ed a definiti fattori di rischio (istotipo, dimensioni del tumore, invasione stromale e degli spazi linfo-vascolari, presenza di metastasi linfonodali)[46]. Va sottolineato, infine, che le opzioni chirurgiche meno estensive, conservative o meno, nello stadio IB-IIA,

sono tuttora da considerare sperimentali ed andrebbero riservate a centri di riferimento oncologico nell'ambito degli studi controllati attualmente in corso.

Quesito:
In pazienti con carcinoma cervicale (IB-IIA), l'isterectomia totale extrafasciale è raccomandabile in termini di morbilità, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e pattern di recidiva rispetto all'isterectomia radicale (sec Querleu-Morrow)?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Landoni, 2012

condotto in termini di:
- singolo studio (prospettico, randomizzato)

su un campione di:
- 125 pazienti

osservati in
- n/a

con criteri di selezione:
- Stadi IB-IIA (diametro cervicale ≤ 4 cm)

avente come obiettivo la valutazione
- Delle differenze tra isterectomia totale e isterectomia radicale tipo III (sec Piver) in pazienti con carcinoma della cervice uterina in stadio FIGO IB-IIA

da condurre sugli outcome:
- Morbilità, sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS), pattern di recidiva.

ha evidenziato:
- Tassi di morbilità superiori per l'isterectomia radicale tipo III (84%) rispetto all' isterectomia totale extrafasciale (45%).
- Differenze non statisticamente significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale a 5 anni (p =0.11) e recidiva pelvica (p =0.11). I tassi di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale riportati a 15 anni sono stati, tuttavia, rispettivamente del 70% e del 74% per l'isterectomia totale extrafasciale, e dell' 86% e dell' 81%, rispettivamente, per l'isterectomia radicale di tipo III.
- Differenze non statisticamente significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale a 15 anni per i tumori ≤3 cm (76% vs 80%, p=0.88), con, invece, differenze significative per tumori tra 3.1cm e 4 cm (74% vs 97%, p =0.03)
- Elevati tassi di radioterapia adiuvante sia nel gruppo isterectomia totale extrafasciale (69%) sia nel gruppo isterectomia radicale tipo III (55%) (p =0.11)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti con carcinoma cervicale IB-IIA non è ad oggi raccomandabile l'isterectomia totale extra-fasciale rispetto all' isterectomia radicale (35)	**Negativa debole**

Quesito:
E' indicata l'annessiectomia nelle donne con carcinoma cervicale in stadio Ib-IIb?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Shimada, 2006,

condotto in termini di:
- singolo studio

con disegno:
- osservazionale (retrospettivo)

su un campione di:
- 3471 pazienti

osservati in
- n/a

con criteri di selezione:
- FIGO IB-IIB

avente come obiettivo la valutazione di:
- La valutazione della frequenza e delle caratteristiche clinico-patologiche delle metastasi ovariche occorrenti in donne con carcinoma cervicale in stadio Ib-IIb

ha evidenziato:
- Nell' 1.5% dei casi le pazienti hanno presentato metastasi ovariche. Per carcinomi a cellule squamose l'incidenza di metastasi ovariche è risultata pari allo 0.22% in stadio Ib, 0.75% in stadio IIa, e 2.17% in stadio IIb; per gli adenocarcinomi le incidenze riportate per stadio sono state: 3.72% (Stadio Ib), 5.26% (Stadio IIa), e 9.85% (Stadio IIb).
- La presenza di metastasi ovariche peggiora gli outcomes di sopravvivenza indipendentemente dallo stadio e dal tipo istologico.
- La presenza di metastasi ovariche non ha mostrato correlazione con lo stato linfonodale e/o con il coinvolgimento parametriale

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, l'annessiectomia può non essere praticata. (4)	**Positiva debole**

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 radio chemioterapia esclusiva.
L'unico studio randomizzato pubblicato nel 1997[47] aggiornato a 20 anni dalla sua chiusura[48] 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.
Sembra esserci un vantaggio per la chirurgia negli adenocarcinomi[49].
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 anestesiologico, 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[50]. Dosi complessive (RT esterna più brachiterapia) dell'ordine di 80 – 85 Gy in EQD2 all' high-risk CTVpossono 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%[51].

