



Linee guida NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE

Edizione 2021
Aggiornata Agosto 2021

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
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



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
Membri del Panel	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
Gruppo Metodologico	Giovanni Pappagallo		Epidemiologo Libero Professionista

Revisori	Enrico Breda	AIOM	Oncologia – Osp. Fatebenefratelli-Isola Tiberina – Roma
	Vitaliana De Sanctis	AIRO	UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma-Sapienza Università 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
	Emanuele Naglieri	AIOM	Oncologia Medica – Istituto Oncologico di Bari
	Gabriella Macchia	AIRO	Radioterapista Oncologo – Gemelli Molise Hospital Università Cattolica S. Cuore – Campobasso
	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 **inarancione** 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 solistudi 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:						
Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:						
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. XX, Dr. YY e Dr. ZZ		

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La Linea Guida AIOM Tumori dell’Utero ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni (v. capitolo [xx](#)) per quanto riguarda il trattamento di malattia nella fase precoce, avanzata e metastatica.

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di carcinoma dell’utero (endometrio e cervice uterina) in assenza di rilevanti condizioni cliniche (es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DEL CORPO DELL'UTERO

Figure	9
1. Introduzione: incidenza e mortalità del tumore dell'endometrio	11
1.1 Incidenza e mortalità	11
1.2 Fattori di rischio	11
2. Istopatologia e biologia molecolare	12
3. Diagnosi	14
4. Stadiazione	15
4.1 Classificazione FIGO	15
4.2 Classificazione AJCC	16
5. Terapia per stadi	17
5.1 STADIO I	17
5.2 STADIO II	20
5.3 STADIO III-IV	20
6. Fattori prognostici e categorie di rischio	21
7. Terapia adiuvante	23
8. Terapia della recidiva e della malattia metastatica	29
9. Nuove prospettive terapeutiche nella malattia avanzata	30
10. Follow up	31

SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICE

Figure	34
11. Introduzione: incidenza e mortalità nel Carcinoma della Cervice	37
12. Fattori di rischio	38
13. Istologia e Diagnosi	39
14. Stadiazione clinica	40
15. Fattori prognostici e categorie di rischio	41
16. Trattamento in base allo stadio	42
16.1 Tumori pre-invasivi	42
16.2 Tumori invasivi precoci	43
16.3 Tumori localmente avanzati	48
17. Terapia della recidiva	52
17.1 Terapia della recidiva e della malattia metastatica	52
18. Nuove prospettive terapeutiche	53
19. Follow up	54
20. Appendice	57

PRIMA PARTE: NEOPLASIE DEL CORPO DELL'UTERO

Figure

FIGURA 1: Trattamento adiuvante in base alle classi di rischio (tabella 1 a pag 21 include le nuove classi di rischio includendo i fattori molecolari il cui uso nella pratica clinica è raccomandato)

Classe di rischio	FIGO	Grado	LVSI	Terapia Adiuvante
<i>Basso*</i>	IA endometriode	G 1-2 (low grade secondo FIGO)	Assente o focale	Follow-up (FU)
<i>Intermedio **</i>	IB endometriode	G 1-2 (low grade secondo FIGO)	Assente o focale	Brachiterapia FU opzione in pazienti < 60 anni
	IA endometriode	G3	Assente o focale	Brachiterapia/FU
	IA non-endometriode (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma) senza invasione miometriale	NA	NA	Brachiterapia/FU
<i>Intermedio/Alto N0 **</i>	IA endometriode	Qualsiasi G	Sostanziale	Brachiterapia <i>Opzione:</i> FU solo nei IA endometrioidi dopo discussione con la paziente e con stretto Follow up
	IB endometriode	G3	Qualsiasi	Radioterapia a fasci esterni +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale + Brachi nei II
	II	Qualsiasi G	Qualsiasi	
<i>Intermedio/Alto NX **</i>	IA endometriode	Qualsiasi G	Sostanziale	Radioterapia a fasci esterni (+ brachiterapia nei II)
	IB endometriode	G3	Qualsiasi	<i>Opzione:</i> +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale
	II	Qualsiasi G	Qualsiasi	
<i>Alto</i>	III-IV I-IV non endometriode con invasione miometriale	Qualsiasi G	Qualsiasi	Radioterapia a fasci esterni + chemioterapia secondo la schedula Portec3 + brachiterapia in caso di infiltrazione stromale della cervice <i>Opzioni</i> chemioterapia sequenziale sola chemioterapia - Sola radioterapia a fasci esterni in IA istotipi speciali

*Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che anche le pazienti POLE mutate in primo stadio G3 e secondo stadio appartengano a questa categoria. Esistono però ancora pochi dati prospettici. Analogamente le pazienti con espressione di p53 secondo gli stessi autori passerebbero alla classe di rischio intermedia. Tali opzioni e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente in assenza di dati certi della letteratura (vedi tabella 1, pag 21)

** Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che le pazienti stadio I-II POLE mutate appartengano al basso rischio. Analogamente le pazienti con espressione di p53 secondo gli stessi autori passerebbero alla classe di rischio alta. Esistono però ancora pochi dati prospettici. Tale opzione e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente. (vedi tabella 1 a pag 21)

FIGURA 2: Trattamento malattia avanzata o recidivata

Istotipo	Terapia
<i>Recidiva locoregionale</i>	
Tutti gli istotipi	Chirurgia o radioterapia in pazienti non irradiate +/- chemioterapia
<i>Recidiva sistemica</i>	
Endometrioide basso grado	Ormonoterapia Opzione: Chemioterapia con Carboplatino e Taxolo
Alti gradi ed istotipi speciali	Carboplatino e taxolo per sei cicli Nessuna seconda linea standard
Terapia palliativa	Terapia di supporto o radioterapia

1. Introduzione: incidenza e mortalità del tumore dell'endometrio

1.1 Incidenza e mortalità

In Italia, il carcinoma dell'endometrio rappresenta il terzo tumore per frequenza nelle donne nella fascia di età 50-69 anni complessivamente il 4.6 % di tutti quelli diagnosticati, con circa 8300 nuovi casi ogni anno^[1]

Nel Mondo, nel 2020, sono stati registrati 417.000 nuovi casi e 97.000 decessi , rappresentando il sesto tumore per incidenza nel sesso femminile⁽²⁾. Inoltre, si stima che i tassi di incidenza variano di 10 volte tra le regioni del mondo con i tassi più alti osservati in Nord America, Europa, Micronesia/Polinesia e Australia/Nuova Zelanda e i tassi di incidenza più bassi nella maggior parte delle regioni africane e nell'Asia centro-meridionale⁽²⁾.

1.2 Fattori di rischio

Sono stati identificati vari fattori di rischio: obesità⁽³⁾ (indice di massa corporea > 30 incremento del rischio da 3 a 4 volte), esposizione cronica endogena o esogena ad iperestrogenismo⁽⁴⁾ (ovaio policistico⁽⁵⁾, terapia con tamoxifene⁽⁶⁾, cicli anovulatori⁽⁷⁾, diabete mellito⁽⁸⁾). 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). 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. 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 ereditario^(10,11). C'è una crescente evidenza che l'uso di contraccettivi orali combinati riduce il rischio di neoplasia endometriale, riducendo la sua incidenza nelle donne in pre-menopausa e perimenopausa⁽⁹⁾

Bibliografia

1. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2020
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209
3. Zhang Y, Liu H, Yang S, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2014;29:e21Ye29.
4. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45:28Y36.
5. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:748Y758.
6. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371Y1388.
7. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:384Y393
8. Luo J, Beresford S, Chen C, et al Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:1432Y1439.
9. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:316Y321.
10. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136:3Y7. 24.
11. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:27Y41.

2. Istopatologia e biologia molecolare

I tumori endometriali derivano dalle cellule epiteliali 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 endometriode di tipo I, estrogeno-dipendente, 2) il carcinoma non-endometriode 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 microsattelliti e da mutazioni dei geni *KRAS* e/o β -catenina e/o *PIK3* (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), mentre i carcinomi sierosi spesso presentano mutazioni del gene *p53*, inattivazione del gene *p16*, bassa espressione di E-caderina ed iperespressione di HER-2. Il profilo immunofenotipico e molecolare del carcinoma a cellule chiare non è ancora ben definito, anche se dati recenti sembrano evidenziare l'importanza della mutazione del gene *ARID1A*⁽⁵⁾.

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

Nel 2013 la pubblicazione sulla rivista scientifica *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 microsattelliti 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 microsattelliti, bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di *CTNNB1*); **4) copy number high** (serous-like) caratterizzato da frequenti aberrazioni del numero di copie geniche, bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di *TP53*, *FBXW7*, and *PPP2R1A*, rare mutazioni di *PTEN* e *KRAS*, outcome sfavorevole.⁽⁶⁾

Basandosi sui dati del TransPortec Group, un Consorzio Internazionale correlato al trial Portec 3, Stelloo et al. hanno studiato se questi sottogruppi molecolari possano contribuire ad una migliore classificazione del carcinoma endometriode ad alto rischio. Nelle pazienti POLE mutate e nelle portatrici di instabilità dei microsattelliti, 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 sopravvivenza libera da recidiva 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 microsattellitare, 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 tessuto 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 ai farmaci 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⁽¹⁴⁾.

