



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology

SIAPEC - IAP



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



SOCIETÀ ITALIANA di
ONCOLOGIA GINECOLOGICA



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



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	AIRO	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
	Fabio Landoni	SIGO	Chirurgia Ginecologica –Ospedale San Gerardo - Monza
	Claudia Marchetti		Ginecologia Oncologica - Policlinico A. Gemelli - Roma
	Antonella Savarese		Oncologia Medica A - I.F.O. Regina Elena - Roma
	Roberto Sorio		Oncologia Medica - C.R.O. IRCCS - Aviano (PN)
	Marilena Bongiovanni		Paziente

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
	Massimo Piergiuseppe Franchi	SIGO	UOC di Ginecologia e Ostetricia AOUI Verona
	Ezio Fulcheri	SIAPEC	Anatomia Patologica Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova
	Antonino Ditto	SIOG	Ginecologia Oncologica - Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori - Milano
	Emanuele Naglieri	AIOM	Oncologia Medica - Istituto Oncologico di Bari
	Gabriella Macchia	AIRO	Radioterapista Oncologo - Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II - Università Cattolica S. Cuore - Campobasso
	Maria Dolores Palmas		Infermiera, Ospedale Businco - Cagliari
	Giovanni Scambia	AIOM	Ginecologia Oncologica - Policlinico A. Gemelli - Roma
	Nicoletta Gandolfo	SIRM	Direttore Radiologia Ospedale Villa Scassi e Dipartimento per immagini Asl 3 Liguria - Genova

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia 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 dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove 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) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove 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 *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certezza Globale delle Prove SIGN

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

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante	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 in considerazione come opzione di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (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 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)
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 in considerazione come opzione 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/strumento. 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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certezza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certezza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (*vedi esempio sottostante*).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Mandalà, Dr. Santinami e Dr. Chiarion Sileni		

Indice

Figure	7
1. Introduzione.....	10
2. Dati epidemiologici	10
3. Fattori di rischio ed eziologia	10
3.1 Fattori Ambientali.....	11
3.2 Fattori ormonali	11
3.3 Fattori eredo familiari	12
4. Istopatologia e biologia molecolare.....	13
5. Diagnosi.....	15
6. Stadiazione.....	16
6.1 Classificazione FIGO	16
6.2 Classificazione AJCC.....	17
7. Terapia per stadi	18
7.1 STADIO I.....	18
8. Fattori prognostici e categorie di rischio	24
9. Terapia adiuvante	25
10. Terapia della recidiva e della malattia metastatica	31
11. Nuove prospettive terapeutiche	33
12. Follow up.....	36
Figure	40
13. Introduzione.....	43
14. Dati Epidemiologici.....	43
14.1 Incidenza.....	43
14.2 Età.....	43
14.3 Razza	43
15. Fattori di rischio ed eziologia	44
15.1 Fattori ambientali	44
15.2 Infezioni virali.....	44
16. Biologia molecolare.....	45
17. Screening	46
17.1 HPV DNA test	46
18. Diagnosi.....	48
19. Stadiazione clinica	49
20. Fattori prognostici e categorie di rischio	50
21. Trattamento in base allo stadio.....	51
21.1 Tumori pre-invasivi	51
21.2 Tumori invasivi precoci	52
21.3 Tumori localmente avanzati.....	56
Bibliografia.....	60
22. Terapia della recidiva	64
22.1 Terapia della recidiva loco regionale/centrale	65
23. Terapia della malattia metastatica	66
24. Nuove prospettive terapeutiche	67
25. Follow up.....	69

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DELL'ENDOMETRIO

Figure

Figura 1. TRATTAMENTO ADIUVANTE: STADIO I

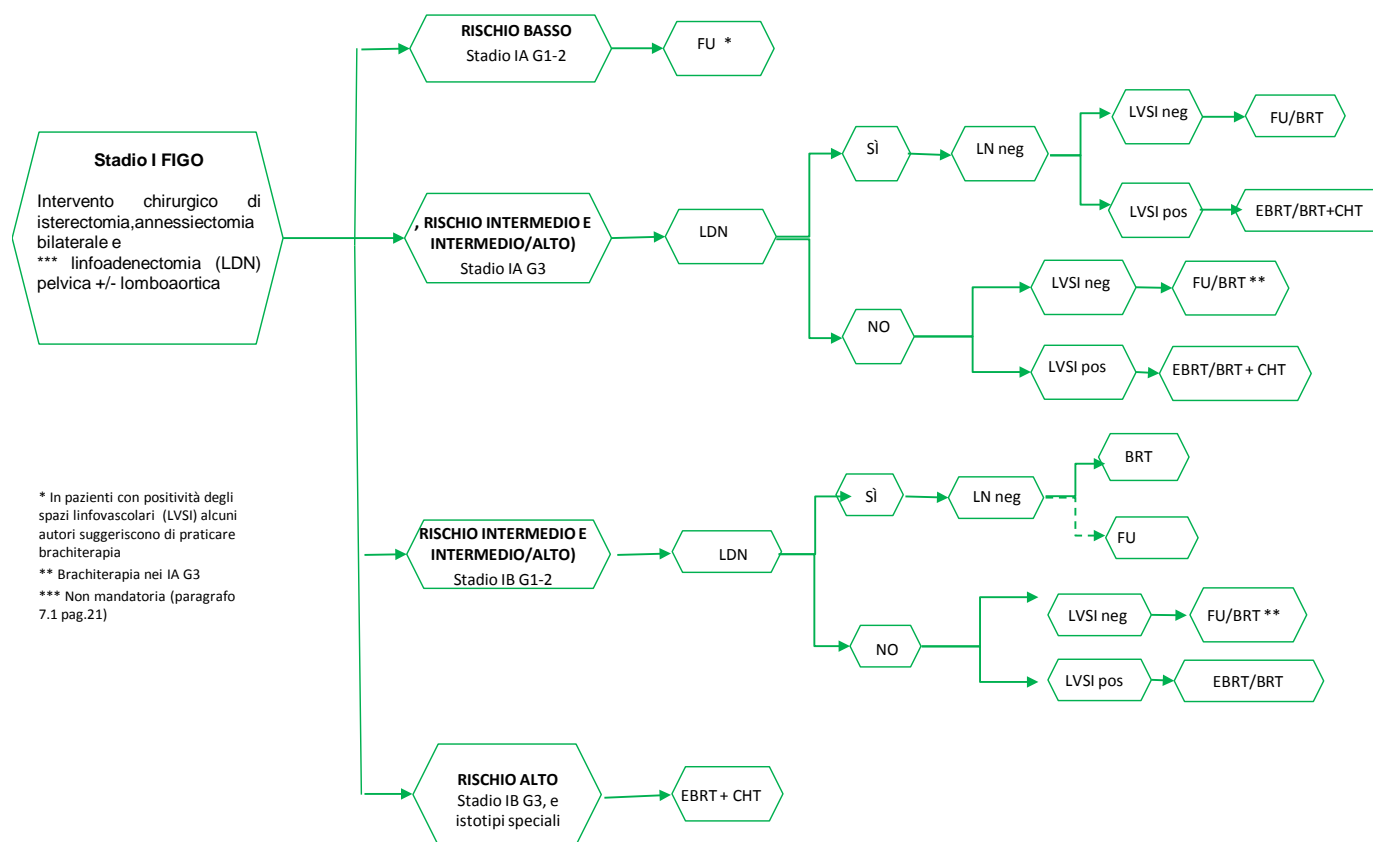
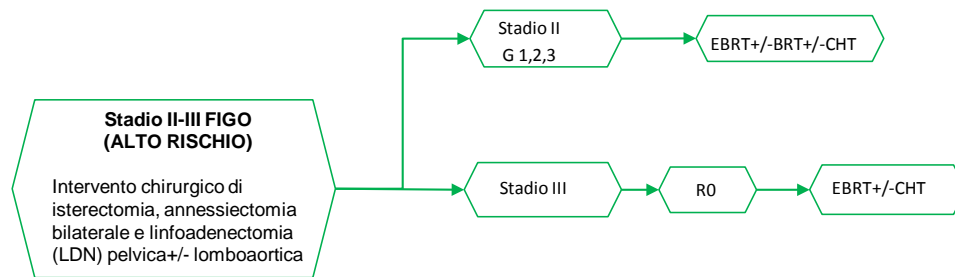
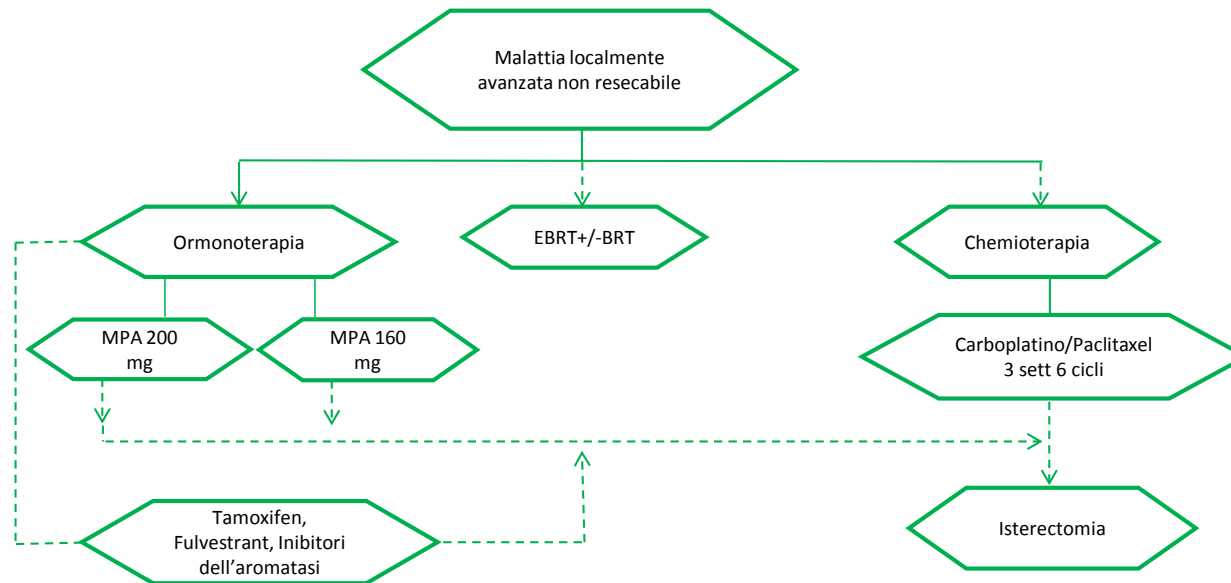


Figura 2. TRATTAMENTO ADIUVANTE: STADIO II-III



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

TRATTAMENTO: MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE STADIO III-IV



1. Introduzione

Il *carcinoma dell'endometrio* è la principale neoplasia 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 annualmente sono attesi circa 8.400 nuovi casi (5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 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 2018 sono stati registrati 2.516 decessi pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 77% 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 2018. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2018/I_numeri_del_cancro_2018.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'augmentata produzione di estrogeni a seguito dell'aromatizzazione di androgeni di provenienza surrenalica. Per contro attività fisica, diete ricche di fibre sembrano essere fattori protettivi.

Obesità

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

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 riscontrato 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). Questi meccanismi inoltre promuovono la genesi tumorale riducendo la concentrazione di *Sex-Hormone-Binding Globulin* (SHBG) nel sangue 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 della terapia combinata. In una revisione della letteratura (13 studi caso-controllo e 3 di coorte), Mueck et al. (2010)⁽¹⁰⁾ hanno osservato un effetto protettivo sul rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che avevano utilizzato contraccettivi orali rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso, con valori di rischio (OR) compresi tra 0,1 e 0,6 e con un valore medio di riduzione del rischio di circa il 50%⁽¹⁰⁾. Allo stesso modo, gli Autori hanno osservato una riduzione del rischio, con 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 del farmaco (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 carcinoma 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 considerata 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 al., A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur. J. Cancer* 32A,1464-1476, 1996.
- 9) The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. Kim HS, Jeon YT, Kim YB. *J Gynecol Oncol*. 2008 Dec;19(4):256-60. doi: 10.3802/jgo.2008.19.4.256. Epub 2008 Dec 29.
- 10) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010 Sep 23; 17(4):R263-71.