Quesito:
La radioterapia esclusiva può essere alternativa alla chirurgia radicale nel trattamento delle neoplasie cervicali localizzate (stadio IB1-IIA1)?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
• F.Landoni (1997)
condotto in termini di:
- singolo studio

con disegno:
- studio prospettico randomizzato

su un campione di:
- Chirurgia (CH): 170 pazienti - Radioterapia (RT): 167 pazienti

con criteri di selezione:
- stadio IB-IIA suscettibili di chirurgia radicale e di radioterapia esclusiva

avente come obiettivo la valutazione di:
- isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica più eventuale radioterapia esterna adiuvanteverso radioterapia a fasci esterni più brachiterapia

da condurre sugli outcome:
- sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, controllo locale, tossicità acuta e tardiva

ha evidenziato:
- sopravvivenza globale: multivariata HR (95% CI) 0·8 (0·5–1·2) p=0·6
- controllo locale: CH 87.1% - RT 83.2% (p=0.42)
  tossicità severa: CH 28% - RT 12% (p=0.0004)

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- alta percentuale di RT adiuvante alla chirurgia, dose di radioterapia subottimale

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Le neoplasie della cervice in fase localizzata (stadio FIGO IB1 – IIA1)possono essere adeguatamente trattate dalla chirurgia radicale (isteroannessiectomia radicale con linfadenectomia sistematica pelvica) o dalla radioterapia esclusiva. (47,48)	**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.
Il trattamento prevede una radioterapia esterna sulla pelvi, estesa alle stazioni lomboaortiche in caso di adenopatie in questa sede o a livello iliaco comune.
Sul pezzo operatorio si riconoscono fattori di rischio minori e maggiori in base ai quali si valutano le opzioni

terapeutiche:

- Fattori di rischio minori: volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovascolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale: in presenza di almeno 2 di questi fattori, la paziente è candidata a radioterapia transcutanea pelvica con dosi di circa 45-50.4 Gy(con frazionamento convenzionale di 1.8 Gy/ 2 Gy 5 giorni a settimana) con un tasso di controllo locale e di sopravvivenza di circa l'80-90%[52,53].
- Fattori di rischio maggiori: margini di resezione interessati o minimi,infiltrazione parametriale e linfonodi positivi. In presenza anche di un solo fattore oltre alla radioterapia pelvica va associata una chemioterapia concomitante[54], 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[55]. (Livello di evidenza: 1+). Va sottolineato che il campo di irradiazione è esteso ai livelli lombo-aortici in presenza di positività linfonodale in iliaca comune o in sede lombo-aortica. Gli studi suggeriscono che in questo gruppo di pazienti:
- 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) con percentuali di sopravvivenza dell'ordine del 70-80%[56,57].
- in alcuni centri viene considerato come fattore addizionale di rischio l'istologia non classica dell'adenocarcinoma in cui, previa discussione multidisciplinare può essere prevista una chemioterapia concomitante alla radioterapia pelvica.

Quesito:
L'associazione radiochemioterapia adiuvante comporta vantaggi rispetto alla sola radioterapia in presenza di fattori di rischio maggiori (margini interessati o minimi, stadio patologico ≥ T2b o linfonodi positivi)?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
Peters WA 3rd (2000)
condotto in termini di:
- studio randomizzato

con disegno:
- di tipo sperimentale

su un campione di:
243 pazienti: radioterapia+ chemioterapia (RCT) 127 pz. vs radioterapia (RT) 116 pz.
con criteri di selezione:
- pazienti con carcinoma della cervice agli stadi IA2, IB e IIA trattatati con isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica, con linfonodi positivi e/o margini di sezione e/o parametri interessati

avente come obiettivo la valutazione di:
- radioterapia pelvica vs la stessa radioterapia associata a chemioterapia (due cicli di CDDP + 5FU)

da condurre sugli outcome:
- sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS)

ha evidenziato:
- HR (RT vs RCT): PFS 2.01 (P = 0.003) OS 1.96 (P = 0.007)
  Tossicità G4: RT 3.5% RCT 17.2%

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- nessuna

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In presenza di fattori di rischio maggiori (margini interessati o minimi, stadio patologico ≥ T2b o linfonodi positivi), la radioterapia va associata ad una chemioterapia concomitante. (55)	**Positiva forte**

22.3 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.[58]

Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia va 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 ripetibilita' del trattamento.
Sono disponibili linee guida condivise sulla modalità di definizione dei volumi di interesse per radioterapia esterna[59].
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[60,61].
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 anche 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 neoplasia 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[62], 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 sovradose 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 sovradose 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[63,64]; prevalentemente viene utilizza come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei fornici 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) [65].
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[66].
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 adeguatosoprattutto se fuso con immagini di RM. Il piano di trattamento, elaborato con software 3D, consente l'analisi degli istogrammi dose-volume e la conseguente ottimizzazione delle dosi[67]. 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[68-70] e in particolare per la brachiterapia guidata dalle immagini[71-73].