- ✓ **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 più frequentemente è il basso grado (G1-G2) rispetto all'alto grado (G3); il grado viene identificato 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 rappresentando circa il 5-10% dei carcinomi dell'endometrio; va sospettato in donne anziane (>70 anni) o con anamnesi positiva per irradiazione pelvica, terapia prolungata con tamoxifene e cancro della mammella. Presenta invasione del miometrio ed è 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, costituendo circa l'2-4% 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.
- ✓ **Adenocarcinoma 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.
- ✓ **Adenocarcinoma misto Tumori misti.** Sono considerati tali i tumori le cui 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; 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), encefalo.

Tabella 1 Istotipi del carcinoma endometriale e frequenza

Istotipo	Percentuale
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) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al, for the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.
- 7) 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.
- 14) WHO classification of tumours editorial board. Tumours of the uterine corpus in Female Genital tumours. WHO Classification of Tumors – 5 th edition 2020.

3. 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 l'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.

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.

4. Stadiazione

La stadiazione del tumore dell'endometrio si basa sulla valutazione chirurgica e successivamente anatomo-patologica e non clinica della malattia in considerazione delle rilevanti percentuali di sottostadiazione riscontrate utilizzando un sistema di stadiazione clinico (13-22%)⁽⁵⁾. 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⁾.

4.1 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: nella nuova stadiazione l'eventuale positività deve essere segnalata sebbene la citologia peritoneale positiva non modifichi 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

4.2 Classificazione AJCC

La stadiazione AJCC⁽²⁾ è qui riportata per completezza sebbene sia utilizzata.

Il sistema AJCC classifica il tumore del corpo dell'utero sulla base di tre fattori:

- L'estensione del tumore (T);
- Il coinvolgimento linfonodale (N);
- La 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)

Le più recenti linee guida dell'American College of Radiology (ACR)⁽⁵⁾, del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁽⁶⁾ e della Società Europea di Radiologia Uro-genitale (ESUR)⁽⁷⁾ raccomandano sempre più una stadiazione preoperatoria mediante imaging dedicato, in particolare con **Risonanza Magnetica (RM) senza e con mezzo di contrasto**.

La RM con mezzo di contrasto paramagnetico è in grado di stadiazione 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 e delle pareti della vagina con una sensibilità dell'80%. Permette inoltre di valutare l'infiltrazione del tessuto adiposo dei parametri e la presenza di linfadenomegalie pelviche o lombo-aortiche con un'accuratezza del 76%⁽⁸⁾.

La valutazione dell'interessamento linfonodale in particolare mediante sequenze pesate in diffusione (DWI) risulta essenziale per guidare la scelta dell'intervento chirurgico⁽⁷⁾.

Nelle pazienti con tumore endometriale di tipo II la RM è raccomandata per la valutazione della malattia extra-uterina.

La TC presenta scarsa accuratezza diagnostica rispetto alla RM nella valutazione dell'utero, ma risulta utile nella valutazione delle eventuali sedi di malattia extra-uterine, ad esempio la TC addome è utile nello studio dei linfonodi e del parenchima epatico.

L'esame PET-TC viene solitamente impiegato nella valutazione della malattia linfonodale metastatica, specie in casi dubbi alla valutazione RM⁽⁹⁾.

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

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.
- 5) Expert Panel on GYN and OB Imaging ACR Appropriateness Criteria© Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer *J Am Coll Radiol* 2020;17:S472-S486
- 6) Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S et al (2019) Cervical Cancer, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17(1):64-84
- 7) Nougaret S., Horta Mariana et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology, *European Radiology* (2019) 29:792-805.
- 8) 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.
- 9) Ming Yin Lin, Dobrotwir A. et al. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 109-117

5. Terapia per stadi

Fattori prognostici pre-chirurgici

Prima dell'intervento chirurgico è importante raccogliere la storia familiare oncologica (tumori del colon retto, dell'endometrio e dell'ovaio) per identificare la presenza di fattori di rischio associati alla sindrome di Lynch. 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; in modo particolare è importante valutare il volume tumorale, l'infiltrazione miometriale, il coinvolgimento cervicale ed escludere la presenza di malattia in sede ovarica. La risonanza magnetica (RM) può aiutare a definire la profondità di infiltrazione miometriale.

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

5.1 STADIO I

L'approccio chirurgico standard per il trattamento del carcinoma dell'endometrio in stadio I è rappresentato dall'isterectomia Classe A^(1,2) dall'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia⁽²⁾.

L'intervento può essere effettuato per via laparotomica, o mediante chirurgia mini-invasiva (laparoscopica o robotica). L'accesso per via transvaginale, può trovare indicazione nella paziente fragile con malattia a basso rischio di diffusione intraperitoneale (istotipo endometrioide ben differenziato con invasione miometriale <

50%)⁽¹⁸⁾. Un ampio studio randomizzato (GOG-LAP2) ha confrontato in 2616 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio l'approccio laparoscopico con l'approccio laparotomico: ***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 chirurgico miniinvasivo⁽³⁾.

Risultati equivalenti sono stati riportati nello studio LACE, condotto su 760 pazienti con stadio I, che confrontava la chirurgia laparotomica versus la chirurgia mininvasiva: gli autori hanno riportato risultati equivalenti dei due approcci in termini di disease-free survival a 4,5 anni e nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale⁽⁴⁾.

Nel setting delle pazienti obese l'approccio mini-invasivo robotico sembra superiore rispetto all'approccio laparoscopico associandosi a minore perdita ematica, minore conversione laparotomica, minori tempi operatori e durata della degenza⁽⁵⁾.

Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I il ruolo della linfadenectomia è oggetto di discussione. Da uno studio randomizzato condotto su 514 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I (venivano esclusi gli stadi IA-IB G1 secondo la stadiazione FIGO 1998 e gli istotipi speciali) è emerso che la linfadenectomia non determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (81.0% vs 81.7% a 5 anni, rispettivamente nel braccio con e senza linfadenectomia) e sopravvivenza globale (85.9% vs 90.0% a 5 anni)⁽⁶⁾.

Un'ulteriore conferma di questi dati emerge dall'analisi dei risultati dello studio ASTEC, dove la linfadenectomia pelvica, non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e intervallo di tempo libero da malattia⁽⁷⁾.

Il limite di entrambi gli studi è che sono stati condotti in popolazione a basso rischio di secondarismi linfonodali; appare difficile poter evidenziare un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza (percentuale di positività linfonodale pari al 13% e al 9% rispettivamente). Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo della linfadenectomia nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni autori suggeriscono di considerare una stadiazione chirurgica completa nelle pazienti con rischio intermedio-alto (stadio IA G3 e IB, FIGO 2009) per identificare quelle pazienti che richiedono un trattamento adiuvante postoperatorio. L'estensione della linfadenectomia è stata valutata in un ampio studio retrospettivo pubblicato nel 2010 che ha confrontato la linfadenectomia pelvica vs linfadenectomia pelvica e paraortica (studio SEPAL); le pazienti ad alto rischio hanno beneficiato di una linfadenectomia pelvica e lomboaortica in termini di sopravvivenza globale⁽⁸⁻¹²⁾.

Ulteriori studi randomizzati sono necessari per valutare il ruolo della linfadenectomia nelle pazienti I stadio 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 linfadenectomia sistematica. In particolare, la biopsia del linfonodo sentinella sarebbe in grado di ridurre la morbilità potenzialmente derivabile dall'esecuzione di una linfadenectomia sistematica, e la sua 'ultrastadiazione' consentirebbe l'individuazione di micrometastasi linfonodali-cellule tumorali isolate, spesso non diagnosticate con l'esame istologico convenzionale. 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⁽¹³⁾. In particolare, lo studio dimostra che l'11% e il 15% delle pazienti rispettivamente considerate a basso e a intermedio rischio presentano metastasi linfonodali (micrometastasi o ITC) che 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. Tuttavia il drenaggio linfatico del corpo uterino è complesso e questo rende necessario lo sviluppo ulteriore di questa metodica. Sulla base dei risultati preliminari riportati da alcuni gruppi⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La biopsia del linfonodo sentinella può essere proposta come alternativa alla linfadenectomia sistematica nella valutazione dello stato linfonodale.

In conclusione ad oggi nelle pazienti a basso/intermedio rischio la biopsia del linfonodo sentinella può considerarsi un'alternativa alla linfadenectomia e la sua negatività istologica è accettata come linfonodo

negativo per la stadiazione. Nelle pazienti con rischio intermedio-alto/alto la linfadenectomia sistematica dovrebbe essere eseguita.