- 11) Garg K, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1869-77.
- 12) Backes FJ, Cohn DE. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):199-214. Review

4. Istopatologia e biologia molecolare

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

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

La patogenesi molecolare di queste forme è profondamente diversa.

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

Lo stadio FIGO, il grado di differenziazione, la profondità di invasione miometriale, l'invasione degli spazi linfovaskolari (ISLV), 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 *PPP2RIA*, rare mutazioni di *PTEN* e *KRAS*, outcome sfavorevole.⁽⁶⁾

Basandosi sui dati del TransPortec Group, un Consorzio Internazionale correlato al trial Portec 3, Stelloo et al hanno investigato se questi sottogruppi molecolari possano contribuire ad una migliore classificazione del carcinoma endometrioide ad alto rischio. Nelle pazienti POLE mutate e nelle portatrici di instabilità dei microsatelliti, non sono state riscontrate metastasi a distanza, che sono state invece osservate nel 39% delle pazienti del III sottogruppo e nel 50% di quelle portatrici di mutazioni di p53. Nei primi due gruppi, inoltre, la RFS a 5 anni è risultata del 93% e del 95% rispettivamente, mentre nel III gruppo è risultata del 52% e del 42% nell'ultimo gruppo. Questi risultati suggeriscono che per le pazienti appartenenti al gruppo ad alto rischio, ma caratterizzate da mutazione di POLE o da instabilità microsatellitica, si potrebbero rivedere sia la classificazione di rischio che il relativo trattamento⁽⁷⁾.

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⁽⁸⁾.

Tipi Istologici

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

- ✓ **Adenocarcinoma endometriode:** 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 endometriode e la proporzione delle componenti influenza la diffusione della malattia e la prognosi. Per definizione, la componente di carcinoma non endometriode 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 endometriode può presentare una serie di aspetti morfologici che sono considerati espressione della potenzialità dell'epitelio mulleriano⁽⁹⁾. Tali aspetti possono essere focali o diffusi e, quando significativi, determinano una variante istologica.
- ✓ **Adenocarcinoma sieroso-papillare:** rappresenta il prototipo dell'adenocarcinoma non endometriode. 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 endometriode 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 endometriode.
- ✓ **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⁽¹⁰⁻¹²⁾.
- ✓ **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:** Tumore composto da masse solide di cellule indifferenziate, può essere associato ad adenocarcinoma endometriode o rappresentare l'unica componente documentata nel tumore. Più raro è il carcinoma indifferenziato a piccole cellule, simile a quelli di altri organi, che mostra 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⁽¹³⁾, 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. Questo carcinoma dedifferenziato è tipicamente associato alla sindrome di Lynch.

La diffusione è correlata al grado di differenziazione. Tumori G1 tendono a limitarsi all'endometrio, mentre quelli G3 presentano in una maggiore percentuale interessamento miometriale; questo consente di predire un coinvolgimento linfonodale e metastasi a distanza anche indipendentemente dalla differenziazione della neoplasia.

I principali fattori di rischio per la comparsa di metastasi a distanza sono il grado istologico, il grado di interessamento miometriale, l'invasione degli spazi linfatici e vascolari, l'interessamento cervicale, la diffusione extrauterina della neoplasia e il tipo istologico. Le sedi di più frequente localizzazione secondaria sono polmone, fegato, ossa (prevalentemente vertebre), cervello.

Tabella 1 Istotipi del carcinoma endometriale e frequenza

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

Bibliografia

- 1) Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-7.
- 2) Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87.
- 3) Llobet D, Pallares J et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62:777-85.
- 4) Chang YN, Zhang Y et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96:957-61.
- 5) Wiegand KC, Lee AF et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224:328-33.
- 6) Kandath 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) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al . Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer. Combined analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.*2016;22:4215-24.
- 8) S Kommos M K McConechy F Kommos 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
- 9) Nicolae A, Preda O et al. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* 2011; 64:97-106.
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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 biotipici mirati +/- associati a isteroscopia. .

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

La TC presenta scarsa accuratezza diagnostica 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 sia per 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)

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 lo stadio.

Tabella 2a. Adenocarcinoma endometriale -Stadiazione FIGO 2009

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

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 opzionali 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 linfadenectomia 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 endometriode 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 vialaparotomica: 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⁾.

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-invasivo robotico, è riportato un numero di complicanze significativamente minore rispetto alla via laparotomica⁽¹⁰⁾; inoltre, in pazienti obese, la chirurgia robotica sembra superiore rispetto all'approccio laparoscopico associandosi a minore perdita ematica, conversione laparotomica, tempi operatori e durata della degenza⁽¹¹⁾.

Introduzione

Negli ultimi due decenni si è assistito allo sviluppo della chirurgia mini invasiva in diverse patologie oncologiche. Non sempre il passaggio a tecniche mini invasive è supportato da studi clinici. Negli anni 2000 l'efficacia della chirurgia laparoscopia per il trattamento chirurgico dei tumori dell'endometrio è stata studiata in diversi trials clinici.

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

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentato dallo studio pubblicato da Walker nel 2012⁽⁵⁾ Il trial con un disegno di non inferiorità ha confrontato l'approccio tradizionale laparotomico e quello sperimentale laparoscopico, arruolando 2616 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio clinico I – IIA. L'obiettivo primario dello studio era la percentuale di pazienti con ripresa di malattia e l'intervallo libero da recidiva.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Un HR per la laparoscopia pari all' 1.14 (90% CI 0.92 - 1.46), lievemente inferiore al limite previsto dallo studio per la non-inferiorità rispetto all' approccio laparotomico.
- I tassi di recidiva osservati 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 sovrapponibile nei due bracci (89.8%)

Riguardo agli outcome di danno:

- La laparoscopia determinava meno eventi avversi di grado moderato severo nel post operatorio (14% v 21%, rispettivamente; P < .0001)
- Il tasso di complicanze intraoperatorie era uguale nonostante un tempo operatorio più lungo per la laparoscopia rispetto alla laparotomia (mediana, 204 vs 130 minuti, rispettivamente; P < .001). – Un tempo di ospedalizzazione > di 2 giorni era significativamente meno frequente per la laparoscopia (52% vs 94%, rispettivamente ; P < .0001).

In conclusione la laparoscopia è da prendere in considerazione nel trattamento dei carcinomi endometriali per il minor rischio di complicanze a fronte di una simile efficacia terapeutica

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
-----------------------	-------------------------	-------------------------------------

Alta	La chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomica dovrebbe essere presa in considerazione perchè offre risultati equivalenti in termini di ripresa di malattia con ridotte complicanze intra- e post-operatorie. (8)	Positiva forte
<p>Appendice</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sintassi di ricerca ('endometrial neoplasm'/exp OR endometrial neoplasm) AND (laparoscopy OR laparotomy) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [female]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 401 voci bibliografiche - 200 voci sono state scartate dal titolo - 140 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract - 49 voci sono state scartate dopo lettura del lavoro full-text, con le seguenti motivazioni: Non attinenti al quesito in oggetto 		

E' dal 1990 che il ruolo della linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 linfoadenectomia sulla sopravvivenza (percentuale di positività linfonodale pari al 13 e al 9% rispettivamente). Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo della linfoadenectomia 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 linfoadenectomia è stata valutata in un ampio studio retrospettivo pubblicato nel 2010 che ha confrontato la linfoadenectomia pelvica vs linfoadenectomia pelvica e paraortica (studio SEPAL). Dai dati emersi, le pazienti ad alto rischio hanno beneficiato di una linfoadenectomia pelvica e lomboortica in termini di sopravvivenza globale⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Siamo in attesa dei risultati di altri studi randomizzati volti a valutare il ruolo della linfoadenectomia 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⁽¹⁶⁾. In particolare, nello studio di Ballester et al., l'11% e il 15% delle pazienti rispettivamente considerate a basso e a intermedio rischio ha mostrato metastasi linfonodali⁽¹⁶⁾, queste sarebbero state misdiagnosticate in caso di mancata

linfadenectomia. 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. Sebbene possa rappresentare una valida alternativa alla linfadenectomia sistematica nella valutazione dello stato linfonodale, è ancora da ritenersi sperimentale, nonostante gli interessanti risultati preliminari riportati da alcuni gruppi⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Introduzione

Il ruolo terapeutico della linfadenectomia nel carcinoma dell'endometrio è oggetto di discussione sin dagli anni 90. Uno studio italiano è stato tra i primi a suggerire che la linfadenectomia non determina benefici in particolare nelle pazienti a basso rischio. Diversi trials sono stati condotti e il quesito resta aperto

Quesito (PICO): La linfadenectomia comporta vantaggi rispetto alla sola isteroannessetomia nelle pazienti con adenocarcinoma endometrioide in stadio I ?

Due pubblicazioni sono il riferimento per tale quesito, lo studio pubblicato da Benedetti Panici nel 2008 e lo studio ASTEC pubblicato nel 2009.

Si tratta di studi prospettici randomizzati che hanno testato 514 e 1408 pazienti rispettivamente, con carcinoma endometriale al primo stadio. Gli studi volevano dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale per le pazienti sottoposte a linfadenectomia

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

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: HR 1.35 95% CI 1.06 to 1.73 p=0.017 in favore della chirurgia senza linfadenectomia.

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

Riguardo agli outcome di danno nello studio ASTEC si è osservato:

- La lunghezza media dell'intervento era superior del 50% in pazienti trattate con linfadenectomia,
- Il rischio di complicanze a breve termine era basso in entrambi i gruppi
- Esiti a lungo termine non sono stati riportati in letteratura

In conclusione il quesito resta in parte non completamente risolto in quanto i due trials hanno incluso una popolazione in cui il rischio di presentare metastasi linfonodali era troppo basso per poter evidenziare un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza (percentuale di positività linfonodale pari al 13 e al 9% rispettivamente).

Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo della linfadenectomia nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni autori suggeriscono di considerare una stadiazione chirurgica completa nelle pazienti con rischio

intermedio-alto (stadio IA G3 e IB, FIGO 2009) per identificare quelle pazienti che richiedono un trattamento adiuvante postoperatorio

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio a basso rischio (grado 1 e 2 ed infiltrazione superficiale del miometrio < 50%) la linfadenectomia non deve essere presa in considerazione(5,6)	Negativa forte
Molto bassa	In caso di malattia ad alto rischio di metastasi la linfadenectomia può essere presa in considerazione nelle pazienti ad alto rischio per guidare la successiva terapia adiuvante.	Positiva debole

Appendice

- La sintassi di ricerca ('endometrial neoplasm'/exp OR endometrial neoplasm) AND (lymphadenectomy) AND('high risk endometrial cancer'/exp OR high risk endometrial cancer)AND (low risk endometrial cancer'/exp OR low risk endometrial cancer) ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [female]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 165 voci bibliografiche.
- 129 voci sono state scartate dal titolo
- 12 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract
- 9 voci sono state scartate dopo lettura del lavoro full-text, con le seguenti motivazioni: Non attinenti al quesito in oggetto

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 resectoscopica. 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^(20,21).

7.2 STADIO II

In questo gruppo di pazienti, l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale in presenza di coinvolgimento evidente del parametrio⁽²⁾. 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 linfadenectomia valgono le stesse considerazioni riportate in precedenza per lo stadio I⁽²⁾.

7.3 STADIO III-IV

Nelle pazienti con malattia non operabile 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⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Qualora la chirurgia non sia fattibile per l'estensione della malattia o a causa di controindicazioni mediche (5-10% delle pazienti), accanto al trattamento chemioterapico con carboplatino e paclitaxel può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico esclusivo che comprenda, possibilmente la brachiterapia endocavitaria, per il controllo locale di malattia⁽²⁶⁾.