Il tempo complessivo del trattamento(radioterapia a fasci esterni+brachiterapia) 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[74-76] senza che questo comporti un aumento della tossicità[77].
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)[78].

Chemioterapia concomitante

La chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi [59].
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.
La chemioterapia concomitante, tuttavia, è 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[79,80] , riconfermati da revisioni dei risultati con follow up più lunghi[81,82]e da successive metanalisi[83,84]. In particolare la più recente revisione sistematica con metanalisi [85] 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.
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[85].
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 superori 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% [86].
Ci sono riscontri che la radioterapia somministrata in centri di riferimento rispetti maggiormente i parametri di buona qualità, con impatto significativo sui risultati[87].

Lo studio pubblicato da Gonzales[88] 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.

Quesito:
La chemioterapia a base di platino con la radioterapia è indicata nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi ?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Cochrane Database Syst Rev. 2010

condotto in termini di:
meta-analisi
su un campione di:
- 3452 pazienti

osservati in
- 15 studi

con criteri di selezione:
- Donne con diagnosi di carcinoma della cervice localmente avanzato

avente come obiettivo la valutazione di:
- efficacia del trattamento radiochemio concomitante rispetto alla sola radioterapia

da condurre sugli outcome:
- Sopravvivenza a 5 anni
- DFS
- Recidiva locale e a distanza

ha evidenziato:
- La radioterapia in combinazione con la chemioterapia ha portato un vantggio in termini di Sopravvivenza a 5 anni(hazard ratio (HR) = 0.81, P < 0.001)
- Vantaggio significativo in sopravvivenza per il gruppo trattato con terapia a base di platino (HR = 0.83, P = 0.017)
- La chemio-radio concomitante riduce la recidiva locale e a distanza e migliora la DFS.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- Pochi studi hanno analizzato la tossicità tardiva e la qualità di vita
- eterogeneita' degli studi in relazione al tipo e alle dosi dei trattamenti utilizzati.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi è raccomandata la chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia. (58)	**Positiva forte**

Quesito:
Regimi di combinazione o monochemioterapia in associazione alla radioterapia nelle pazienti candidabili a trattamento radio-chemio concomitante?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Duenas Gonzales (2011)

condotto in termini di:
- Studio prospettico randomizzato di fase III

con disegno:
- di tipo sperimentale comparativo: superiorità

su un campione di
- 515 pazienti

con criteri di selezione:
- Carcinoma della cervice uterina stadio IIB - IVA e Karnofsky performance score ≥ 70

avente come obiettivo la valutazione di:
- Confronto tra braccio A (cisplatino 40 mg/m^2 e gemcitabina 125 mg/m^2 settimanale per 6 settimane con radioterapia esterna [XRT] 50.4 Gy in 28 frazioni , seguita da brachiterapia [BCT] 30 - 35 Gy in 96 ore , seguita da 2 cicli di chemioterapia adjuvante trisettimanale con cisplatino 50 mg/m^2 giorno 1, piu' gemcitabina, 1,000 mg/m^2 giorni 1 e 8) verso braccio B (cisplatino e concomitante XRT seguitada BCT alle stesse dosi del braccio A

da condurre sugli outcome:
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 anni, sopravvivenza globale (OS), tossicita' di grado 3-4

ha evidenziato:
- PFS a 3 anni significativamente migliorato nel braccio A verso B (74.4% *v* 65.0%, rispettivamente; *P* = .029), cosi' come PFS (log-rank *P* = .0227; hazard ratio [HR], 0.68; 95% CI, 0.49 to 0.95), OS (log-rank *P* = .0224; HR, 0.68; 95% CI, 0.49 to 0.95).
- Tossicita' di Grado 3-4 sono statepiu' frequenti nel braccio A che nel braccio B (86.5% *v* 46.3%, rispettivamente; *P*< .001), con due morti possibilmente legate alla tossicita' del braccio A.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- I due bracci differivano per diverse variabili: la chemioterapia di associazione verso la monochemioterapia in associazione alla radioterapia, ma anche l'aggiunta di 2 cicli di chemioterapia sistemica al termine della radioterapia nel braccio sperimentale. Sia la miglior efficacia, sia la maggior tossicita' sono pertanto di difficile attribuzione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	I regimi di combinazione in associazione alla radioterapia vs la monochemioterapia sono caratterizzati da un profilo di tossicità peggiore, e non dovrebbero essere presi in considerazione (87)	**Negativa debole**

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 neoadjuvante 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. Di seguito sono riportate le evidenze scientifiche su tale strategia.