Il trattamento standard del carcinoma endometriale preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In donne giovani il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerati gli eccellenti outcomes oncologici (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere *ipotizzato* un trattamento conservativo che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico. Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica. Va sottolineato che il trattamento conservativo è da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, quest'ultima 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⁽¹⁷⁾.

Per quanto attiene alla preservazione delle ovaie una metanalisi dimostrerebbe che la conservazione delle gonadi non peggiora la sopravvivenza rispetto a chi si sottopone ad una annessiectomia bilaterale. Ovviamente la conservazione della gonade non deve essere proposta negli istotipi speciali (sierosi) o in caso di familiarità positiva per tumori ginecologici (ovaio,utero)^(19, 20)

Quesito clinico n°1:Nella stadiazione chirurgica delle pazienti con carcinoma endometriale (P), l' approccio laparoscopico (I) offre risultati equivalenti rispetto all'approccio laparotomico in termini di ripresa di malattia(C)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche principali (v. appendice N.1)

Negli anni 2000 l'efficacia della chirurgia laparoscopia per il trattamento chirurgico dei tumori dell'endometrio è stata studiata in diversi trials clinici

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 confrontava la chirurgia tradizionale (CT)con quello miniinvasivo (MI);2616 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio clinico I – IIA sonostate arruolata.

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 MI 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 MI vs 10.2% per CT).
- La sopravvivenza globale, stimata a 5 anni, è risultata sovrapponibile nei due bracci (89.8%)

Riguardo alla morbilità:

- La MI determinava meno eventi avversi di grado moderato-severo nel post operatorio (14% v 21%, rispettivamente; P < .0001)
- Il tasso di complicanze intraoperatorie era uguale,mentre MI aveva una durata dell'atto operatorio più lunga(media, 204 vs 130 minuti, rispettivamente; P < .001).
- Iltempo di ospedalizzazione> di 2 giorni era significativamente meno frequente per MI (52% vs 94%, rispettivamente; P < .0001).

Similmente lo studio (LACE) condotto su 760 pazienticon stadio I di carcinoma endometriale di confronto tra le due modalità chirurgiche ha dimostrato risultati equivalenti in termini di DFS e nessuna differenza in OS

- Dopo 4.5 anni di follow-up, la DFS era 81.3% nellepazienti trattatecon CT e 81.6% con MI. La differenza di0.3% (95% CI, -5.5% a 6.1%; P = .007)in DFS, risponde ai criteri di equivalenza prespecificati. Lo studio non ha riportato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di recidive.

- Sebbene gli eventi avversi intraoperatori non differissero tra i due gruppi gli eventi postoperatori di grado 3 o superiore erano superiori nel gruppo CT (33/142 [23.2%] vs 22/190 [11.6%]) rispetto a MI p=0.004).

Limiti delle evidenze

La nuova classificazione molecolare dell'endometrio non era inclusa come criterio di stratificazione. Le ricerche future dovrebbero investigare l'applicabilità della chirurgia miniinvasiva nelle classi molecolari a maggiore rischio di recidiva.

Bilancio tra benefici e danno

Alla luce degli studi riportati si ritiene che i benefici ascrivibili all'approccio laparoscopico nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma dell'endometrio possono essere considerati prevalenti rispetto ai danni

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomica dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°1

- 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
- 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.

5.2 STADIO II

In questo gruppo di pazienti, l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale⁽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⁾.

5.3 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.

Qualora la chirurgia non sia fattibile per l'estensione della malattia o a causa di controindicazioni mediche (5-10% delle pazienti), insieme al trattamento chemioterapico con carboplatino e paclitaxel va preso in considerazione il trattamento radioterapico esclusivo (radioterapia a fasci esterni + brachiterapia endocavitaria) per il controllo locale di malattia e dei sintomi.

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) Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos 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
- 4) 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.
- 5) Burke WM, Gossner G, Goldman NA, et al. Robotic surgery in the obese gynecologic patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:420-30.
- 6) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Coronado PJ, 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.
- 10) Mell LK, 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
- 11) Kim HS, 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.
- 12) May KI, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1).
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Gregg 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
- 18) 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
- 19) Gu H, Li J, Gu Y Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:77–
- 20) Lyu T, Guo L, Chen X, et al Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study. *J Int Med Res* 2019;47:2492–

6. Fattori prognostici e categorie di rischio

I fattori di rischio clinico-patologici tradizionali, in particolare l'età, l'istotipo e il grado istopatologici, l'invasione miometriale e l'invasione linfovaskolare (LVSI) sono importanti per definire la prognosi. Recentemente è stato dimostrato che quando è presente una sostanziale LVSI (definita anche come inequivocabile o ovvia), vi è un rischio notevolmente maggiore di recidiva e morte^(1, 2).

Il TCGA (The Cancer Genome Atlas) ha identificato quattro sottogruppi molecolari con differenze prognostiche significative tra di esse⁽³⁾. Studi successivi hanno dimostrato che era possibile identificare sottogruppi equivalenti (non identici) utilizzando marcatori surrogati in tessuti paraffinati, facilmente

disponibili nella maggior parte delle Divisioni di Anatomia Patologica, senza la necessità di un sequenziamento esteso ^(4,5). Questa alternativa pragmatica si basa su un piccolo numero di marcatori immunoistochimici ben consolidati (MSH6, PMS2 e p53) in combinazione con il sequenziamento mirato (analisi hotspot POLE). I 4 sottogruppi identificati sono: 1) POLEmut (mutazione patogenetica nella subunità catalitica della polimerasi epsilon) 2) MMRd (immunoistochimica di almeno due (PMS2 e MSH6) o preferibilmente quattro (PMS2, MLH1, MSH6 e MSH2) delle proteine del Mismatch repair) 3) p53-mutata (Immunoistochimica di p53); NSMP (nessun profilo molecolare specifico). L'integrazione di questa classificazione molecolare con i dati clinico-patologici consolidati ha portato ad un sistema aggiornato di classificazione del rischio di recidiva.

Tutte le raccomandazioni si applicano (tabella 1).

Tabella 1

Classe di rischio	
<i>Basso</i>	Stadio IA (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assenti o focali Stadio I/II POLEmut
<i>Intermedio</i>	Stadio IA G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
	Stadio IA non endometrioidi (sieroso, a cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o tumori p53 abn senza invasione miometriale e nessuna o focale LVSI
	Stadio IB (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
	Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
<i>Intermedio/Alto</i>	Stadio I endometrioidi (MMRd e NSMP) qualsiasi grado e qualsiasi profondità di infiltrazione con LVSI sostanziale
	Stadio IB G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) indipendentemente da LVSI
	Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) con LVSI sostanziale
	Stadio II Grado 2-3 endometrioidi (MMRd e NSMP)
<i>Alto</i>	Tutti gli stadi e tutte le istologie con p53abn e invasione miometriale
	Tutte gli stadi di carcinoma sieroso o indifferenziato compreso il carcinosarcoma con invasione miometriale
	Tutti gli stadi III e IVA senza tumore residuo, indipendentemente dall'istologia e indipendentemente dal sottotipo molecolare

Bibliografia

1. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgeliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-50.
2. Stalberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kahler P, Floter-Radestad A, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol*. 2019;58(11):1628-33.
3. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
4. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgeliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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*. 2016;22(16):4215-24.
5. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180-8.

7. Terapia adiuvante

Basso rischio:

Non vi è alcuna indicazione per il trattamento adiuvante del carcinoma endometriale a basso rischio, poiché il rischio di recidiva (< 5%) è esclusivamente vaginale nel 75% dei casi. Il trattamento di salvataggio per le recidive vaginali è efficace, infatti fra le pazienti del braccio di controllo del PORTEC1, trattate per recidiva vaginale isolata con radioterapia pelvica e brachiterapia endovaginale l'89% ha avuto una remissione completa con tassi di sopravvivenza a 3 e 5 anni del 73% e del 65%^(1, 2). I dati degli studi PORTEC-1/2 hanno dimostrato la presenza di mutazioni POLE come indicatore di una prognosi favorevole, indipendentemente da altre variabili clinico-patologiche. Pertanto, anche le pazienti con tumori allo stadio I-II e un POLE-mut sono ora considerate a basso rischio e non riceveranno alcun trattamento adiuvante^(3,4).

Raccomandazioni: *Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio a basso rischio non è consigliato alcun trattamento adiuvante.*

Rischio intermedio

Sia gli studi clinici PORTEC-1 che GOG-99 hanno dimostrato che la radioterapia pelvica (EBRT) è in grado di ridurre significativamente la recidiva locoregionale nel gruppo di rischio intermedio. Poiché la maggior parte delle recidive in questi casi erano sulla cupola vaginale, PORTEC-2 ha valutato l'efficacia e la tossicità della brachiterapia vaginale (VBT) rispetto alla radioterapia a fasci esterni (EBRT). I dati di sopravvivenza decennali hanno confermato eccellenti tassi di controllo vaginale (>96%) in entrambi i bracci, con tassi simili di recidiva pelvica isolata, metastasi a distanza e sopravvivenza complessiva⁽⁵⁾.