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) 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.
- 5) 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
- 6) Janda M, Gebiski 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.
- 7) 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.
- 8) Burke WM, Gossner G, Goldman NA, et al. Robotic surgery in the obese gynecologic patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:420-30.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165-1172.
- 12) Coronado PJ1, Fasero M, Baquedano L, Martinez-Maestre MA, Casado A, Vidart JA, Herraiz MA Impact of the Lymphadenectomy in High-Risk Histologic Types of Endometrial Cancer: A Matched-Pair Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Mar 19.
- 13) Mell LK1, Carmona R, Gulaya S, Lu T, Wu J, Saenz CC, Vaida F. Cause-specific effects of radiotherapy and lymphadenectomy in stage I-II endometrial cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 6;105(21):1656-66
- 14) Kim HS1, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 May;42(5):405-12.
- 15) May K1, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1).
- 16) 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.
- 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) 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.
- 21) 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.
- 22) Takano M, Ochi H, Takei Y et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013; 109: 1760–1765.
- 23) 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.
- 24) 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
- 25) 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.
- 26) Gill BS, Kim H, Houser C et al. Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2014; 13:542-547

8. Fattori prognostici e categorie di rischio

In base alla presenza di diversi fattori prognostici⁽¹⁻⁴⁾(età, stadio della malattia, tipo di istologia, grado istologico, 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 sono stati pubblicati su *Annals of Oncology*⁽⁵⁾ i risultati della consensus conference 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 linfovaskolari.

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

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

Legenda. E: endometrioide; CC: cellule chiare; SP: sierosopapillifero .

Bibliografia

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

- 5) Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 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 più recentemente fanno riferimento alla nuova classificazione.

Basso rischio (stadio IA G1-2, E (Endometrioidi), ISLV-)

Nelle pazienti operate con un' istologia che depone per un basso rischio non è necessaria alcuna terapia adiuvante, considerando che il rischio di recidiva (< 5%) è esclusivamente vaginale nel 70% dei casi, con un controllo della malattia a 5 anni del 50-70%^(1,2). È stato inoltre dimostrato da Sorbe come la BT, gravata comunque da una 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⁾

Una 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.

Rischio intermedio (IB, G1-2, E, ISLV-) e Intermedio/alto (IA, G3, E, ISLV-/+; IA-B, G1-G2, E, ISLV +)

Sono considerate a rischio intermedio di recidiva, secondo la classificazione proposta dalla recente Consensus Conference ESMO-ESGO-ESTRO, le donne con tumore endometrioidi, in stadio I B G1-2 e con ISLV negativa. Questo gruppo di pazienti è incluso nei trial randomizzati che hanno investigato il ruolo della radioterapia nel tumore endometriale in stadio iniziale dopo l'intervento chirurgico. Tutti gli studi hanno dimostrato che la radioterapia transcutanea pelvica ha un impatto significativo sul controllo locale di malattia (riduzione del rischio dal 14 % al 4%) ma non una migliore sopravvivenza globale, con un aumento della tossicità prevalentemente intestinale⁽⁵⁻⁹⁾.

Nello studio di Aalders del 1980, in cui veniva valutata la radioterapia pelvica associata a brachiterapia vaginale vs la sola brachiterapia, veniva osservato 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 (ISLV) si è dimostrato un importante fattore prognostico: il tasso di mortalità era significativamente più alto nelle pazienti che presentavano questa caratteristica⁽⁵⁾.

Lo studio PORTEC-1 (RT pelvica vs osservazione in 714 pazienti stadio IB, G2-3, IC, G1-2), ha riportato una riduzione del rischio di recidiva pelvica dal 14% al 5%, ma ancora nessun vantaggio sulla sopravvivenza globale, a fronte di una tossicità significativa nel gruppo di pazienti irradiate. I risultati sono stati ulteriormente confermati da una nuova valutazione con follow-up a 15 anni⁽⁶⁻⁹⁾

Anche nel trial GOG 99 il cui disegno è simile al PORTEC-1, su 390 pazienti, il tasso di recidiva pelvica, era minore nel braccio di radioterapia (1,7 vs 12%), comprese le pazienti con negatività linfonodale alla chirurgia⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Entrambi gli studi hanno definito un sottogruppo di pazienti che hanno ottenuto il maggiore beneficio dall'aggiunta del trattamento radiante, considerato a rischio intermedio-alto. Per il Portec 1 sono classificate tali le pazienti con 2 su 3 fattori di rischio di recidiva loco regionale (grado G3, l'età > 60 anni e l'invasione

miometriale >50 %). In questo sottogruppo, tra le pazienti sottoposte al solo controllo, il 20% presentava a 5 anni ripresa loco regionale, mentre quelle irradiate il 5%.

Per il GOG 99 sono considerate a rischio intermedio-alto le pazienti con età > 70 anni e un solo fattore di rischio, 50-70 anni con due fattori di rischio, < 50 anni e tutti i fattori di rischio contemporaneamente.

Questi due studi sono stati fondamentali nel definire il ruolo della radioterapia per il controllo pelvico nelle pazienti in questo sottogruppo di pazienti.

Poiché la sede più frequente di recidiva nel braccio di sola osservazione è stata a livello vaginale, la brachiterapia endocavitaria, che non è gravata dalla tossicità della radioterapia pelvica, potrebbe essere sufficiente per questo setting di pazienti. Sulla base di queste osservazioni è stato disegnato lo studio PORTEC-2, in cui 427 pazienti in classe di rischio intermedio-alto (età maggiore di 60 anni in stadio IC FIGO 1988 e G1 o G2; o stadio IB FIGO 1988 e G3; o stadio II A FIGO 1988, di qualsiasi età, escluse le pazienti con neoplasia G3 con invasione del miometrio >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 (8.3% [5.1-13.4] vs 5.7% [3.3-9.9] HR 1.32, 0.63-2.74; p=0.46), sopravvivenza libera da malattia (82.7% [76.9-88.6] vs 78.1% [69.7-86.5]; HR 1.09, 0.66-1.78; p=0.74) e sopravvivenza globale (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) sono stati simili. La tossicità acuta 1-2 gastrointestinale è stata significativamente più bassa nel gruppo VBT rispetto a quello EBRT alla fine del trattamento (12.6% [27/215] vs 53.8% [112/208]).⁽¹²⁾ Questi risultati sono stati recentemente confermati, dagli autori, alla luce di un più lungo follow-up associato alla revisione patologica e alla caratterizzazione genomica⁽¹³⁾.

Una attenzione particolare deve essere prestata in caso di presenza di ISLV, ad esempio nelle neoplasie IAG3, per il rischio aumentato di diffusione metastatica⁽¹⁴⁾

In conclusione, per le pazienti con carcinoma dell'endometrio a rischio intermedio⁽¹⁵⁾ 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 a fasci esterni è consigliata solo nelle pazienti che non hanno ricevuto linfadenectomia e che hanno spazi linfovaskolari positivi. La brachiterapia è un'opzione per le pazienti in stadio IA G3 quando gli spazi linfovaskolari sono negativi, se non è stata eseguita la linfadenectomia.

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, Warlãm-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) Nout RA, Smit VT, Putter H, et al; Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 375:816-23, 2010.
- 13) Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *BJC*,119:1067-1074,2018
- 14) 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
- 15) 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.

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

L'approccio terapeutico nel setting adiuvante per questo gruppo di pazienti, è tuttora oggetto di dibattito e rimane fortemente controverso. Si tratta, infatti, di un gruppo molto eterogeneo di donne, caratterizzate da carcinoma endometriale in fase iniziale ma di grado elevato, con invasione miometriale profonda, con interessamento degli spazi vascolari, o da carcinoma endometriode in stadio avanzato o da istotipi non endometrioidi di qualsiasi stadio.

La radioterapia pelvica ha rappresentato per decenni il trattamento standard di queste pazienti, ma la necessità di controllare la malattia a distanza, oltre che loco regionale, ha portato ad esplorare terapie alternative.

Tre studi randomizzati hanno confrontato la chemioterapia adiuvante vs la radioterapia pelvica.

Nel trial GOG 122, 396 pazienti in stadio III e IV con qualsiasi tipo istologico e con malattia residua inferiore a 2 cm. sono state randomizzate tra l'irradiazione addominale totale (WAI) a 30 Gy in 20 frazioni più una sovradosa pelvica di 15 Gy in 8 frazioni, e la chemioterapia con CDDP + ADM per 8 cicli ogni 3 settimane. Un miglioramento in termini di DFS (50% vs 38%) e di OS (55% vs 42%) è stato osservato nel braccio di chemioterapia, prevedibile tra l'altro per le basse dosi di radioterapia e le caratteristiche istologiche della malattia. La tossicità è stata però maggiore nel braccio di chemioterapia. Va sottolineato che questo non può essere considerato uno studio di terapia adiuvante in senso stretto, data la possibile presenza di malattia residua macroscopica⁽¹⁾.

Gli altri 2 studi, uno in Italia, promosso dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, e uno in Giappone (JGOG) hanno confrontato la radioterapia pelvica (45 Gy) vs chemioterapia esclusiva con cisplatino, ciclofosfamide e adriamicina per 5 e 3 cicli rispettivamente, in pazienti in stadio I-III. In entrambi gli studi la chemioterapia ha mostrato un miglior controllo a distanza, mentre la radioterapia un migliore controllo locale di malattia, senza tuttavia evidenziare differenze tra i due bracci in termini di DFS e OS.⁽²⁻³⁾

L'aumento delle recidive pelviche con l'impiego della chemioterapia adiuvante esclusiva, ha indotto quindi ad esplorare l'associazione contemporanea di chemio e radioterapia in diversi studi successivi.

I dati di 383 pazienti nello studio NSGO-EC-9501/EORTC 55991 sono stati raccolti e analizzati insieme a quelli relativi al trial ILIAD III - MANGO (157 pazienti). In totale 540 pazienti sono state esaminate (534 di queste valutabili) con malattia agli stadi I-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 RFS a 5 anni era significativamente maggiore nel braccio chemio-radioterapia ($p = 0,01$), mentre per la sopravvivenza assoluta ci sarebbe soltanto un 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 endometriode, mentre non veniva confermato 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 linfadenectomia⁽⁴⁾.

Nello studio GOG 184, recentemente pubblicato, relativo ad una popolazione di 552 pazienti in stadio avanzato di malattia (III e IV), sottoposte a debulking chirurgico, l'aggiunta del Paclitaxel alla Doxorubicina e Cisplatino oltre alla radioterapia, prevista nei 2 bracci, non ha migliorato sia la RFS che la OS, risultando di contro maggiore la tossicità nel regime a 3 farmaci⁽⁵⁾.

Il Gruppo di Radioterapia Oncologica Americano (RTOG) ha pubblicato il primo studio pilota, di fase II⁽⁶⁾ con l'utilizzo della chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma endometriale dell'endometrio G2 o G3, infiltrazione miometriale >50%, coinvolgimento della cervice uterina o malattia extrauterina confinata alla pelvi (RTOG 9708). Gli autori hanno riportato l'85% di OS e l'81% di DFS a 4 anni, dimostrando la fattibilità della strategia terapeutica e ponendo le basi per il successivo trial del PORTEC3.

Lo studio americano GOG 249 ha proposto il confronto tra radioterapia pelvica vs brachiterapia seguita da 3 cicli di chemioterapia con Carboplatino- randomizzando 601 pazienti con carcinoma dell'endometrio stadio FIGO I-II ad alto rischio (carcinomi endometrioidi dell'endometrio di qualsiasi età con 3 fattori di rischio tra ISLV, infiltrazione del terzo esterno del miometrio, G2-G3, pazienti con età >50 anni e due dei 3 fattori di rischio, pazienti con età >70 anni e 1 fattore di rischio; carcinoma endometriale stadio II, carcinoma sieroso-papillifero e a cellule chiare stadio I-II). Il 90% delle pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia pelvica. Lo studio non ha dimostrato la superiorità del braccio sperimentale (brachiterapia+chemioterapia) verso il braccio controllo (RT esterna) né in termini di sopravvivenza libera da progressione né in termini di sopravvivenza globale ad un FU mediano di 53 mesi, per cui la radioterapia pelvica esclusiva, in questo setting di pazienti può essere considerata un trattamento appropriato, efficace e ben tollerato,⁽⁷⁾ rispetto a soli 3 cicli di chemioterapia associati a brachiterapia. Lo studio non risponde però al quesito sull'utilizzo combinato di radioterapia esterna + chemioterapia rispetto alla radioterapia esterna esclusiva. Una metanalisi pubblicata⁽⁸⁾ 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 OS (HR 0.74, riduzione assoluta del rischio di morte 4%), un aumento significativo della DFS (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 sotto potenziata, 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).