Nel 2013 Kim, dall'analisi di 5 studi randomizzati e 4 studi osservazionali che hanno valutato il ruolo della chemioterapia neodiuvante 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[89].
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[90]. 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.
Sono stati condotti due studi randomizzati aventi come obiettivo il confronto chemioradioterapia concomitante (CTRT) con chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia: lo studio EORTC, i cui risultati di sopravvivenza sono attesi per il 2019 e lo studio del Tata Memorial Centre, in India, recentemente presentati[91]. Questo studio randomizzato, di fase III, monocentrico ha arruolato 633 pazienti (316 nel gruppo NACT seguita da chirurgia e 317 nel gruppo radio-chemioterapia concomitante), con stadio FIGO IB2, IIA,IIB. Dai risultati è emerso che il trattamento di chemioradioterapia concomitante a base di cisplatino determina un vantaggio sia in termini di DFS rispetto alla chemioterapia neoadiuvante a base di carboplatino e taxolo seguita da chirurgia radicale (5yrs DFS: 69.3% NACT + RS VS 76.7% CTRT, HR 1.38; 95% CI, 1.02-1.87; P =0.038), mentre non ha nessun impatto positivo sulla sopravvivenza globale (5yrsOS: 75.4% NACT + RS VS 74.7% CTRT, HR 1.025; 95% CI, 0.752-1.398; P = 0.87). Le tossicità a lungo temine (24 mesi o successivi) più frequentemente registrate sono state quelle rettali (2.2% nel gruppo NACT + RS e 3.5% nel gruppo CTRT), vescicali (1.6% nel gruppo NACT + RS e 3.5% nel gruppo CTRT) e vaginali (12% nel gruppo NACT + RS E 25.6% nel gruppo CTRT, P=0.001).
Il Panel in attesa dei risultati dello studio EORTC ha deciso di non modificare l'algoritmo del 2007 che prevede la radioterapia + chemioterapia come standard e la chemioterapia neoadiuvante come una opzione.

Per quanto riguarda il tipo di regime da utilizzare nei casi selezionati per chemioterapia neoadiuvante, dallo studio SNAP1[91] 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[92] 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[93].
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.

Quesito:
La chemioterapia neoadjuvante prima della chirurgia migliora la sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia nel carcinoma della cervice uterina?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Rydzewska L, 2012

condotto in termini di:
- revisione sistematica

con disegno:
- di tipo comparativo: superiorità

su un campione di:
- 1078 pazienti

osservati in
- n° 6 studi

con criteri di selezione:
- carcinoma della cervice allo stadio iniziale o localmente avanzato

avente come obiettivo la valutazione di:
- definire il ruolo della chemioterapia neoadjuvante prima della chirurgia

da condurre sugli outcome:
- OS
- PFS

ha evidenziato:
- OS: HR 0.77 95% CI 0.62 to 0.96, P = 0.02
- PFS HR 0.75, 95% CI 0.61 to 0.93, P = 0.008 entrambe in favore della chemioterapia neoadjuvante

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- Gli studi considerati includevano sia pazienti in stadio iniziale sia pazienti con malattia localmente avanzata. Non e'possibile pertanto stabilire quale sia il contributo della chemioterapia neoadjuvante nei diversi stadi di malattia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La chemioterapia neoadiuvante determina un vantaggio sia in termini di OS sia di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chirurgia primaria. (90)	**Positiva forte**