Uno studio danese di popolazione ha confermato che il rischio di recidiva locoregionale è più elevato (circa il 14%) con omissione della brachiterapia vaginale, ma la sopravvivenza complessiva non è diversa grazie all'efficacia del trattamento della recidiva⁽⁶⁾. Secondo questi dati, l'omissione del trattamento adiuvante può essere presa in considerazione in casi individualizzati.

All'interno di questo gruppo intermedio ci sono le pazienti con tumori non endometrioidi e/o p53 abn constadio IA senza invasione miometriale e in assenza di LVSI. Tuttavia, va notato che questi pazienti non sono stati inclusi negli studi randomizzati. Pertanto, il potenziale beneficio della terapia adiuvante per tali pazienti non è chiaro.

Raccomandazioni: *per le pazienti a rischio intermedio la brachiterapia endovaginale è raccomandata per ridurre le recidive vaginali. L'omissione della brachiterapia adiuvante può essere considerata dopo appropriato counseling, nelle pazienti che possano assicurare adeguato follow up e/o nelle pazienti con età minore di 60 anni sia per il più basso rischio di recidiva⁽⁷⁾ sia alla luce dei dati incoraggianti sul trattamento radiante di salvataggio⁽¹⁾*

Rischio intermedio/alto (HIR)

Il tradizionale gruppo HIR, come definito sia in PORTEC-1 che GOG #99, è stato modificato a causa di ulteriori conoscenze riguardanti le caratteristiche molecolari e clinico-patologiche. Questo gruppo ri-definito, come descritto nella tabella 1, comprende un gruppo con un rischio più elevato di recidiva.

La radioterapia esterna è riconosciuta come trattamento adiuvante di elezione in questa categoria di rischio. Infatti, l'analisi a lungo termine del PORTEC 2 ha evidenziato come una sostanziale LVSI era fortemente associata a un rischio più elevato di recidiva. Tra i pazienti con questo fattore di rischio sfavorevole, l'EBRT ha fornito un controllo migliore rispetto alla VBT.

Poiché il rischio di recidiva è più elevato in questo gruppo di pazienti, diversi studi hanno cercato di investigare il potenziale beneficio della chemioterapia in aggiunta o in sostituzione alla radioterapia; nessuno di questi studi, tuttavia, includeva esattamente la stessa popolazione a rischio. L'analisi combinata dello studio ManGO ILIAD-III e NSGO-EC-9501/EORTC-55991 che confrontava EBRT vs EBRT più chemioterapia ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) per la terapia combinata, senza raggiungere significatività statistica per la sopravvivenza globale⁽⁸⁾. Recentemente, lo studio di fase III GOG 249 ha analizzato l'impatto sulla sopravvivenza libera da recidiva (RFS) della EBRT verso VBT seguita da tre cicli di paclitaxel e carboplatino in pazienti con HIR. In questa popolazione

l'89% aveva eseguito l'infodectomia con esito negativo. Non sono state evidenziate differenze nel RFS tra i due bracci di trattamento con aumento della tossicità acuta e neurologica per il braccio di chemioterapia. Sebbene la valutazione degli effetti collaterali a lungo termine abbia bisogno di un follow-up più lungo, questi risultati hanno indotto gli autori a concludere che la EBRT pelvica rimane il trattamento standard per questo gruppo di pazienti⁽⁷⁾.

Inoltre, il recente studio PORTEC-3 fornisce ulteriori dati per definire il miglior approccio terapeutico^(10,11). Questo studio ha valutato il ruolo della chemioterapia durante e dopo la radioterapia (CTRT) rispetto alla sola EBRT pelvica nelle donne con carcinoma dell'endometrio a rischio alto ed intermedio-alto (stadio IA, G3 con LVSI; stadio IB grado 3; stadio II di qualsiasi grado; stadio III di carcinoma endometrioidale e stadio IA-III di carcinoma sieroso o a cellule chiare). Da notare che circa la metà delle pazienti aveva una malattia in fase iniziale ad alto rischio (G3= 28% e istologia non endometrioidale=25%) e il 45% aveva una malattia allo stadio III. L'aggiornamento pubblicato di recente con un follow-up mediano di 72.6 mesi ha mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza e della sopravvivenza libera da recidiva (FFS) a 5 anni. Analizzando i risultati per stadio, il trattamento adiuvante combinato per donne con tumori stadio I-II non sierosi ha mostrato solo un piccolo miglioramento assoluto, vale a dire il 2% nella sopravvivenza globale a 5 anni e il 4% nella FFS. Di conseguenza, prendendo in considerazione i risultati degli studi GOG249 e PORTEC-3, la decisione in merito all'utilizzo di un trattamento combinato in questi stadi iniziali dovrebbe essere discussa caso per caso, tenendo in considerazione il rapporto costo/beneficio. Le linee guida delle principali società scientifiche europee suggeriscono che la sola brachiterapia adiuvante in luogo dell'irradiazione pelvica a fasci esterni potrebbe essere considerata nelle pazienti con neoplasia endometriale endometrioidale stadio I G3 o stadio II G1, LVSI negative per ridurre la recidiva vaginale⁽⁷⁾.

Raccomandazioni: Per i pazienti con Stage IA e IB con sostanziale LVSI, Stage IBG3, Stage II G1 con sostanziale LVSI e Stage IIG2-3 (MMRd e NSMP):

E' raccomandata la radioterapia adiuvante a fasci esterni.

Può essere considerata l'aggiunta (concomitante e/o sequenziale) di chemioterapia alla radioterapia a fasci esterni, specialmente per il grado 3 e/o LVSI sostanziale.

La brachiterapia adiuvante sulla cupola vaginale può essere considerata nelle pazienti con neoplasia endometriale endometrioidale stadio I G3 o stadio II G1, LVSI negative.

Alto rischio

Secondo la nuova classificazione di rischio riportata in tabella 1, le pazienti con stadio III-IVA senza malattia residua dopo chirurgia, con stadio I-IVA p53abn, o con carcinomi non endometrioidali ad ogni stadio con invasione miometriale e senza malattia residua sono tutti considerati ad alto rischio.

I recenti dati di tre studi di fase III (PORTEC-3, GOG #249 e GOG #258), che includono pazienti ad alto-intermedio e ad alto rischio, due dei quali sono stati descritti nella sezione precedente, hanno portato ad un cambiamento nel paradigma di trattamento.

L'analisi aggiornata del PORTEC-3, con un follow-up mediano di 72 mesi, ha mostrato un beneficio del 5% della sopravvivenza globale e un beneficio del 7% in FFS nel gruppo sottoposto a radiochemioterapia concomitante più chemioterapia adiuvante, rispetto alla sola radioterapia. Nell'analisi di sottogruppo, le donne con carcinoma endometriale stadio III insieme a quelle con istologia sierosa hanno ottenuto il massimo beneficio dall'aggiunta di chemioterapia a EBRT. Tradizionalmente, i tumori a cellule chiare e sierosi sono stati considerati insieme, a causa della loro prognosi peggiore. Tuttavia, in questa analisi del PORTEC-3, la frequenza di recidiva tra le donne con tumori a cellule chiare (in particolare p53 Wild Type) è stata simile a quella delle donne con tumori endometrioidi e nettamente inferiore a quella dei tumori sierosi.

In termini di profilo di sicurezza, l'aggiunta di chemioterapia ha portato a tossicità significativamente più elevata correlata al trattamento, ma la maggior parte delle differenze si è risolta a partire dai 12 mesi, con persistenti differenze solo nella neuropatia sensoriale di grado 2 a lungo termine.^(10,11)

Nello studio GOG-258, 813 donne con cancro endometriale allo stadio III-IVA sono state randomizzate per ricevere EBRT pelvica con chemioterapia concomitante e adiuvante (stesso regime dello studio PORTEC-3), o per ricevere la sola chemioterapia (6 cicli di carboplatino e paclitaxel). Sebbene non siano state riscontrate differenze nella RFS e nella sopravvivenza globale, è stato osservato un maggior numero di recidive vaginali e pelviche e / o para-aortiche nelle donne trattate con la sola chemioterapia⁽¹²⁾. Tenendo conto dei risultati di queste due studi, il beneficio ottenibile aggiungendo la chemioterapia alla radioterapia e il conseguente aumento del tasso di tossicità dovrebbero essere discussi nell'ambito del processo decisionale condiviso tra i

medici e le loro pazienti. Mentre la radiochemioterapia o la sola chemioterapia è il regime raccomandato per le pazienti ad alto rischio, la radioterapia da sola può essere raccomandata nei casi di comorbidità maggiori e controindicazioni alla chemioterapia.