Nei tumori a rischio elevato, non endometrioidi, considerando la più frequente insorgenza di metastasi a distanza, la chemioterapia può essere presa in considerazione 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 736 pazienti con tumore dell'endometrio ottimamente citoreducibile in stadio III-IV a ricevere un trattamento con chemioradioterapia adiuvante seguita da 4 cicli di chemioterapia vs 6 cicli di chemioterapia con Carboplatino e Paclitaxel. Ad un follow-up mediano di 47 mesi, il trattamento combinato ha mostrato una riduzione dell'incidenza delle recidive vaginali (2% vs. 7%; hazard ratio, 0.36; 95% CI, 0.16-0.82), così come quelle pelviche e para-aortiche (11% vs. 20%; hazard ratio, 0.43; 95% CI, 0.28 to 0.66), ma un maggior numero di riprese a distanza (27% vs. 21%; hazard ratio, 1.36; 95% CI, 1.00 to 1.86), rispetto alla sola chemioterapia. Nel complesso, se le stime di OS a 5 anni sono sovrapponibili, il trattamento di chemioradioterapia non sembra migliorare la sopravvivenza libera da recidiva (RFS:59% vs 58%) rispetto alla sola chemioterapia⁽⁹⁾.

Nello studio PORTEC 3⁽¹⁰⁾, le pazienti con carcinoma dell'endometrio, (secondo FIGO 2009) stadio I, endometriale, G3 con infiltrazione miometriale profonda o con invasione degli spazi linfovaskolari (o entrambe), stadio II o III endometriale, 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 chemioradioterapia concomitante con cisplatino seguita da 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino-Paclitaxel. Dai dati di tossicità e qualità di vita è emerso come la chemioradioterapia concomitante causi un

transitorio incremento degli eventi avversi, con deterioramento della qualità di vita durante e dopo il trattamento; tuttavia sia dopo 2 che dopo 5 anni dal trattamento non si riscontravano più differenze né in termini di qualità della vita né di eventi avversi severi ($G \geq 3$). Nell'analisi finale pubblicata nel 2018⁽¹⁰⁾ il braccio sperimentale ha mostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva rispetto alla sola radioterapia (la RFS a 5 anni è del 75.5% vs il 68.6% rispettivamente), un trend di vantaggio in termini di sopravvivenza globale non significativo. Nel 2019 è stata pubblicata su Lancet Oncology una analisi post hoc aggiornata che con dati più a lungo termine ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in Sopravvivenza globale per il braccio con chemioradioterapia. Infatti ad un follow up mediano di 72.6 mesi la sopravvivenza a 5 anni era di 81.4% (95% CI 77.2–85.8) per la chemioradioterapia e del 76.1% (71.6–80.9) con la sola radioterapia (adjusted hazard ratio [HR] 0.70 [95% CI 0.51–0.97], $p=0.034$)⁽¹¹⁾ In entrambe le analisi il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia, è più marcato negli stadi III che hanno un rischio maggiore di recidiva.

Entrambi i trials suggeriscono che la chemioterapia possa svolgere un ruolo nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio, soprattutto negli stadi III.

Poiché lo studio PORTEC nel suo insieme ha confermato un vantaggio significativo nella progressione libera da recidiva e della overall survival nella analisi post hoc, il panel ha deciso di non modificare l'indicazione all'uso della chemioterapia che resta una opzione da proporre e discutere con le pazienti per gli stadi iniziali ad alto rischio e per gli stadi III-IV insieme alla radioterapia

Introduzione.

Per decenni la radioterapia pelvica ha rappresentato il trattamento standard per le pazienti affette da carcinoma dell'endometrio a rischio elevato di recidiva sia locale che a distanza (stadio FIGO IB,G3,E, ISLV -/+; II , III, istotipi speciali). Nel tentativo di ridurre il rischio di diffusione metastatica della malattia, è stato ipotizzato l'impiego alternativo della chemioterapia, ma studi randomizzati in cui sono stati confrontati i due trattamenti non hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia o globale: mentre con la radioterapia postoperatoria è stato osservato un miglior controllo locale, con la chemioterapia adiuvante è stato riportato un miglior controllo a distanza. È stata quindi esplorata la combinazione dei due trattamenti, ma ad oggi, la terapia adiuvante postoperatoria, in questo gruppo di pazienti, è tuttora controversa.

Quesito (PICO): Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva è raccomandabile integrare la radioterapia adiuvante con la chemioterapia rispetto alla sola radioterapia?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio pubblicato da Boer SM, et al, nel 2018⁽¹⁰⁾ e dall'aggiornamento dello stesso gruppo pubblicato nel 2019⁽¹¹⁾. Si tratta di uno studio di fase 3, open-label, randomizzato, condotto su 660 pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio avente come obiettivo la valutazione del beneficio dell'aggiunta della chemioterapia al trattamento radiante postoperatorio. Erano eleggibili per lo studio le pazienti con stadio FIGO 2009: IA, endometrioidale, G3, ISLV +, IB G3, II-III (A,B o C), con istologia sierosa o a cellule chiare (I,II o III). Le pazienti erano randomizzate a ricevere radioterapia pelvica con o senza chemioterapia concomitante e adiuvante (2 cicli di Cisplatino I e IV settimana di RT, seguiti da 4 cicli di Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 1,21) .Endpoint primari: OS e FFS. Endpoint di interesse: recidive vaginali, pelviche e a distanza; eventi avversi; qualità di vita.

Nella pubblicazione del 2018⁽¹⁰⁾, con l'analisi finale come da piano statistico dello studio, riguardo agli outcome di beneficio veniva riportato:

- buona sopravvivenza globale in entrambi i bracci (79% a 5 anni) con aumento non significativo del 5% nel braccio sperimentale (82% vs 77%);
- un aumento significativo in termini di FFS del 7% nel braccio di chemio- radioterapia (CTRT) (76% vs 69% HR0.71), $p=0.022$;
- il miglioramento in termini di FFS è risultato più marcato, 11% , tra le pazienti trattate con CTRT in Stadio IIIC (69% vs 58%, HR0.66, $p=0.014$).

Riguardo agli outcome di danno:

- il miglioramento in termini di FFS è risultato solo del 4% negli stadi I e II per le pazienti nel braccio sperimentale;
- la tossicità acuta, prevalentemente ematologica, è stata più marcata nelle pazienti trattate con CTRT: $\geq G2$, 93% vs 43%; $\geq G3$, 60% vs 12%, sec. CTC-AE v.3.0;
- tra gli eventi avversi, la neuropatia periferica sensoriale $\geq G2$ era ancora presente a 5 anni nel 9% delle donne nel braccio CTRT, vs 0% delle donne nel braccio RT;
- la diversa tossicità acuta nei due gruppi di pazienti si è riflessa in un peggioramento della qualità di vita, registrata prevalentemente nel corso del trattamento e nei 6 mesi successivi, anche se a 3 e 5 anni non sono state osservate significative differenze.

Nella pubblicazione del 2019 ⁽¹¹⁾, con più lungo follow up, riguardo agli outcome di beneficio veniva riportato:

- 81.4% (95% CI 77.2–85.8) per la chemio-radioterapia e del 76.1% (71.6–80.9) con la sola radioterapia (adjusted hazard ratio [HR] 0.70 [95% CI 0.51–0.97], $p=0.034$);
- Conferma dell' aumento significativo in termini di FFS del 7% nel braccio di chemio- radioterapia (CTR) (76% vs 69% HR0.71), $p=0.016$;
- il miglioramento in termini di FFS e OS è risultato più marcato negli stadi III; OS 78.5% (95% CI 72.2–85.4) con chemioradioterapia versus 68.5% (61.2–76.7) con sola radioterapia (HR 0.63 [95% CI 0.41–0.99]; $p=0.043$), FFS a 5 anni 70.9% (95% CI 62.9–77.4) con chemioradioterapia versus 58.4% (49.8–66.0) con radioterapia da sola (HR 0.61 [95% CI 0.42–0.89]; $p=0.011$)

Riguardo agli outcome di danno:

- a 5 anni non sono state osservate significative differenze in termini di tossicità G3-G4.

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che, sebbene sia stato osservato un significativo miglioramento in termini di OS solo nella analisi post hoc con miglioramento della in entrambe le analisi Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che, sebbene sia stato osservato un significativo miglioramento in termini di OS solo nella analisi post hoc con miglioramento della FFS (Sopravvivenza libera da recidiva) in entrambe le analisi per le pazienti trattate con chemioradioterapia, nonostante l' aumento della tossicità e del peggioramento della qualità di vita a breve termine nel gruppo CTRT, il trattamento combinato di chemioradioterapia debba essere essere proposto e discusso per le pazienti con alto rischio di recidiva, in particolare al III stadio di malattia

per le pazienti trattate con chemio radioterapia, nonostante l' aumento della tossicità e del peggioramento della qualità di vita a breve termine nel gruppo CTRT, il trattamento combinato di chemio-radioterapia debba essere essere proposto e discusso per le pazienti con alto rischio di recidiva, in particolare al III stadio di malattia

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chemioradioterapia pelvica adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometrioide dell'endometrio, in stadio I-II ad alto rischio, può essere presa in considerazione nelle pazienti con III stadio, dopo adeguato colloquio informativo	Positivadebole

Appendice

- La sintassi di ricerca ('endometrial neoplasm'/exp OR endometrial neoplasm) AND ('high risk endometrial cancer'/exp OR high risk endometrial cancer) AND ('adjuvant radiotherapy'/exp OR adjuvant radiotherapy) AND ('adjuvant chemotherapy'/exp OR adjuvant chemotherapy) AND ('adjuvant chemo-radiotherapy'/exp OR adjuvant chemoradiotherapy) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [female]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 30 voci bibliografiche
- 2 voci sono state scartate dal titolo
- 13 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract
- 4 voci sono state scartate dopo lettura del lavoro full-text, con le seguenti motivazioni: Non attinenti al quesito in oggetto

Bibliografia

- 1) 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.
- 2) Maggi R, Lissoni A, Spina A, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A and Fossati R Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer*; 95, 266–271, 2006.
- 3) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.*;108:226-33, 2008.
- 4) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422-2431.
- 5) Spirtos NM, Enserro D, Homesley HD, et al. The addition of paclitaxel to doxorubicin and cisplatin and volume-directed radiation does not improve overall survival (OS) or long-term recurrence-free survival (RFS) in advanced endometrial cancer (EC): A randomized phase III NRG/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.240>
- 6) Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer.
- 7) Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 17;JCO1801575.
- 8) Bryant JN, Miles T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *The Cochrane Collaboration*; 1-25, 2012
- 9) Matei D, Filiaci V, Randall ME et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2317-2326.
- 10) De Boer S M, Powell M E, Mileskin LR, et al 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.
- 11) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, D'Amico R, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Gribaudo S, Provencher D, Hanzen C, Kruitwagen RF, Smit VTHBM, Singh N, Do V, Lissoni A, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3) patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul 22. pii: S1470-2045(19)30395-X. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X. [Epub ahead of print]

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⁾. Nel trial Portec 1, le pazienti con recidiva vaginale dopo chirurgia esclusiva, venivano trattate con intento radicale, prevalentemente con radioterapia a fasci esterni e/o brachiterapia, riportando un tasso di remissione completa nell'89% dei casi, persistente a 44 mesi nel 77% delle pazienti⁽²⁾.

Le moderne tecniche di Radioterapia consentono oggi di eseguire un ritrattamento in casi selezionati di pazienti già irradiate, anche se l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. Non è ad oggi chiaro se l'aggiunta della chemioterapia alla Radioterapia possa risultare più efficace del solo trattamento radiante nelle pazienti con recidiva vaginale/pelvica. A tale scopo è in corso lo Studio randomizzato di Fase II GOG0238 (NCT00492778) che confronta la sola radioterapia vs radioterapia associata a cisplatino concomitante settimanale.

Particolarmente efficace può essere l'impiego della radioterapia nella palliazione di sintomi quali il sanguinamento vaginale, il dolore da metastasi ossee o linfonodali.

Nella maggior parte dei casi tuttavia, una chemioterapia o ormonoterapia sistemica, con intento palliativo rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili.