Quesito:
La chemioterapia neoadjuvante prima della chirurgia radicale (NACT + RS) migliora la sopravvivenza sopravvivenza libera da malattia rispetto alla chemoradioterapia concomitante (CTRT) nel carcinoma della cervice uterina stadio FIGO B2, IIA, IIB?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- GUPTA, JCO 2018

condotto in termini di:
- Studio clinico randomizzato, fase III, monocentrico

con disegno:
- di tipo comparativo: superiorità

su un campione di:
- 633 pazienti (316 nel gruppo NACT + RS e 317 nel gruppo CTRT)

con criteri di selezione:
- carcinoma della cervice stadio FIGO IB2, IIA,IIB

avente come obiettivo la valutazione di:
- confrontare il ruolo della chemioterapia neoadjuvante prima della chirurgia versus chemioradioterapia concomitante

da condurre sugli outcome:
- DFS (obiettivo primario)
- OS
- TOSSICITA'

ha evidenziato:
- 5yrsDFS: 69.3% NACT + RS VS 76.7% CTRT, HR 1.38; 95% CI, 1.02-1.87; P =0.038
- 5yrsOS: 75.4% NACT + RS VS 74.7% CTRT, HR 1.025; 95% CI, 0.752-1.398; P = 0.87
- TOSSICITA': NACT + RS vs CTRT
  Persistente a 90 giorni
  Rettale: 5.7% v 13.3%; P =0.002
  Vescicale: 2.8% v 7.3%; P =0.017)
  Vaginale: 19.9% v 36.9%; P =0.001
  Persistente a 24 mesi:
  Rettale e vesciale non differenze statisticamente significative
  Vaginale: (12.0% v 25.6%; P=0.001)

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- interruzione anticipata dello studio per lento arruolamento
- campione di pazienti sottodimensionato rispetto al sample size stabilito a priori
- trattamento chemioterapico utilizzato nel gruppo NACT+RS a base di carboplatino, non considerato lo standard terapeutico in questo setting (cisplatino)
- Eterogeneità degli stadi inseriti nell'analisi

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chemioradioterapia concomitanti a base di cisplatino non determina un vantaggio sia in termini di DFS nel trattamento del carcinoma della cervice uterina stadio FIGO B2, IIA, IIB(91)	**Negativa forte**

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 A1, 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) Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 51 (1): 26-32, 1993.
16) 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.
17) 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.
18) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al, Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2006 May;101(2):234-7.
19) 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
20) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008;9:297-303.
21) Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. Lancet Oncol 2010;11:292-301.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) 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.
27) 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.

28) 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) Dargent D, Burn JL, Roy M, Remi I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 1994;52:105. (Abstract)
34) Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. Lancet Oncol 2011;12:192-200.
35) 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.
36) 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.
37) Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? Gynecol Oncol 2012;126:73-7.
38) 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.
39) 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.
40) 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.
41) 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.
42) Landoni F, Parma G, Peiretti M, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. Gynecol Oncol 2007; 107:125-6.
43) Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;111:438-43.
44) Ramirez T, Frumovitz M, Pareja R et al Phase III Randomized Trial of Laparoscopic or Robotic vs. Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: LACC Trial*P*. Late Breaking Abstracts 49th Annual Meeting of SGO. March 24-27,2018 New Orleans, LA.
45) Margul DJ, Yang J,. Seagle BL et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5502)
46) Greggi S, Scaffa C. Surgical management of early cervix cancer: the shape of future studies. Curr Oncol Rep 2012;14:527-34.
47) 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
48) 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.
49) 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.
50) 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
51) 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.
52) 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
53) 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

54) 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
55) 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
56) 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
57) Rogers L, Siu SSN, LuesleyD et al., Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical, cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.
58) 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 BiolPhys 2011; 79:348-55.
59) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD008285. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis.
60) 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
61) Haie-Meder C, Mazeron R, Magné N. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in cervix and endometrial cancers. Radiother Oncol 96:351-55, 2010.
62) 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.
63) Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB 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.
64) 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.
65) 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
66) 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.
67) Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R.Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-techbrachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 71:1272-8. 2008.
68) 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.
69) 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.
70) 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.
71) 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
72) Nag S, Cardenes 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.
73) 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

74) 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
75) 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.
76) 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.
77) 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.
78) 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.
79) Lanciano R, Thomas G, Eifel PJ Over 20 years of progress in radiation oncology: Cervical cancer. Seminars Radiat Oncol 7:121-126, 1997
80) 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
81) 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
82) 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
83) 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.
84) 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.
85) 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
86) 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
87) Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat 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.
88) 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.
89) 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.
90) Rydzewska L1, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;
91) Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB SquamousCervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018 Feb12:JCO2017759985.
92) 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.