In considerazione del valore prognostico emergente della classificazione molecolare, l'impatto della chemioterapia per ogni sottogruppo molecolare è stato analizzato utilizzando i campioni di tessuto del PORTEC-3. I risultati di questa analisi hanno mostrato che le pazienti con p53abn avevano la prognosi più sfavorevole indipendentemente dall'istologia, mentre POLEmut rappresentava un fattore prognostico favorevole anche tra i casi ad alto grado e stadio avanzato. E' inoltre emerso un diverso effetto del trattamento radiante versus la radiochemioterapia all'interno dei sottogruppi molecolari. Le pazienti con p53abn hanno avuto un beneficio molto significativo dal trattamento combinato, indipendentemente dal tipo istologico e dallo stadio, mentre le pazienti con POLEmut hanno avuto un'eccellente sopravvivenza in entrambi i bracci di trattamento. Le pazienti con MMRd e NSMP hanno avuto invece un risultato intermedio: quando le differenze nell'effetto del trattamento adiuvante sono state analizzate tra questi sottogruppi molecolari, non è stato osservato alcun beneficio della radiochemioterapia rispetto al solo trattamento radiante nelle pazienti con MMRd. Le pazienti con NSMP mostravano una tendenza a beneficiare della radiochemioterapia, simile all'esito complessivo dello studio⁽¹³⁾.

I carcinosarcomi, attualmente considerati tumori endometriali metaplastici, non sono stati inclusi negli studi sopra citati. Sono considerati uniformemente ad alto rischio e la maggior parte sono classificati come p53abn

Raccomandazioni: Nelle pazienti ad alto rischio si raccomanda una radioterapia a fasci esterni con chemioterapia concomitante e adiuvante.

Possono essere utilizzate chemioterapia e radioterapia sequenziali.

La chemioterapia da sola è un'opzione alternativa gravata da un maggior tasso di recidive linfonodali pelviche e lomboartiche e da una maggiore tossicità.

Bibliografia

- 1) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003 May;89(2):201-9. .
- 2) Group AES, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9658):137-46.
- 3) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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.* 2016;22(16):4215-24.
- 4) Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J SurgPathol.* 2018;42(5):561-8.
- 5) Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1067-74.
- 6) Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(8):1429-37.
- 7) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Schouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiother Oncol.* 2021 Jan;154:327-353.
- 8) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46(13):2422-31.

- 9) Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, 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;37(21):1810-8.
- 10) de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. 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;20(9):1273-85.
- 11) de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.
- 12) Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317-26.
- 13) Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-97.

Quesito Clinico 2°: Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva (P) è raccomandabile integrare la radioterapia adiuvante (I) con la chemioterapia rispetto alla sola radioterapia (C)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1)

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.

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio pubblicato da de 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, endometrioidi, G3, LVSI 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 IIC (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 (CTRT) (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]; $p=0.011$)

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

Il lavoro più datato di Hogberg et al ⁽⁴⁾ si riferisce all'analisi combinata di due trials nelle pazienti ad alto rischio: lo studio NSGO/EORTC e lo studio Mango. Erano eleggibili pazienti in stadio I-III FIGO, senza residuo di malattia e ad alto rischio di recidiva. Le pazienti erano randomizzate a ricevere radioterapia pelvica con o senza chemioterapia sequenziale. Endpoint primari: OS e FFS. Endpoint di interesse: recidive vaginali, pelviche e a distanza. Gli outcome di beneficio riportati sono i seguenti: Nello studio NSGO/EORTC l'associazione della chemio alla radioterapia determinava una riduzione del rischio di recidiva o morte del 36 % (HR 0.64, 95 % CI 0.41-0.99; $P=0.04$); lo studio MaNGO- mostrava dati nella stessa direzione (HR 0.61), sebbene non significativi. Nell'analisi combinata i risultati sono stati analoghi, ma con minore intervallo di confidenza (HR 0.63, CI 0.44-0.89; $P=0.009$). Nella analisi combinata la sopravvivenza globale si approssimava alla significatività (HR 0.69, CI 0.46-1.03; $P=0.07$), mentre la sopravvivenza cancro-specifica era statisticamente significativa (HR 0.55, CI 0.35-0.88; $p=0.01$). Riguardo agli outcome di danno nello studio NSGO/EORTC si sono verificati 8 eventi avversi severi (SAE) nel braccio radiochemioterapico versus 1 SAE nel braccio di sola radioterapia.

Nello studio MaNGO si è osservato leucopenia grado 3/4 in 12 casi (16 %); neutropenia grado 3/4 in 22 (30 %); piastrinopenia grado 2 in 7 (9 %); anemia grado 2 in sette (9 %); nausea e vomito grado 3/4 in 4 (5 %).

Limiti delle evidenze

L'aggiornamento dello studio di de Boer SM, et al del 2019 che ha mostrato un vantaggio in termini di OS a favore del braccio di combinazione riguarda una analisi post hoc con un update della sopravvivenza. Il vantaggio non era presente nell'analisi primaria.

Bilancio tra benefici e danno

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che la chemio-radioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometrioidale dell'endometrio ad alto rischio, migliora la sopravvivenza libera da recidiva, e solo nelle analisi post hoc anche la sopravvivenza globale, a fronte di un aumento della tossicità e un peggioramento della qualità di vita nel breve termine.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chemio-radioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometrioide dell'endometrio ad alto rischio, può essere presa in considerazione dopo adeguato colloquio informativo	Positiva debole

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°2

- de Boer SM, et al Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):295-309
- de Boer SM, et al 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 Sep;20(9):1273-1285
- Hogberg T et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer - results from two randomised studies *Eur J Cancer.* 2010 Sep; 46(13): 2422–2431.

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, Milesshkin 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, Milesshkin 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]

8. 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.

Nella recidiva vaginale isolata, in assenza di un precedente trattamento radiante, la radioterapia a fasci esterni e/o brachiterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-89% dei casi (trial PORTEC 1)

⁽¹⁾⁽²⁾. Pazienti con metastasi a distanza isolate (ad es recidiva isolata su linfonodi paraortici) sembrano giovare della resezione chirurgica per un prolungato intervallo libero da ulteriore progressione⁽³⁾.

Nella maggior parte dei casi tuttavia, le pazienti presentano ripresa di malattia multifocale a distanza e pertanto una chemioterapia o ormonoterapia sistemica rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. Ad oggi, le pazienti in ricaduta che non abbiano ricevuto in precedenza un trattamento chemioterapico sistemico vengono avviate ad un regime di combinazione con Carboplatino-Paclitaxel, che rappresenta la terapia standard del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico sulla base del trial randomizzato GOG 209 ⁽⁴⁾. Lo studio ha confrontato la combinazione Carboplatino-Paclitaxel verso la tripletta Cisplatino-Adriamicina-Paclitaxel (TAP) dimostrando una sostanziale eguaglianza dei due bracci di trattamento in termini di sopravvivenza globale (OS mediana 37 v 41 mesi rispettivamente; hazard ratio [HR], 1.002; 90% CI, 0.9 a 1.12) e di sopravvivenza libera da ricaduta (PFS mediana 13 v 14 months; HR, 1.032; 90% CI, 0.93 a 1.15) a fronte di una tossicità significativamente ridotta nel braccio Carboplatino-Paclitaxel.

L'ormonoterapia è un'opzione di trattamento della malattia recidivante e metastatica 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. La metanalisi pubblicata, che ha analizzato 6 trial randomizzati includenti un totale di 542 pazienti con tumore dell'endometrio avanzato o metastatico, trattate con vari tipi di ormonoterapia, in monoterapia o in combinazione 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⁽⁵⁾. Un più recente 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 ⁽⁶⁾.

Non esistono al momento trattamenti chemioterapici in indicazione per la seconda linea nel carcinoma dell'endometrio. 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%). Inoltre mancano studi randomizzati e pertanto nessun regime può essere proposto come standard terapeutico.

L'impiego di farmaci anti-angiogenetici non ha prodotto sostanziali vantaggi terapeutici. Nello studio MITO END-2, che ha incluso 108 pazienti con carcinoma endometriale avanzato o recidivante che avevano ricevuto fino ad 1 linea di trattamento precedente, il bevacizumab somministrato in associazione a 6-8 cicli di carboplatino taxolo e a seguire in mantenimento sino a progressione non ha determinato un significativo miglioramento della PFS rispetto alla sola chemioterapia⁽⁷⁾.