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

Dopo la pubblicazione di diversi studi di fase II che hanno riportato tassi di risposta interessanti (40-90%) per la combinazione Carboplatino-Paclitaxel nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico, il GOG ha condotto un trial randomizzato (GOG 209) che ha confrontato la combinazione TAP verso la doppietta Carboplatino-Paclitaxel i cui risultati definitivi presentati al congresso della Società Internazionale di Ginecologia Oncologica del 2012 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 può 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 scarsità di dati sugli eventi avversi e all'assenza completa di dati di qualità 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 anastrozolo, associato ad un significativo miglioramento della qualità della vita⁽¹³⁾.

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 doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-08.
4. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1173-8.
5. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2159–66.
6. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/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 Group 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. Mileskin 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

Nei carcinomi dell'endometrio la sopravvivenza a 5 anni è del 57-66% (Stadio III) e del 20-26% (Stadio IV) e, sebbene manchino dati omogenei, la maggior parte delle pazienti non sopravvive oltre i 12 mesi alla recidiva di malattia. Attualmente il beneficio di chemioterapia standard ed ormonoterapia è modesto e di breve durata, pertanto la cura della malattia metastatica rappresenta un unmet clinical need per la comunità scientifica.

Sulla base della caratterizzazione biologica nei 4 sottotipi molecolari identificati dal The Cancer Genome Atlas (TCGA), numerosi farmaci a bersaglio molecolare sono stati testati in trials clinici, senza però identificare un sostanziale beneficio clinico e l'utilità di impiego nella pratica clinica.

Uno dei pathway biomolecolari più studiati nel carcinoma dell'endometrio è quello che coinvolge l'asse PTEN-PI3K-AKT-mTOR, in cui la mutazione del gene oncosoppressore PTEN, presente nel 40-60% dei carcinomi, crea una attivazione costitutiva del pathway che si traduce in una incontrollata proliferazione cellulare. Diversi inibitori di mTOR sono stati testati in studi di fase 2 nelle pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio con risultati scoraggianti; 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⁾, con maggior risposta nel sottogruppo delle chemo-naive (27%). Ridaforolimus ha fatto registrare un tasso di risposte del 7.4% e 26% di stabilizzazioni di malattia in una popolazione di 27 recidive di carcinoma dell'endometrio. 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 ormonale o chemioterapia⁽³⁾.

La neo angiogenesi contribuisce alla progressione tumorale. Nello studio MITO END-2⁽⁴⁾ che ha incluso 108 pazienti con carcinoma endometriale avanzato o recidivante che avevano ricevuto fino ad 1 linea di trattamento precedente, il bevacizumab è stato somministrato in associazione a 6-8 cicli di carboplatino taxolo e poi continuato in mantenimento. Nonostante i dati preliminari sembrino incoraggianti, siamo in attesa dell'analisi conclusiva eseguita al raggiungimento della maturità dei dati.

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^(5,6), tuttavia gli studi conclusi non hanno ancora fornito dati clinici utili.

Recentemente il TCGA ha permesso di formulare una caratterizzazione genomica integrata del carcinoma endometriale⁽⁷⁾ (vedi capitolo 4) che ha dato nuovo impulso alla ricerca di paradigmi terapeutici. I tumori dell'endometrio caratterizzati nei sottotipi POLE-mutated o mismatch repair deficient tumors (MSI-H) presentano infatti un alto tasso mutazionale e sono potenzialmente bersaglio di target therapy. In particolare questi due sottotipi presentano incremento del numero dei *tumor-infiltrating lymphocytes* TILs e dell'espressione di PD1 e del suo ligando PD-L1, suggerendo un forte razionale all'impiego dell'immunoterapia.⁽⁸⁾

Nello studio Keynote -028, 24 pazienti con carcinoma dell'endometrio chemio-refrattario e PD-L1+ hanno ricevuto pembrolizumab, ottenendo una risposta globale del 26%⁽⁹⁾. Gli studi Keynote -028/016/158 hanno incluso pazienti con MSI (instabilità dei microsatelliti) o difetti del MMR (mismatch repair). Nella coorte di 14 pazienti con carcinoma dell'endometrio è stata osservata una risposta oggettiva del 46%. Sulla base di questi dati preliminari, nelle pazienti affette da tumore dell'endometrio recidivo, sono stati disegnati trials clinici di fase I e fase II con Pembrolizumab (anti PD-1) in sequenza/associazione con chemioterapia standard (vedi www.ClinicalTrial.gov: NCT02630823;NCT02549209) di cui si attendono i dati preliminari. Attualmente sono in corso numerosi studi di fase II-III che valutano l'efficacia dell'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia con carboplatino-taxolo o l'efficacia della sola immunoterapia nella recidiva di malattia. Tra questi menzioniamo lo studio MITO END3, fase II, multicentrico, randomizzato, 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, e lo studio AtTend (MaNGO), di fase III randomizzato che ha l'obiettivo di valutare un prolungamento di sopravvivenza in pazienti con carcinoma dell'endometrio metastatico o recidivante, trattate con la combinazione carboplatino-paclitaxel +/- atezolizumab. La combinazione di Lenvatinib e pembrolizumab è un'altra combinazione in valutazione sia in prima che seconda linea di trattamento in studi di fase 3. Questa combinazione ha recentemente ricevuto la breakthrough designation da FDA per il trattamento di seconda linea.

In studi preclinici su cellule BRCA wt e mut, l'impiego di anticorpi inibitori dei checkpoint immunitari si è dimostrato sinergico con l'azione dei PARP-i⁽¹⁰⁾. Inoltre vi sono forti indicazioni che le neoplasie che presentano un difetto genetico a carico dei meccanismi di riparazione della doppia elica, quali quelli BRCAm, sono più immunogenici e sensibili ai farmaci inibitori del check-point⁽¹¹⁾. Pertanto, nel sottogruppo di tumori dell'endometrio tipo POLE ultramutated e MSI, sembra molto promettente l'impiego combinato di PARP-i ed inibitori di check-points immunologici. Vi sono attualmente in corso trial di fase I-II che hanno come primary end-point la valutazione dell'efficacia clinica di questa associazione in tumori dell'endometrio BRCAmut o BRCA wt recidivanti. Tra questi menzioniamo il DOME Trial- fase II, del Dutch Gynecologic Oncology Group, che arruola pazienti con neoplasia dell'endometrio recidivante, refrattaria o metastatica alla combinazione di olaparib + durvalumab (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03951415)

Una diversa strategia è in corso di valutazione clinica con l'impiego di KPT-330 (Selinexor) un inibitore selettivo di Exportina 1, la quale è il principale esportatore endo-nucleare di proteine regolatorie della crescita e geni onco-soppressori, tra cui p53, p73, p21, p27, NPM1, FOXO e I- κ B. Il meccanismo di azione del farmaco dovrebbe tradursi in una amplificazione dei processi apoptotici prevalentemente nelle cellule tumorali, con significativo risparmio del tessuto sano. Nello studio SIGN (NCT02025985) 23 pazienti con carcinomarecidivato dell'endometrio senza ulteriori opzioni terapeutiche dopo almeno 1 linea di chemioterapia sono state trattate con Selinexor alla dose di 50mg/mq due volte alla settimana. Le pazienti avevano ricevuto una media di 2 precedenti linee di chemioterapia (range 1-5). Nove delle venti pazienti valutabili (45%) hanno ottenuto un controllo di malattia di almeno 12 settimane, con il 25% di esse trattate per più di 20 settimane. Il trial SIENDO (ENGOT, fase III, randomizzato in doppio cieco con placebo), in corso di attivazione, valuterà l'impiego di Selinexor come mantenimento orale dopo chemioterapia standard per pazienti in IV stadio o con recidiva di ca.endometriale.

Infine, alla luce del rapporto esistente tra iperinsulinismo e sviluppo della neoplasia endometriale, e visti dati sperimentali che attribuiscono alla metformina un potenziamento dell'attività citotossica dei chemioterapici⁽¹²⁾, il GOG ha disegnato un trial di fase II-III (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02065687) che impiega metformina cloridrato nel trattamento di tumori endometriali localmente avanzati o recidivanti. Il trial, che si conclude nel settembre 2019 e randomizza 540 pazienti a carboplatino /taxolo/metformina vs carboplatino/taxolo/placebo potrà chiarire se esiste un ruolo terapeutico della metformina nel trattamento del carcinoma endometriale.

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) 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.
- 5) 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.
- 6) Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor
- 7) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67-73.
- 8) Murali R, Grisham RN, Soslowa RA. The role of pathology in target therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2018; 148:213-221
- 9) Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D et al. Pembrolizumab in advanced endometrial cancer: preliminary results from the phase Ib KEYNOTE028 study. *J Clin Oncol* 2016; 34, no.15 suppl 5581
- 10) Higuchi T, Flies DB, Marjon NA et al. CTLA-4 blockade synergizes therapeutically with PARP inhibition in BRCA-deficient ovarian cancer. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1257-68
- 11) Mc Alpine JN, Potter H, Kobel M et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. *Mol Pathol* 2012; 740-50
- 12) Lee TY, Martinez-Outschoorn UE, Schilder RJ et al. Metformin as a therapeutic target in endometrial cancers. *Front Oncol* 2018; vol 8 / 341

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'endometrio⁸, in cui vi era una mediana di sopravvivenza di 35 mesi nelle pazienti asintomatiche al momento del riscontro della recidiva, rispetto ai 13 mesi delle pazienti che presentavano una recidiva sintomatica ($p=0,0001$). Tuttavia non esistono in letteratura studi clinici prospettici randomizzati volti a valutare il beneficio della anticipazione diagnostica e del trattamento precoce alla ripresa di malattia nel carcinoma dell'endometrio. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di 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⁾.

Poiché 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 (NCT 00916708), 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 può produrre una tossicità tardiva.

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

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

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

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

Bibliografia

- 1) Owen P, Ian D. Duncan. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* July 1996, Vol. 103, pp. 710-713.
- 2) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000 May-Jun;20(3B):1977-84.
- 3) Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994 Nov;55(2):229-33.
- 4) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ.* 1997 Oct 1;157(7):879-86.
- 5) Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:124-9.
- 6) Sartori E, Lafare B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 458-65
- 7) Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95:692-6
- 8) Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto L, Lissoni AA, Fuso L, Zola P, Sartori E. Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jul;22(6):1013-9
- 9) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of evidence (March 2009). Available at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- 10) Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5
- 11) Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) S241-S247
- 12) Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Cost-effectiveness 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 cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:931-7.
- 14) Berchuck A, Anspacher 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.

SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICIE

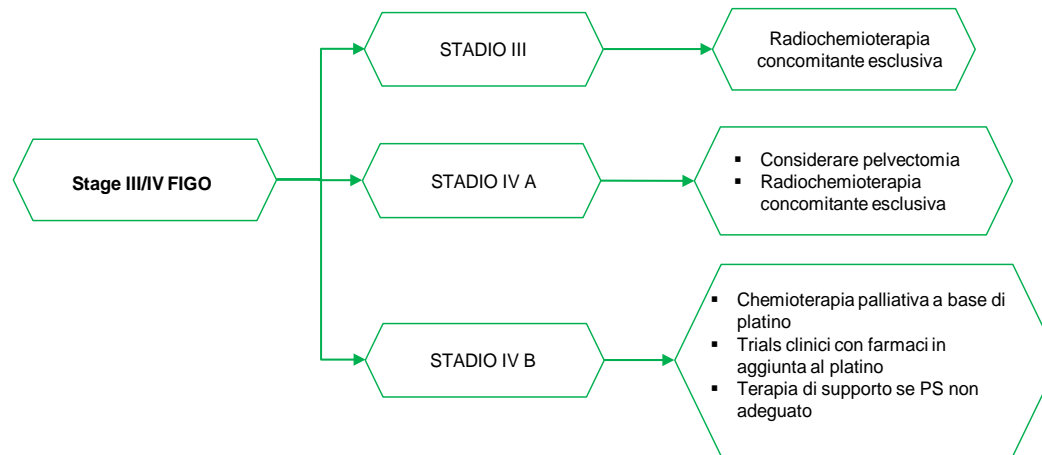
Figure



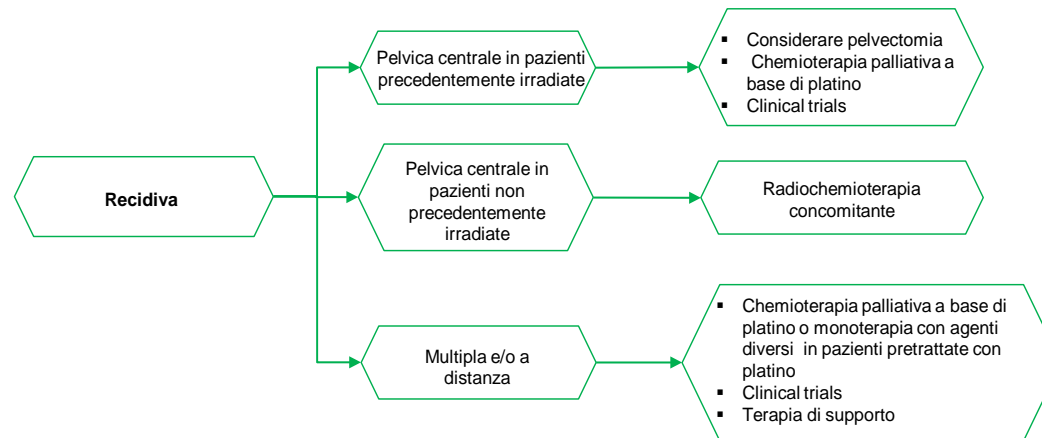
* In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

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

TRATTAMENTO: STADIO III-IV



TRATTAMENTO RECIDIVA



13. 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.