93) 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 CollaborativeStudy. E.AnnOncol.2009 Apr;20(4):660-5.
94) Manci N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):285-90

23. 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 sovraclaveari, 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 Freee Interval (DFI)*, 3. il tipo di trattamento effettuato in I linea, 4. la sintomatologia associata.

23.1 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) e in centri di riferimento.

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.

24. 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, linfoadenomegalie para-aortiche o sovraclaveari sintomatiche[(2-3)].
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/m^{2}vs cisplatino equidose più topotecan 0,75 mg/m^2 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)]
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/m^2 in 24 ore e cisplatino 50 mg/m^2) o paclitaxel più carboplatino (TC, paclitaxel 175 mg/m^2 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).]

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.[(9)]
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.
Lo schema di combinazione cisplatino-paclitaxel-bevacizumab può essere considerato l'attuale trattamento standard.

Quesito:
L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia migliora la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma della cervice uterina ricorrente, persistente o metastatico?

Descrizione delle evidenze:
Lo studio pubblicato da:
- Tewari, 2014

condotto in termini di:
- singolo studio prospettico randomizzato di fase III

con disegno:
- di tipo sperimentale: disegno comparativo di superiorita' con disegno fattoriale 2x2

su un campione di:
- n° 452 pazienti

con criteri di selezione:
- pazienti con carcinoma della cervice uterina avanzato, persistente o ricorrente

avente come obiettivo la valutazione di:
- superiorita' del regime topotecan /paclitaxel rispetto al regime cisplatino/paclitaxel
- Superiorita' dei regimi chemioterapici contenenti bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia

da condurre sugli outcome:
- OS e severita' degli eventi avversi
- PFS

ha evidenziato:

Confronto cisplatino/paclitaxel vs topotecan/paclitaxel
- OS: HR 1.20 99% CI, 0.82 to 1.76 p=0.88
- PFS: HR 1.39 99% CI 1.09to 1.77 p=0.008 a sfavore di topotecan/paclitaxel

Confronto chemioterapia + bevacizumab vs chemioterapia
- OS: HR 0.71 99% CI 0.54to 0.95 p=0.004
- PFS: HR 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.82 p=0.002
- Ipertensione $\geq$2: 25% vs. 2%, P<0.001
- Fistole gastrointestinali o genito-urinarie $\geq$3: 6% vs. 0%, P=0.002
- Eventi tromoembolici $\geq$3: 8% vs. 1%, P=0.001.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- Lo studio non prende in considerazione il rapporto costo/efficacia del trattamento

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Le combinazioni cisplatino/paclitaxel/bevacizumab o topotecan/paclitaxel/bevacizumab può essere considerata per il carcinoma della cervice uterina ricorrente, persistente o metastatico.(9)	**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 metastaticcervical 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 pahse 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.

25. 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.
In questo setting sono interessanti i dati sullee piccole molecole; risultati incoraggianti emergono dallo studio di Monk[9] sull'utilizzo del pazopanib, inibitore delle tirosin chinasiche 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].
L'efficacia preventiva dei due vaccini anti HPV –GARDASIL e CERVARIX – ha generato grande interesse nella ricerca di vaccini terapeutici atti a stimolare il sistema immune e a eliminare l'infezione virale. Essi rappresentano un potenziale sistema di cura della malattia avanzata in combinazione con le terapie tradizionali.
L'espansione in vitro di cellule T attivate contro antigeni virali (E6,E7) successivamente infuse in combinazione con interleukina 2 in 9 pazienti con malattia avanzata ha indotto tre risposte di cui due complete [16].
E'stato inoltre dimostrato che il carboplatino e il paclitaxel aumentano la reattività delle cellule T contro E6 e E7 in pazienti vaccinati dopo la chemioterapia [17].
L'interesse maggiore è peraltro concentrato sugli inibitori del checkpoint immunitario,gli studi sono partiti più tardi rispetto ad altre patologie e sono quindi disponibili solo risultati preliminari.
Uno studio di fase I di ipilimumab somministrato dopo chemio-radioterapia standard in 34 pazienti ha dimostrato la fattibilità dell'approccio con meno del 20% di tossicità G3, interessante la sopravvivenza libera da progressione del 74% a un anno.[18]
Pembrolizumab in 42 pazienti pretrattate ha mostrato un tasso di risposte pari al 27%, indipendenti dall'espressione di PD-L1. [19]
Uno studio randomizzato di fase II di chemioradioterapia e pembrolizumab è in corso in pazienti con malattia localmente avanzata [20].
Il 12 Giugno 2018 la FDA ha approvato il pembrolizumab (Keytruda, Merck and Co. Inc.) per il trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice metastatico o recidivato con progressione di malattia durante o dopo chemioterapia per le quali il tumore esprime PD-L1(CPS ≥1) .