Gli inibitori dei checkpoint immunitari sono stati testati nell'ambito di trial clinici ancora in corso, ma sembrano già evidenziare risultati incoraggianti nelle pazienti MMRd/ MSI-high con tumore endometriale avanzato o recidivante. Lo studio GARNET (NCT02715284) di fase I-II ha dimostrato che nelle pazienti con queste caratteristiche cliniche l'impiego di dostarlimab permette di raggiungere il 43% di risposte obiettive⁽⁸⁾. Sulla scorta di questi dati, da gennaio 2021 è attivo in Europa un Expanded Access Program (EAP) che permette di accedere al farmaco in pratica clinica per le pazienti con neoplasia endometriale localmente avanzata (FIGO \geq IIIb) o recidivata, purché precedentemente trattata con carboplatino-paclitaxel.

Alla luce delle attuali opzioni terapeutiche si può concludere che il beneficio di un trattamento sistemico è modesto e di breve durata, pertanto la cura della malattia localmente avanzata/ metastatica rappresenta un unmet clinical need per la comunità scientifica.

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. Nakamura H, Takehara K, Samura O et al. Cytoreductive surgery for isolated para-aortic lymph node recurrence of endometrial cancer: report of four cases and a review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2014;35 (5):535-538.
4. Miller DS, Filiaci VI, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG209). *J Clin Oncol* 2020;39:3841-3850
5. Kokka F, Brockbank E, Oram D et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12)
6. Mileshkin LR, Edmondson RJ, O'Connell R, et al. Phase II study of anastrozole in recurrent estrogen (ER) / progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial—ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 29-37
7. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: the MITO END-2 trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155(3): 406-412.
8. Oaknin A, Sullivan RJ, Pothuri B et al. Preliminary safety, efficacy and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I-II clinical trial of the anti PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154 (Suppl.1) Abstract LBA36

9. Nuove prospettive terapeutiche nella malattia avanzata

Recentemente il TCGA ha permesso di formulare una caratterizzazione genomica integrata del carcinoma endometriale ⁽¹⁾ (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 (MMRd/MSI-High) presentano infatti un alto tasso mutazionale e sono potenzialmente bersaglio di target therapy. In particolare questi due sottotipi presentano incremento del numero di *tumor-infiltrating lymphocytes* TILs e dell'espressione di PD1 e del suo ligando PD-L1, suggerendo un forte razionale all'impiego dell'immunoterapia⁽²⁾. Per migliorare ulteriormente l'efficacia terapeutica degli inibitori del check-point immunitario in entrambe i setting MMRd/MSI-high o MMRp/MSS si sta valutando l'approccio di combinazione con altre classi di farmaci. La combinazione di Pembrolizumab + Lenvatinib (antiangiogenetico) ha ottenuto un tasso di risposte del 38% su tumori privi di caratteristiche di instabilità ⁽³⁾. Questa combinazione nel 2019 ha ricevuto la approvazione FDA per il trattamento di seconda linea per le pazienti con MSI low o MMR proficient avendo dimostrato un vantaggio di PFS e OS nello studio di fase 3. Lo studio LEAP, attualmente in corso, è stato disegnato per confermare l'efficacia della combinazione anche nella prima linea di terapia.

Dal momento che è stato ipotizzato un ruolo favorente l'esposizione di antigeni derivante dall'attività citotossica della chemioterapia, diversi studi hanno testato l'associazione di inibitori del checkpoint con la chemioterapia. Diversi studi multicentrici randomizzati di fase II-III stanno esplorando la validità di carboplatino/paclitaxel ± immunoterapia (RUBY, MITO END3, AtTend, NRG-GY018) nella malattia avanzata o recidivante.

Inoltre vi sono forti indicazioni che le neoplasie che presentano un difetto dei meccanismi di riparazione della doppia elica, quali quelli BRCAm, siano più immunogeniche e sensibili ai farmaci inibitori del check-point⁽⁴⁾. Pertanto, una terza strategia di associazione alla immunoterapia è rappresentata dall'impiego combinato con inibitori di PARP, nel sottogruppo di tumori dell'endometrio tipo POLE ultramutated e MSI. Vi sono attualmente in corso trial di fase II-III randomizzati 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 DOMEK Trial- fase II, del Dutch Gynecologic Oncology Group, che

arruola pazienti con neoplasia dell'endometrio recidivante, refrattaria o metastatica alla combinazione di durvalumab +olaparib (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03951415).

Nel tumore endometriale caratterizzato dall'assetto molecolare "low copy number", a prognosi intermedia, dati interessanti sembrano emergere dallo studio randomizzato di fase II NSGO/PALEO/ENGOT-EN3 (NCT02730429) che testa la combinazione di un inibitore delle aromatasi (letrozolo) ± un inibitore delle cicline (palbociclib) nei tumori che esprimono recettori dell'estrogeno ed in cui vi è un significativo aumento del tasso di risposte obiettive nel braccio di combinazione (ORR 37.8% vs 63.6%)⁽⁵⁾.

I tumori con caratteristiche di stabilità genomica e ad alta espressione di TP53 sono per definizione a cattiva prognosi e, più frequentemente, appartengono all'istotipo sieroso. Qui un approccio terapeutico interessante si è sviluppato dall'osservazione che fino al 60% di essi può over-esprimere HER2. Lo studio randomizzato di fase II (NCT01367002) in tumori ad istotipo sieroso ha indagato l'efficacia della terapia di mantenimento con trastuzumab al termine di un trattamento chemioterapico con carboplatino e paclitaxel di I linea, rispetto alla sola chemioterapia. I dati evidenziano un significativo aumento del tasso di risposte obiettive (ORR 44% vs 75%) e di sopravvivenza libera da progressione (8 mesi vs 12.5 mesi) e globale (mediana non raggiunta) nel braccio di associazione con trastuzumab⁽⁶⁾.

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-kβ. Nello studio SIGN (NCT02025985) pazienti senza ulteriori opzioni terapeutiche hanno ottenuto un controllo di malattia di 12 mesi nel 45% dei casi. Il trial SIENDO (ENGOT, fase III, randomizzato in doppio cieco con placebo), di recente attivazione, valuterà l'impiego di Selinexor come mantenimento orale dopo chemioterapia standard per pazienti in IV stadio o con recidiva di carcinoma endometriale.

Bibliografia

1. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.
2. Murali R, Grisham RN, Soslow RA. The role of pathology in target therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2018; 148:213-221
3. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992
4. 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
5. Mirza MR et al. Abstract LBA28- ESMO 2020.
6. Fader AN, Roque DM, Siegel E et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15):3928-3935

10. Follow up

La diagnosi di recidiva di malattia in una fase asintomatica non è stata associata ad un beneficio nella sopravvivenza a lungo termine e pochi sono 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 revisioni di letteratura e consensi di esperti⁽¹⁾.

La combinazione di esame clinico ed anamnesi volta alla ricerca di eventuali sintomi di ricaduta sembra presentare un'elevata accuratezza diagnostica. In revisioni sistematiche questa è risultata infatti pari a circa all'80%⁽²⁾ e la sintomaticità della recidiva è stata riscontrata in un *range* variabile tra il 41% e l'83% delle pazienti. Non esistono invece dati riproducibili a supporto di una anticipazione diagnostica e di un miglioramento della sopravvivenza con un follow-up intensivo.

Poichè gran parte delle recidive avvengono a livello della cupola vaginale, è stato indagato il ruolo dell'esame citologico, da includere nel corso dell'esame clinico. Il tasso di riscontro di recidiva con questa metodica è risultato compreso tra 0-6.8% con discutibile vantaggio costo-beneficio.

L'utilità della misurazione sierologica del marcatore CA125 è molto incerta nei tumori dell'endometrio e il valore di questa osservazione è limitato ad un unico lavoro pubblicato nel 1994.

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche le metodiche radiologiche, riviste in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology del 2011)⁽³⁾. L'uso dell'ecografia pelvica nel follow-up è stata associata ad una accuratezza diagnostica compresa tra 4-31% pertanto mancano 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%⁽⁴⁾ 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. 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⁾. 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⁽⁵⁾. 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 terzo 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, che rimangono ovviamente insostituibili a giudizio clinico o in presenza di sintomi.

Le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che la maggior parte delle recidive avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale. Poiché una percentuale variabile tra il 14% e il 47% delle recidive avviene a livello pelvico o vaginale⁽²⁾, e pertanto è potenzialmente curabile, la determinazione dell'adeguata frequenza della sorveglianza appare cruciale. Lo studio italiano multicentrico randomizzato TOTEM (NCT 00916708), presentato all'ASCO 2021⁽⁶⁾, ha previsto un follow-up diversificato in relazione al rischio di recidiva. Lo studio, condotto su 1847 pazienti radicalmente operate per neoplasia endometriale, ha raggiunto un follow-up di 72 mesi. Il trial era disegnato su due coorti di pazienti, a basso rischio (FIGO IA,G1-G2) e ad alto rischio (FIGO IA,G3- ≥IB) in ciascuna delle quali si prevedeva l'allocatione ad un follow-up quinquennale di tipo minimale (visita quadrimestrale ogni 4-6 mesi) ovvero ad un follow-up quinquennale di tipo intensivo (visita quadrimestrale+ citologia vaginale e TC torace addome completo annuale, con l'aggiunta di CA125 ed ecografia pelvica quadrimestrale nel gruppo ad alto rischio). L'end point principale era di valutare la sopravvivenza globale. I risultati emersi non hanno evidenziato nessun beneficio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia, né differenze di qualità di vita percepita, del follow-up intensivo rispetto a quello minimale, sia nella coorte delle pazienti a basso rischio, sia in quella ad alto rischio.