14. Dati Epidemiologici

14.1 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 disuguaglianza sociale con 2/3 dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo dove lo screening di popolazione non ha preso piede. In Italia si registrano circa 1 caso ogni 170 donne. Il numero delle nuove diagnosi in Italia è sceso a 2400 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 68%.

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⁾.

14.2 Età

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

14.3 Razza

Le donne di colore hanno una maggiore incidenza di carcinoma invasivo rispetto alle donne bianche e questo è prevalentemente dovuto alla assenza dei programmi di screening disponibili per i paesi industrializzati sin dagli anni 80 e successivamente all'assenza dei programmi di vaccinazione di massa con il vaccino diretto contro il papilloma virus. In alcuni stati dell'Africa e dell'America Latina la malattia incide ancora per più

di 40 casi ogni 100000 abitanti rispetto all'Europa occidentale e agli Stati Uniti dove l'incidenza media è 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 2018
- 3) Torre LA, Bray F, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.

15. Fattori di rischio ed eziologia

15.1 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, 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 è 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.

15.2 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 capsido 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 capsidi che.

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 un ruolo predominante nello sviluppo dei 2 istotipi più 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 è 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 è 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.

16. Biologia molecolare

Il genoma dell'HPV 16 e 18 è costituito da sei geni (E1,E2,E6-7) responsabili della replicazione del virus, e da due regioni L1-L2 codificanti le proteine del capsido virale. Quando il DNA virale si integra in quello della cellula ospite, si verifica la perdita di inibizione mediata dalla proteina E2 nei confronti delle proteine E6 ed E7 che inattivando Rb e p53 determinano la formazione del fenotipo trasformato. Dalla discrepanza numerica tra l'incidenza dell'infezione da HPV e l'incidenza del carcinoma della cervice uterina appare evidente che esistono una serie di cofattori necessari per trasformare l'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.

17. Screening

Il principale test di screening per il carcinoma della cervice è oggi considerato l'HPV test. Nella maggior parte delle Regioni italiane l'HPV test ha sostituito il PAP test come test di screening. L'esame HPV test dovrà essere effettuato non prima dei 30 anni ed essere ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni. Nei casi positivi al HPV test va effettuato un PAP test e, se anch'esso sarà confermato positivo, la donna dovrà sottoporsi a colposcopia. Per il PAP test tradizionale il prelievo 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).

Dai 25 a 30-35 anni l'esame di riferimento rimarrà il Pap test da eseguirsi ogni tre anni.

17.1 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 HPV come test primario di screening 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 dovrà basare sulla ricerca dell'infezione dell'HPV ad alto rischio.

17.2 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 è 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 è 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.

Dal 2017 è disponibile 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 è 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 sierconvertiti 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.

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 Province 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.

18. 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 può essere necessaria una conizzazione se la biopsia risulta inadeguata per definire l'invasività 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%): endometrioido, 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 pelvica 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 oncologo per 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.
- *18 FDG PET-TC*, in sostituzione della TC total body con mdc. Rispetto alla TAC, questo esame migliora la definizione delle lesioni dubbie, del coinvolgimento linfonodale, e delle metastasi a distanza⁽⁶⁾. Tuttavia la non completa accessibilità sul territorio, 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.

19. 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), aggiornate l'una nel 2018 e l'altra nel 2010⁽¹⁻³⁾.

Stadiazione FIGO (2018)

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

I seguenti fattori prognostici non sono inclusi nella stadiazione: tipo istologico, grading, virus oncogeni, modalità di infiltrazione, diffusione negli spazi linfovascolari

- *Stadio I*: il carcinoma è strettamente confinato alla cervice
 - IA*: carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm
 - IA1*: invasione stromale <3 mm in profondità
 - IA2*: invasione stromale ≥3mm ma <5mm di profondità
 - IB*: carcinoma invasivo con invasione stromale ≥5mm in profondità (maggiore dello stadio IA), lesione limitata alla cervice uterina
 - IB1*: carcinoma invasivo con invasione stromale ≥5mm in profondità, e <2cm diametro massimo
 - IB2*: carcinoma invasivo ≥2cm e <4cm diametro massimo
 - IB3*: carcinoma invasivo ≥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*: coinvolgimento dei 2/3 superiori della vagina senza invasione dei parametri
 - IIA1*: carcinoma invasivo <4cm di dimensione maggiore
 - IIA2*: carcinoma invasivo ≥4cm di dimensione maggiore
 - IIB*: con invasione dei parametri senza giungere alla parete pelvica
- *Stadio III*: il carcinoma si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o aortici
 - IIIA*: il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
 - IIIB*: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante (in assenza di altra causa nota)
 - IIIC*: interessamento dei linfonodi pelvici e/o aortici (r: radiologicamente; p: patologicamente accertato)
 - IIIC1*: interessamento dei soli linfonodi pelvici
 - IIIC2*: interessamento dei linfonodi aortici
- *Stadio IV*: il carcinoma 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 pelvici adiacenti
IVB: metastasi degli organi a distanza

Stadiazione AJCC

La stadiazione AJCC non è qui riportata in quanto generalmente non utilizzata nel cervicocarcinoma.

Bibliografia

- 1) N.Bhatla, D.Aoki, D.N.Sharma, R. Sankaranarayanan. Cancer of the Cervix Uteri-FIGO Cancer report 2018. Int J Gynecol Obstet 2018; 143(suppl.2):22-36.
- 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.

20. Fattori prognostici e categorie di rischio

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

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

L' incidenza di metastasi linfonodali aumenta con l'aumentare dello stadio di malattia ed è considerato uno dei fattori con maggior impatto prognostico. Secondo i dati della letteratura, l'interessamento dei linfonodi pelvici riportato è compreso tra 12%-22%, 10% -27% e 34-43% negli stadi IB, IIA e IIB rispettivamente^(2, 3). La presenza di ISLV (infiltrazione neoplastica degli spazi linfovaskolari) è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia⁽²⁾.

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

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

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

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

Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici.

Classe di rischio	Dimensione del Tumore	ISLV	Invasione stromale
Rischio basso	< 2 cm	Negativa	1/3
Rischio intermedio	≥ 2 cm < 2cm	Negativa Positiva	Qualsiasi Qualsiasi
Rischio alto	≥ 2 cm	Positiva	Qualsiasi

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.

21. Trattamento in base allo stadio

21.1 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 CO₂, ago a radiofrequenza⁽²⁻⁵⁾.

In ogni caso, nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo)⁽⁴⁾ 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/ablato⁽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).

21.2 Tumori invasivi precoci

Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice e corrisponde al carcinoma cosiddetto "microinvasivo" (IA1-IA2) e a quello clinicamente visibile ≤ 4 cm (IB1) ed il IIA1.

Chirurgia

Le attuali linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia 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 cervicocarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi^(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-Rutledge, sostituisce il termine "parametrio" con "paracervice", rielabora una serie di landmark anatomici e classifica le sempre più diffuse tecniche "nerve-sparing" di preservazione delle principali vie nervose viscerali⁽¹⁹⁾. Questi, nel dettaglio, i tipi di isterectomia radicale secondo l'ultima rivisitazione del 2017⁽²⁰⁾.

Isterectomia radicale	Parametrio Laterale	Parametrio anteriore	Parametrio posteriore
Tipo A	A meta strada tra la cervice e l'uretere (mediale all'uretere - uretere identificato ma non mobilizzato)	Escissione minimale	Escissione minimale
Tipo B1	A livello dell'uretere (a livello del letto ureterale - uretere mobilizzato dalla cervice e dal parametrio laterale)	Escissione parziale legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega peritoneale uterosacrale

Tipo B2	Identica al tipo B1 più linfadenectomia paracervicale senza resezione delle strutture vascolo-nervose	Escissione parziale del legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega peritoneale uterosacrale
Tipo C1	A livello dei vasi iliaci trasversalmente, la parte caudale è preservata	Escissione del legamento vescico-uterino (craniale all'uretere) a livello della vescica. Parte prossimale del legamento vescico-vaginale (i nervi vescicali vengono dissecati e risparmiati)	A livello del retto (il nervo ipogastrico viene dissecato e risparmiato)
Tipo C2	A livello del versante mediale dei vasi iliaci completamente (incluso la parte caudale)	A livello della vescica (i nervi vescicali vengono sacrificati)	A livello del sacro (il nervo ipogastrico viene sacrificato)
Tipo D	A livello della parete pelvica, includendo la resezione dei vasi iliaci interni e/o componenti della parete pelvica	A livello della vescica. Non applicabile se parte di eviscerazione	A livello del sacro Non applicabile se parte di eviscerazione

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).

Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici: tipo(i) di isterectomia radicale suggeriti

Classe di rischio	Dimensione del tumore	ISLV	Invasione stromale	Tipo di isterectomia radicale
Rischio basso	< 2 cm	Negativa	1/3	B1 (A)
Rischio intermedio	≥ 2 cm < 2cm	Negativa Positiva	Qualsiasi	B2 (C1)
Rischio alto	≥ 2 cm	Positiva	Qualsiasi	C1 (C2)

Cibula D, Potter R, Chiva L, et al.. The ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management for patients with cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2018; 28(4):641-655

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 linfadenectomia pelvica (laparoscopica).

Nuove prospettive chirurgiche sono rappresentate dalla tecnica del linfonodo sentinella, una recente meta-analisi riporta una detection rate del 95% ed una sensibilità del 100% nei carcinoma della cervice uterina stadio IA2+IB diametro inferiore a 2 cm. Per quanto riguarda l'introduzione della chirurgia mini-invasiva nel trattamento del carcinoma precoce della cervice uterina, due ampi e recenti studi condotti dall'MD Anderson Cancer Center (uno prospettico randomizzato multicentrico, l'altro retrospettivo di coorte / SEER), hanno mostrato una sopravvivenza sia globale che libera da malattia significativamente inferiore per le pazienti trattate con chirurgia radicale mini-invasiva (laparoscopica o robotica) rispetto alla chirurgia tradizionale⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾, evidenze che raccomandano una rivalutazione dell'approccio chirurgico e, in ogni caso, un adeguato counselling (vedi anche quesito PICO a seguire).

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 linfovaskolari, 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.

Introduzione

Negli ultimi decenni si è assistito allo sviluppo della chirurgia mini-invasiva in diverse patologie oncologiche, tuttavia, non sempre il passaggio a tecniche endoscopiche è stato supportato da solidi studi clinici di sopravvivenza. Per quanto riguarda la chirurgia mini-invasiva nel trattamento del carcinoma della cervice uterina, con particolare riferimento all'outcome oncologico, nella seconda metà del 2018 è stato pubblicato il più ampio studio prospettico randomizzato.