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.

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, Viloria-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, eta 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.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.
16) Stevanovic S. Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-target tumor-infiltrating T cells. J Clin Oncol, 33:1543-1550, 2015.
17) Van der Burg SH, Arens R, Ossendorp F, et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion. Nat Rev Cancer, 16:219-233, 2016.
18) Mayadev J, Brady WE, Lin YG, et al. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5526)
19) Schellens JHM, Marabelle A, Zeigenfuss S, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5514)
20) Duska LR, Showalter TN, Petroni GR, et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr TPS5601)

26. 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 con, (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 ripresa[3]. 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 4 mesi 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 puo' produrre una tossicita' 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' attenta 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. (*Elit L, Gynecologic Oncology 2009)* Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni. *(Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)*	**2** **4**	**Positiva forte** **Positiva debole**
Visita ginecologica	Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.(*Elit L, Gynecologic Oncology 2009)*	**2**	**Positiva forte**
Esame citologico	Annualmente.	**4**	**Positiva debole**
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non 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. (*Elit L, Gynecologic Oncology 2009)* La loro applicazione appare tuttavia ammessain pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). *(Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)*	**2** **4**	**Positiva forte** **Positiva debole**

Bibliografia

1) Samlal RAK, Van Der Velden J, Eerden TV, Schilthuis MS, Gonzalez D, Lammes FB. Recurrentcervical 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 cervi cal 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, Fuso 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, Deyrolled 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: detectionand 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. Recurrentcervical 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: cervicalcancer. 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.

27. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	**Positiva forte (ove disponibile un team di cure pallaitive)** **Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)**

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

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)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Overall suival (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 absens of an extrenal 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. Twowomen 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)

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)	⊕OOO 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)	⊕OOO 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

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 months[1])												
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)		⊕⊕⊕O 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[7,8]			HR 0.74 (0.67 to 0.83)[9]		⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (a) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with cancer mortality[10])												
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]		⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (b) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with cancer mortality[10])												
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]		⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (a) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with non-cancer mortality[10])												
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]		⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall survival - Mell 2013 (b) (assessed with: Multivariable analysis of factors associated with non-cancer mortality[10])												
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]		⊕⊕OO 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]		⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

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]		⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - May 2010 (follow-up median 37-49 months[1])												
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)		⊕⊕⊕O 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]		⊕OOO 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]		⊕OOO 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 months[1])												
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)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Surgically related systemic morbidity - May 2010 (follow-up median 37-49 months[1])												
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)	⊕⊕⊕O 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]		⊕⊕OO 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]		⊕⊕OO 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 remouval of >=10 Lymphonodes. Control: USL defined as remouval or < 10 lymphonodes or no lymphadenectomy other than sospicious lynphonodes
[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 lynphadenectomy > 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 insifficiency, digestive hemorrhage
[21] Events included lymphocyst, lower-limb lymphedema, lymphatic ascites/lymphorrhea

Question

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the "solo practice model" be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	Early palliative care integrated with oncology treatment. Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI	

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with solo model	**Risk with Early palliative care integrated with the oncology**				
Quality of life	The mean quality of life was **0** SD	SMD **0.22 SD higher** (0.1 higher to 0.33 higher)[a]	-[a]	1190 (6 RCTs)[b]	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,d,e,f,g]	
Symptom intensity[h]	The mean symptom intensity was **0** SD	SMD **0.23 SD higher** (0.06 higher to 0.4 higher)[a]	-[a]	562 (4 RCTs)[i]	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,g,h]	
Overall Survival (OS)	Study population		**HR 1.01** (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs)[j]	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,g,k,l]	
	35 per 100	**35 per 100** (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	

Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).
b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
e. I2=67%
f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.
g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer
h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L
i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014
j. Tattersall 2014 and Temel 2010
k. I2=92%
l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	**EVENTUALI** EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATUIRA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons: 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies partecipants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I2=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L 7. I2=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTATRE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.	

Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	**Don't know**
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	**Moderate savings**	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	**Increased**	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	**Strong recommendation for the intervention** ●