Auspicabile è però che il medico che conduce il follow-up identifichi eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. E'infatti importante ricordare che, specie se in età premenopausale, questo può insorgere in soggetti affetti da S. di Lynch, un difetto dei meccanismi di "mismatch repair" ereditato in maniera autosomica dominante. 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. 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 e ad una corretta pianificazione della sorveglianza clinica dedicata⁽⁷⁾.

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

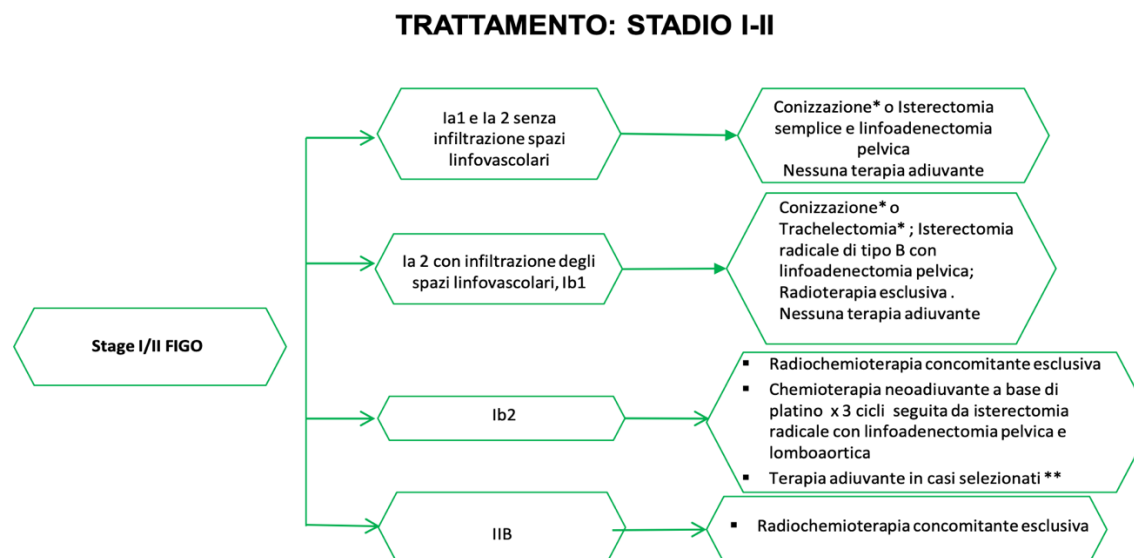
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (Lajer H, <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2010)	2	Positiva forte
-----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----------------

Bibliografia

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of evidence (March 2009). Available at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Zola P et al. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: a multicenter randomized controlled trial the TOTEM study (NCT 00916708) ASCO meeting 2021
7. 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 CERVICE

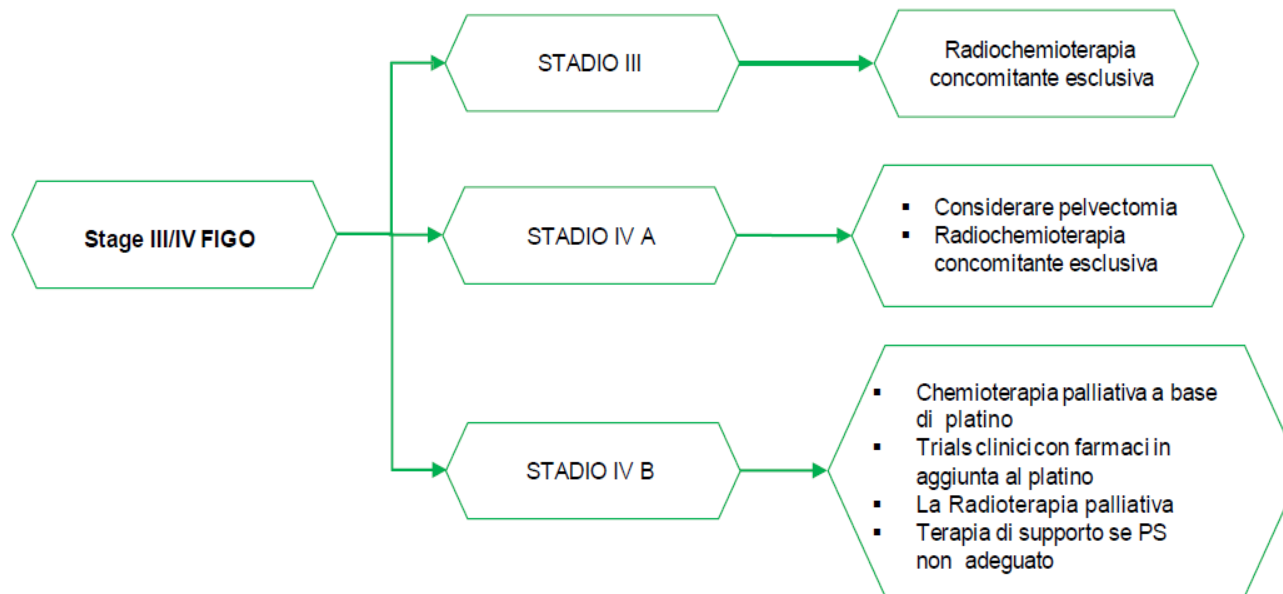
Figure



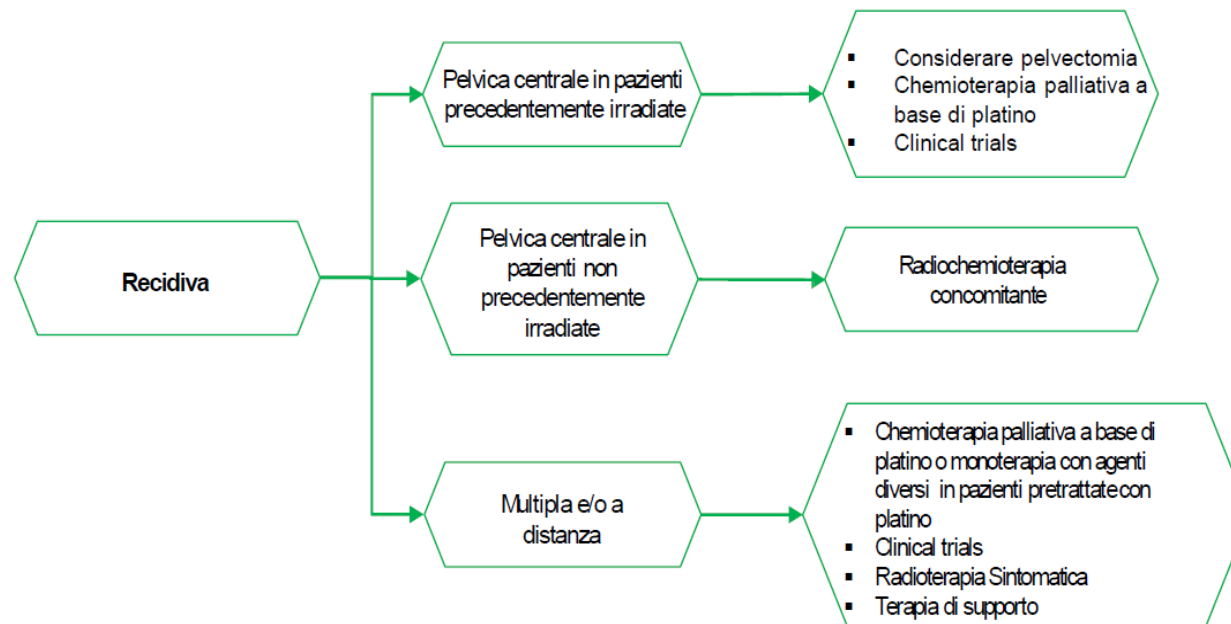
* In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

** 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



11. Introduzione: incidenza e mortalità nel Carcinoma della Cervice

In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età e complessivamente l'1.3% di tutti quelli diagnosticati ⁽¹⁾.

Nel Mondo, nel 2020, sono stati registrati 604.000 nuovi casi e 342.000 decessi⁽²⁾, rappresentando il quarto tumore per incidenza nel sesso femminile ⁽³⁾. Inoltre, si stima che circa l'84% dei casi di tumore cervicale si verifichi attualmente nei Paesi in via di sviluppo ⁽⁴⁾.