Quesito (PICO): Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce, l'approccio laparoscopico / robotico offre risultati equivalenti rispetto all'approccio laparotomico in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentato dallo studio prospettico randomizzato multicentrico condotto dall'MD Anderson Cancer Center tra il 2008 e il 2017 e precocemente terminato per raccomandazione del Data & Safety Monitoring Committee. Il trial, con disegno di non inferiorità, ha confrontato l'isterectomia radicale con approccio laparoscopico / robotico (n=319) con l'approccio laparotomico (n=312), arruolando 631 pazienti affette da carcinoma della cervice uterina stadio FIGO 2009 IA1 LVSI - IA2 - IB1⁽⁴⁴⁾.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- La sopravvivenza libera da malattia a 4.5 anni è stata 86.0% per la chirurgia mini-invasiva e 96.5% per la chirurgia laparotomica (95% CI, -16.4/-4.7).
- La sopravvivenza libera da malattia a 3 anni è stata 91.2% per la chirurgia mini-invasiva e 97.1% per la chirurgia laparotomica (HR per ricorrenza o morte 3.74; 95% CI, 1.63/8.58, p=0.002), differenza che permane anche aggiustando età, BMI, stadio di malattia, LVSI e coinvolgimento linfonodale.
- La sopravvivenza globale a 3 anni è stata 93.8% per la chirurgia mini-invasiva e 99.0% per la chirurgia laparotomica (HR per morte 6.00; 95% CI, 1.77/20.30, p=0.004).

Riguardo agli outcome di dannosi è osservato:

- Nessuna differenza in termini di QoL a un mese ed oltre.
- Nessuna differenza in termini di complicanze intraoperatorie.
- Nessuna differenza in termini di morbidità a breve e lungo termine.

Lo studio ha mostrato una sopravvivenza sia globale che libera da malattia significativamente

inferiore per le pazienti trattate con chirurgia radicale mini-invasiva (laparoscopica o robotica) rispetto alla chirurgia tradizionale, evidenze che raccomandano una rivalutazione dell'approccio chirurgico e, in ogni caso, un adeguato counselling.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chirurgia laparoscopica / robotica, in considerazione della sopravvivenza sia globale che libera da malattia significativamente inferiore rispetto alla chirurgia laparotomica, non deve essere considerata in prima intenzione per il trattamento del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce	Negativa forte

Appendice

- La sintassi di ricerca ('cervical neoplasm'/exp OR uterine cervix neoplasm) AND (laparoscopy OR laparotomy) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [female]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 256 voci bibliografiche
- 112 voci sono state scartate dal titolo
- 123 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract
- 3 voci sono state scartate dopo lettura del lavoro full-text, con le seguenti motivazioni: Non attinenti al quesito in oggetto

Radioterapia esclusiva

In alternativa alla chirurgia, per il trattamento delle neoplasie della cervice uterina in stadio FIGO IB1-IIA1, può essere adeguatamente impiegata la radioterapia esclusiva.

L'unico studio randomizzato pubblicato nel 1997⁽⁴⁸⁾ e aggiornato, recentemente, a 20 anni dalla sua chiusura⁽⁴⁹⁾ 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.

La chirurgia sembra invece offrire un vantaggio negli adenocarcinomi⁽⁴⁹⁾.

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

Fattori che potrebbero far propendere per la chirurgia sono il basso rischio anestesilogico, l'età premenopausale (con possibilità di preservazione degli annessi), il basso rischio di terapia adiuvante. Negli altri casi dovrebbe essere preferibile la radioterapia, al fine di ridurre al minimo il rischio di tossicità che deriva dall'associazione dei due trattamenti.

Il trattamento radiante esclusivo deve comprendere la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia endocavitaria cervico-vaginale⁽⁵⁰⁾. Per dosi complessive (RT esterna più brachiterapia) dell'ordine di 80 – 85 Gy in EQD2 all' high-risk Clinical Target Volume (HR-CTV), in tempi adeguati, le probabilità di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia superano il 90%, con tossicità tardiva inferiore al 3-4%⁽⁵¹⁾.

Radioterapia adiuvante

L'impiego di un trattamento adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di rischio evidenziati all'esame istologico definitivo.

E' indicata radioterapia transcutanea pelvica in presenza di almeno 2 dei seguenti fattori di rischio (criteri di

Sedlis)⁽⁴⁷⁾:

- interessamento degli spazi linfovaskolari,
- tumore >2cm,
- infiltrazione stromale >50%.

E' indicata radio-chemioterapia adiuvante in presenza anche solo di 1 dei seguenti fattori di rischio (Criteri di Peters)^(55,56,57):

- infiltrazione microscopica dei parametri,
- positività linfonodale (macro o micro metastasi, linfonodo sentinella o linfadenectomia)
- positività dei margini di resezione chirurgica.

In caso di mancata o dubbia radicalità a livello del margine vaginale, può essere previsto un sovradosaggio di brachiterapia (con dosi dell'ordine di 10 Gy).

In alcuni centri viene considerato come fattore addizionale di rischio il tipo istologico dell'adenocarcinoma per il quale, previa discussione multidisciplinare, può essere prevista una chemioterapia concomitante alla radioterapia pelvica. Il trattamento radiante adiuvante segue gli stessi principi della radioterapia pelvica esclusiva: va erogato a dosi di circa 45-50.4 Gy (con frazionamento convenzionale di 1.8 Gy/ 2 Gy, 5 giorni a settimana), con fotoni X da 6-18 MV, con tecnica almeno 3D conformazionale (3D-CTR). In caso di positività linfonodale in sede iliaca comune o in sede para-aortica, il campo di irradiazione va esteso fino a questo livello. Quando è indicata, la chemioterapia è preferibilmente a base di platino, a dosi settimanali radio-sensibilizzanti di 40 mg/mq.

21.3 Tumori localmente avanzati

Radiochemioterapia concomitante

Ad oggi, la radioterapia esclusiva associata a chemioterapia concomitante a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale, rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (stadio FIGO IIB, IIIA-B e IVA)^(85,91).

Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia a fasci esterni prevede l'impiego di Raggi X di alta energia (18 MV) prodotti con acceleratori lineari ed erogati con tecnica 3D Conformazionale (3DCRT), o preferibilmente con IMRT (Radioterapia ad intensità Modulata) o VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), che consentono una migliore conformazione della dose alle strutture bersaglio e la limitazione di quella agli organi sani.

I volumi di interesse clinico, in base alle definizioni ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50/62/83^(60,61) sono individuati sulle immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento, impiegando idonei mezzi per garantire una sua adeguata ripetibilità, e fuse eventualmente con lo studio RM della pelvi. Sono rappresentati dal GTV (Gross Tumor Volume), CTV (Clinical Target Volume), PTV (Planning Target Volume): il GTV comprende il tumore primario, il CTV è rappresentato da utero, parametri, vagina, linfonodi otturatorii, pre-sacrali, iliaci esterni, iliaci comuni, iliaci interni. In caso di positività di questi ultimi o dei linfonodi paraaortici il campo di trattamento viene esteso a comprendere anche questa stazione, mentre c'è indicazione a includere nel volume irradiato anche i linfonodi inguinali in presenza di malattia al terzo inferiore della vagina (stadio IIIA).

In caso di interessamento linfonodale documentato dagli esami di stadiazione, si utilizza la fusione delle immagini TC con quelle della PET per individuare e definire un CTV-N su cui erogare un sovradosaggio (boost), eventualmente simultaneo, se vengono impiegate IMRT o VMAT.

Sulle stesse immagini di TC di centraggio vengono individuati inoltre i volumi relativi agli organi a rischio (OAR) che per il distretto pelvico sono rappresentati da vescica, retto, sigma, intestino tenue, reni, teste femorali.

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

istogrammi dose-volume (DVH).

Queste tecniche evolute (da usarsi 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, mediante un'immagine portale o, se disponibile, mediante una Cone-beam CT (CBCT), cioè immagini TC in posizione di trattamento, ottenute tramite l'acceleratore lineare stesso, in modo da controllare e correggere il posizionamento del paziente con la massima precisione (radioterapia guidata dalle immagini: IGRT).

Sulla base delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, le apparecchiature dedicate esclusivamente alla radioterapia guidata dalle immagini, come *Tomoterapia* e *Cyberknife*, non sembrano comportare significativi vantaggi in ambito ginecologico.

Il trattamento è 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, mentre la chemioterapia radiosensibilizzante viene eseguita a cadenza settimanale. Se sono presenti metastasi linfonodali iliache comuni o lomboaortiche, è indicato irradiare anche queste ultime con dosi di almeno 45 Gy, e sovradosare le metastasi macroscopiche fino a 55- 60 Gy, compatibilmente con la tolleranza di organi critici quali i reni, il midollo spinale e l'intestino tenue.

La radioterapia transcutanea va integrata con la brachiterapia cervico-vaginale nelle ultime settimane di trattamento o al termine di esso in base alla risposta della malattia e al residuo tumorale⁽⁶²⁾.

Brachiterapia

La brachiterapia è una componente fondamentale del trattamento radiante esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo^(63,64); prevalentemente viene utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei forni 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 after loading, può essere praticato con metodica a bassa intensità di dose (LDR) ormai in disuso, a dose pulsata (PDR) o ad alta intensità di dose (HDR); quest'ultima è attualmente la metodica più utilizzata e viene somministrata con dosi totali complessive di 25-30 Gy in frazioni variabili da 5 a 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 consigliabile sostituire la fase di brachiterapia con il sovradosaggio di radioterapia transcutanea, salvo in caso di controindicazione clinica (paziente unfit per brachiterapia): infatti in termini di dosi sia al bersaglio che agli organi critici, la brachiterapia risulta superiore anche a tecniche speciali quali IMRT o a terapia con fasci di particelle pesanti⁽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, ampiamente più diffuso è comunque considerato adeguato soprattutto se le immagini vengono sovrapposte a quelle 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⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

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, 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 superiori al 50%, ma utilizzando risorse tecnologiche adeguate in centri con casistica sufficiente, gli effetti collaterali cronici che influenzano la qualità di vita della paziente non superano il 4-6%⁽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.

Chemioterapia neoadiuvante

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

L'efficacia della chemioterapia neoadiuvante sembra essere verificata solo quando somministrata in tempi brevi e con alta intensità di dose. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante l'isterectomia radicale raccomandata è il tipo C.

La maggior parte dei dati presenti in letteratura sul ruolo della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale confrontata con la chemioradioterapia concomitante è rappresentata da studi retrospettivi. Tuttavia sono stati recentemente pubblicati i dati di due studi randomizzati aventi come obiettivo il confronto dei due approcci terapeutici: lo studio EORTC⁽⁹¹⁾, e lo studio del Tata Memorial Centre, in India,⁽⁹²⁾. Questo

ultimo trial 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-IIB. Dai risultati è emerso che il trattamento di chemioradioterapia concomitante a base di cisplatino determina un vantaggio 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 termine (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).

Recentemente, all'ASCO 2019, sono stati presentati i dati dello studio EORTC, uno studio randomizzato di fase III, multicentrico che ha arruolato 620 pazienti affette da carcinoma della cervice in stadio Stage IB2-IIB 620 (311 hanno ricevuto NACT + RS e 309 CCRT).

Per le pazienti nel Gruppo NACT + RS lo schema terapeutico prevedeva l'isterectomia radicale eseguita 6 settimane dopo il completamento di unachemioterapia platinum-based (dose cumulativa di platino minima di 225mg/m²); nel gruppo CTRT la radioterapia comprendeva 45-50 Gy + boost in associazione con cisplatino settimanale (40 mg/m²). L'obiettivo primario dello studio era l'OS. Dopo un follow up mediano di 8.2 anni (95% CI = 7.8 yrs – 8.6 yrs), dai dati è emerso che la sopravvivenza globale di malattia non presenta differenza tra i diversi approcci terapeutici (5yrs OS: 72% nel Gruppo NACT + RS vs. 5yrs OS : 76% per coloro che ricevevano CCRT (HR 0.87, 95%CI: 0.65-0.15, p=0.332), sottolineando come i dati di tossicità a lungo termine e di Qualità della vita, rappresentino un aspetto molto importante da considerare per effettuare una più corretta scelta terapeutica.

Per quanto riguarda il tipo di regime da utilizzare nei casi selezionati per chemioterapia neoadiuvante, ad oggi non è possibile stabilire uno standard chemoterapeutico. La tripletta paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP) permette di ottenere un tasso di risposte superiore rispetto alla doppietta più frequentemente utilizzata, paclitaxel e cisplatino (TP), a fronte però di una maggior tossicità ematologica.

Introduzione

La radio-chemioterapia rappresenta lo standard di trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato. In alcuni paesi dove la brachiterapia non è disponibile si è sviluppata la strategia della chemioterapia neoadiuvante. Il confronto tra le due strategie è stato oggetto di studi randomizzati di fase III

Quesito (PICO):La chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale (NACT + RS) migliora la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla chemioradioterapia concomitante (CTRT) nel carcinoma della cervice uterina stadio FIGO IB2, IIA, IIB?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio di Gupta, pubblicato su JCO nel 2018. Si tratta di uno studio clinico randomizzato, di fase III, monocentrico con disegno di tipo comparativo di superiorità

E' stato arruolato un campione di 633 pazienti con carcinoma della cervice stadio FIGO IB2, IIA, IIB (316 nel gruppo NACT + RS e 317 nel gruppo CTRT)

L'obiettivo primario era confrontare il ruolo della chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia versus chemioradioterapia concomitante

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

DFS a 5 anni: 69.3% NACT + RS vs 76.7% CTRT, HR 1.38; 95% CI, 1.02-1.87; P =0.038

OS a 5 anni: 75.4% NACT + RS vs 74.7% CTRT, HR 1.025; 95% CI, 0.752-1.398; P = 0.87

Riguardo agli outcome di danno si è osservato:

Tossicità Persistente a 90 giorni NACT + RS vs CTRT

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

Alcune limitazioni dello studio vanno in ogni caso considerate

- 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)

Ulteriori studi randomizzati sono in corso

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chemioradioterapia concomitante a base di cisplatino non determina un vantaggio sia in termini di DFS sia in termini di sopravvivenza globale nel trattamento del carcinoma della cervice uterina stadio FIGO IB2, IIA, IIB(91)	Negativa forte

Appendice

- La sintassi di ricerca (Uterine cervix neoplasm/exp ORcervical neoplasm) AND radiotherapy/exp OR neoadjuvant chemotherapy) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [female]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 477 voci bibliografiche

- 301 voci sono state scartate dal titolo
- 44 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract

5 voci sono state scartate dopo lettura del lavoro full-text, con le seguenti motivazioni: Non attinenti al quesito in oggetto

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.igo.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, Cibula, D. & Abu-Rustum, NR 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(11):3406-12.
- 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 PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-904.
- 45) Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, Seagle BL, Alexander A, Barber EL, Rice LW, Wright JD, Kocherginsky M, Shahabi S, Rauh-Hain JA. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-14.
- 46) Gregg 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) Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C.; Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. 20-year update. *J Gynecol Oncol.* May;28(3) 2017.
- 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, Luesley D 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) ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999
- 61) ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT), 2012
- 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-tech brachytherapy. *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) Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix (ICRU report 89)2016
- 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, Cardenas H, Chang S, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 60: 1160–72, 2004.
- 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) Ryzdzewska L1, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;
- 91) Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobiarski J, Massuger L, van Doorn HC, Landoni F, Van Der Velden J, Reed NS, Coens C, van Luijk I, Ottevanger PB, Casado A. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl;abstr5503)
- 92) 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 Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1548-55.
- 93) 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.
- 94) Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *E Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):660-5.
- 95) Mancini N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):285-90

22. Terapia della recidiva

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi. L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori

dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclavari, polmone)⁽¹⁾. Si stima che l'età media d'insorgenza di recidiva sia 40 anni con incidenza variabile in relazione a fattori di rischio quali: 1. stadio (dal 10% per lo stadio IB al 42 e 74% rispettivamente per lo stadio III e IVA); 2. interessamento linfonodale, 3. infiltrazione dei margini e 4. profondità d' infiltrazione dello stroma⁽²⁻⁴⁾.

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

L'approccio terapeutico alla ripresa della malattia, deve prevedere il coinvolgimento di un team multidisciplinare e deve tener conto della sede della recidiva (locale, regionale e/o a distanza), del trattamento eseguito in prima istanza, dell'intervallo libero da malattia e della sintomatologia associata.

22.1 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⁾. La scelta terapeutica è condizionata dal trattamento primario.

Per le recidive pelviche centrali o pelviche laterali, dopo chirurgia primaria e per quelle al di fuori del precedente campo di irradiazione, è indicata la radioterapia a fasci esterni in associazione a chemioterapia a base di platino con (o senza) brachiterapia; 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 endocavitaria/interstiziale in casi accuratamente selezionati.

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.

23. 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 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 (con singola frazione o short course) e con tecniche diverse , su linfadenomegalie para-aortiche, mediastiniche o sovraclavari sintomatiche, per controllare il dolore o la compressione midollare da metastasi ossee⁽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/m² vs cisplatino equidose più topotecan 0,75 mg/m² per 3 giorni) in pazienti con malattia avanzata⁽⁶⁾. Il GOG 204 ha confrontato 4 doppiette basate sul cisplatino: paclitaxel, topotecan, gemcitabina, vinorelbina. Il braccio con paclitaxel in questo studio era stato scelto come braccio standard. Lo studio venne chiuso dopo un'analisi ad interim e l'arruolamento di circa 100 pazienti valutabili per braccio. La sopravvivenza mediana del braccio di confronto (12,8 mesi) risultava superiore (circa 2 mesi) a quella ottenuta dalle altre combinazioni, ma non in modo significativo. Anche gli altri outcomes analizzati (risposta, tossicità, qualità di vita non sono risultati significativi)⁽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/m² in 24 ore e cisplatino 50 mg/m²) o paclitaxel più carboplatino (TC, paclitaxel 175 mg/m² in 3 ore e carboplatino AUC5). Scopo del lavoro era dimostrare la non inferiorità di TC vs TP in termini di sopravvivenza. La sopravvivenza mediana fu 18.3 mesi con TP vs 17.5 mesi con TC (p=032). Fu peraltro notata una sopravvivenza migliore, anche se non significativa tra le pazienti trattate con TP nel gruppo che non aveva ricevuto cisplatino nel passato⁽⁸⁾.

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 tossicità. Gli endpoints secondari comprendevano PFS e 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.

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.

24. Nuove prospettive terapeutiche

La chemioterapia è impiegata nelle pazienti affette da carcinoma della cervice localmente avanzato come parte integrante dei trattamenti radianti con finalità radicale o come trattamento palliativo in presenza di malattia recidiva o metastatica.In quest'ultimo setting, la combinazione cisplatino-paclitaxel (sostituibile per praticità con carboplatino-paclitaxel in 3 ore) è considerata lo standard, ma i risultati in termini di risposte obiettive (possibilità di palliazione effettiva) e di sopravvivenza (efficacia della cura) sono deludenti (1).

Per tale motivo si stanno esplorando altre vie, tenuto conto che il carcinoma cervicale è una malattia a genesi virale HPV.

Le oncoproteine virali E5 e E7 hanno attività anti apoptotica e inducente l'espressione di VEGF e ciò spiegherebbe l'azione positiva dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia dimostrata dallo studio GOG 240 in cui l'aggiunta del biologico ha migliorato la sopravvivenza di circa 4 mesi (2).

Viste le premesse altri biofarmaci sono stati testati: gli inibitori tirosino kinasici con attività antiangiogenetica (sunitinib) non hanno dimostrato un'attività significativa, così come gli inibitori multikinasi (pazopanib) (3).

La sovra espressione di EGFR è stata dimostrata nella maggioranza dei cervico carcinomi in prima diagnosi e ci sono stati segnali incoraggianti da studi di fase II sia con piccole molecole (erlotinib e gefitinib) (4) che con anticorpi (cetuximab) (5), successivi studi randomizzati non hanno però mantenuto le promesse: MITO CERV-2, studio randomizzato di fase II, ha confrontato l'attività di carboplatino-paclitaxel più o meno cetuximab in 108 pazienti con malattia avanzata o recidiva. Non è stata registrata alcuna influenza dall'aggiunta del biologico con una sopravvivenza di 17 mesi in entrambi i bracci (6).

Un forte razionale legato all'azione oncogenetica di HPV supporta l'impiego dell'immunoterapia nel carcinoma cervicale (7). I primi dati disponibili da studi preliminari sono incoraggianti.

CHECKMATE-358 è una fase I-II di nivolumab in carcinomi recidivi o metastatici associati a HPV: è stato descritto il 26% di risposte obiettive, tutte in pazienti con cervicocarcinoma (8).

KEYNOTE 028 è uno studio di fase Ib con il pembrolizumab in pazienti con tumori solidi PD-L1 positivi. Il gruppo di 24 donne con cervicocarcinoma ha avuto un tasso di risposte obiettive pari al 17% (9).

KEYNOTE 158 è un studio di fase II con il pembrolizumab che ha avuto un 17% di risposte indipendenti dallo stato di PD-L1 (dati preliminari). Sono state trattate 98 pazienti, 82 delle quali PD-L1 positive e 77 pretrattate con chemioterapia. Sono state osservate 12 risposte, tutte in pazienti PD-L1 positive. Ciò è stato ritenuto sufficiente per ottenere l'approvazione FDA per l'uso del farmaco in pazienti PD-L1 pretrattate con chemioterapia (10).

GOG 3016 è il primo fase III di un inibitore del checkpoint che randomizza cemiplimab verso terapia a scelta in pazienti con malattia avanzata (lo studio è in corso) (7). Un altro studio di fase 3 sta testando il ruolo del checkpoint inibitore Atezolizumab in combinazione alla chemioterapia con bevacizumab in prima linea della cervice uterina (Studio BEAT).

In conclusione: non è emerso allo stato attuale un trattamento sicuramente superiore alla "best supportive care" e/o alla terapia standard nella recidiva di carcinoma della cervice.

La terapia immunologica sembra la più promettente anche se il tasso di risposta degli agenti singoli è tuttora inferiore al 30%.

Pembrolizumab è il solo in cui un'agenzia sanitaria abbia consentito l'uso. Il termine "agnostic approval" non richiede ulteriori spiegazioni.

E' probabile che il posto corretto delle nuove molecole immunoterapiche sia in combinazione con uno schema basato sul platino in prima linea di trattamento. Studi di fase II-III sono in corso.

Bibliografia

- 1) Paul A Cohen, Prof Anjua Jhingram, et al. Cervical cancer. The Lancet. Volume 393, issue 10167, 12-18 January 2019, pages 169-182
- 2) KS Tewari, MW Sill, RT Penson, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet, 390 (2017), pp. 1654-1663
- 3) Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, Thomas G, Swenerton K, Oza A, et al. 2010. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG trial IND.184. Gynecol. Oncol. 116 (2), 163-167
- 4) Schilder RJ, Sill MW, Lee YC, Mannel R. 2009 A phase II trial of erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. Int. J. Gynecol. Cancer 19 (5), 929-933

- 5) Santin AD, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 122 (3), 495-500
- 6) Pignata S, Scambia G, Lorusso D, et al. The MITO CERV-2 trial: A randomized phase II study of cetuximab plus carboplatin and paclitaxel, in advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019 Jun; 153(3):535-540
- 7) Lindsey E Mioni, Krishnansu S. Tewari. Cervical cancer – State of the science: from angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecologic Oncology* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.009>
- 8) A Hollebecque, T Meyer, KN Moore, et al. An open-label, multicohort, Phase I/II Study of Nivolumab in Patients With Virus-associated-Tumors (Checkmate 358): Efficacy and Safety in Recurrent or Metastatic (R/M) Cervical, Vaginal and Vulvar Cancers. *J. Clin. Oncology.* 35 (15 suppl) (2017) 5504
- 9) JS Frenel, C Le Tourneau, B. O'Neill, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (2017) 4035-4041
- 10) Chung HC, Ros W, Deord JP, et al. Efficacy and Safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from The Phase II Keynote-158 Study. *J. Clin. Oncol* 2019 Jun, 10;37(17): 1470-1478

25. 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, in considerazione dei precedenti trattamenti chemio radioterapici/chirurgici che potrebbero comportare sequele tardive.

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. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
	Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni. (<i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i>)	4	Positiva debole
Visita ginecologica	Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
Esame citologico	Annualmente.	4	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)	2	Positiva forte
	La loro applicazione appare tuttavia ammissibile	4	Positiva debole

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
	<p>pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico).</p> <p>(Salani R, <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2011)</p>		

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.