L'incidenza globale e i tassi di mortalità dipendono strettamente dalla presenza di programmi di screening per lesioni precancerose e della vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV), entrambi maggiormente disponibili nei Paesi industrializzati. Infatti, negli ultimi 50 anni, grazie a questi interventi, nei paesi industrializzati è stata registrata una riduzione dell'incidenza (circa del 75%) e della mortalità da tumore della cervice ⁽⁵⁾, benché vi siano alcune eccezioni ⁽⁶⁾.

Secondo alcuni modelli, se si raggiungessero tassi di vaccinazione del 70% in tutto il mondo, si assisterebbe ad una diminuzione di 344.520 nuovi casi ogni anno e si eviterebbero 178.182 morti causate dal tumore della cervice⁽⁷⁾. Sorprendentemente, in paesi che hanno raggiunto tassi di vaccinazione > 70%, tra cui figura l'Australia, si è già registrato un 38% della riduzione della displasia di alto grado ⁽⁸⁾. I dati suggeriscono che lo screening con PAP test unitamente alla vaccinazione HPV possono ridurre notevolmente l'incidenza del tumore della cervice in Paesi in via di sviluppo.

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a scomparire 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 casi su 100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale a 4.5 per 100.000 donne, ma rimane comunque estremamente bassa, tra i 30 e i 40 anni è 14 per 100.000 donne, tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco di incidenza con 16 casi ogni 100.000 donne e sopra i 65 anni l'incidenza ricomincia a scendere con 14 casi ogni 100.000 donne ⁽⁹⁾.

In Italia, la malattia è più frequente tra le donne di origine straniera, emigrate da paesi in cui non sono disponibili i programmi di screening e di vaccinazione presenti invece in Italia fin dagli anni 80. In alcuni stati dell'Africa la malattia incide ancora per più di 40 casi ogni 100.000 abitanti rispetto all'Europa occidentale e agli Stati Uniti dove l'incidenza media è inferiore a 10 casi per 100.000 abitanti ⁽²⁾.

Bibliografia

1. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2020
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
5. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
6. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, et al. Incidence of Cervical Cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol* 2021; 7:456.
7. Van Kriekinge G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014; 32:733.
8. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377:2085.
9. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2019

12. Fattori di rischio

I due principali tipi istologici di tumore della cervice (carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma) condividono molti degli stessi fattori di rischio⁽¹⁻³⁾.

Tumore della Cervice HPV-correlato – Nella maggior parte dei casi diagnosticati, il tumore della cervice è causato dall'infezione da papillomavirus umano (HPV).

I fattori di rischio associati ai tumori HPV-correlati includono:

- Inizio precoce dell'attività sessuale - Rispetto alle donne con 21 anni di età o superiore al tempo del primo rapporto sessuale, il rischio è circa 1,5 volte per le donne con 18-20 anni al tempo del primo rapporto e 2 volte superiore per le più giovani con meno di 18 anni
- Numero elevato di partner - il rischio di sviluppare il cervicocarcinoma è doppio nelle donne con due partner e triplo in quelle con sei o più partner rispetto alle donne con partner singolo
- Partner sessuale ad alto rischio (es. partner con più partner sessuali o con una nota infezione da HPV)
- Storia di infezioni sessualmente trasmesse (es. Clamidia Trachomatis, Herpes genitale).
- Giovane età alla prima gravidanza (meno di 20 anni) e gravidanze multiple (tre o più nascite a termine); queste sono probabilmente correlate all'esposizione all'HPV attraverso i rapporti sessuali
- Storia di neoplasia o cancro intraepiteliale squamoso vulvare o vaginale (l'infezione da HPV è anche l'eziologia della maggior parte dei casi di tali neoplasie).
- Immunosoppressione (es. infezione da HIV).

Tumore della Cervice Non HPV-correlati

- Status socio-economico basso – l'incidenza e la mortalità del tumore della cervice sono più alti in donne che vivono in comunità con livelli maggiori di povertà. Probabilmente ciò è correlato con l'accesso limitato all'assistenza sanitaria e ai programmi di screening di tali categorie
- Uso di contraccettivi orali
- Fumo di sigaretta - Il fumo è associato ad un aumento del rischio di carcinoma a cellule squamose ma non di adenocarcinoma.
- Genetica - Sebbene non esista una teoria genetica definita per il tumore della cervice, studi sulla popolazione hanno mostrato un aumento dell'incidenza di carcinoma della cervice all'interno dei componenti di una stessa famiglia. Sono attualmente in corso degli studi per identificare alterazioni genetiche che possono rendere le pazienti meno in grado di contrastare le infezioni persistenti da HPV e più suscettibili allo sviluppo del tumore della cervice. I risultati ottenuti fino ad oggi mostrano un'associazione del tumore della cervice con una grande varietà di polimorfismi in un'ampia varietà di geni, compresi quelli che regolano l'immunità e la suscettibilità, la produzione di citochine, l'angiogenesi, le vie di soppressione del tumore.

Bibliografia

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Edition 11th, 2018

13. Istologia e 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^(1,2):

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

I sottotipi di papillomavirus umano (HPV) associati con il carcinoma a cellule squamose sono diversi da quelli associati con l'adenocarcinoma. In uno studio internazionale condotto su oltre 3000 donne con diagnosi di tumore della cervice, la distribuzione dei tipi istologici era:

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

Gli adenocarcinomi squamosi manifestano una differenziazione sia ghiandolare che squamosa. Possono essere associati ad una prognosi peggiore rispetto ai carcinomi a cellule squamose e agli adenocarcinomi. I tumori neuroendocrini o a piccole cellule possono originare nella cervice ma sono infrequenti. Il rhabdomyosarcoma della cervice uterine è raro; tipicamente si sviluppa in pazienti giovani. Anche il linfoma primitivo della cervice e i sarcomi cervicali sono istotipi rari.

Dopo la conferma istologica di neoplasia cervicale, si avvia un complesso processo di indagini cliniche e strumentali⁽¹⁾ 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.

RM-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 risulta 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.

Rappresenta quindi l'esame di prima scelta per la valutazione dell'estensione tumorale locale raccomandato dall'ESUR⁽³⁾.

18 FDG PET-TC è raccomandata per la valutazione di linfonodi e eventuali metastasi a distanza in Pazienti con stadio IB3 (tumore > 4 cm di dimensione) o superiore e per il monitoraggio della risposta al trattamento e la ristadiazione di recidiva nota/clinicamente sospetta.

- *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.

- *TC total body o TC torace con mdc*, nelle lesioni localmente avanzate, per lo studio di malattia a distanza in alternativa alla PET-TC

Bibliografia

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262.
2. WHO classification of tumours. Editorial board. Tumours of the uterine cervix in Female Genital tumours. WHO Classification of Tumors – 5 th edition 2020.
3. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani BG et al Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021 Oct;31(10):7802-7816.

14. 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.

15. 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 neoplastica degli spazi linfovaskolari (LSVI) ed istotipo.

Lo stadio di malattia rimane il più importante fattore prognostico per il carcinoma della cervice uterina, come riportato nel 26° FIGO Annual Report. La suddivisione degli stadi in IB1 (< 4 cm) e IB2 (> 4cm) stratifica la prognosi in termini di sopravvivenza e di possibilità di controllo locale di malattia. L'infiltrazione bilaterale dei parametri e la malattia estesa sino alla parete pelvica sono correlati a tassi di sopravvivenza inferiori e ad un minor controllo di malattia⁽¹⁾.

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

La presenza di LSVI è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia⁽²⁻⁴⁾.

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 istopatologica 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 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	LVSI*	Invasione stromale
Rischio basso	< 2 cm	Negativa	1/3

Rischio intermedio	≥ 2 cm < 2cm	Negativa Positiva	Qualsiasi Qualsiasi
Rischio alto	≥ 2 cm	Positiva	Qualsiasi

* Si intende invasione degli spazi linfovascolari sostanziale in analogia a quanto descritto per l'endometrio

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) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):641-655.
- 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.

16. Trattamento in base allo stadio

16.1 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⁾; in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni piccole⁽¹⁾. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO₂, ago a radiofrequenza^(2, 3).

In ogni caso, nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo)⁽²⁾ ed il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico⁽³⁾.

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⁽⁴⁾. Il rischio di CIN3+ occulto è basso e dipende soprattutto dalla precedente citologia: 3.8% dopo LSIL o HPV+ ASC-US, 15% dopo HSIL⁽⁵⁾. 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⁽⁶⁾.

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⁽⁷⁾; 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⁽⁸⁾.

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, 8).

16.2 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-IB2) ed il IIA1.

Chirurgia

Le attuali linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica come trattamento standard del cervicocarcinoma precoce (9-11), 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⁽¹²⁾.

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⁽¹³⁾. 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⁽¹⁴⁾.

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⁽¹⁵⁾. Nella tabella di seguito, nel dettaglio, i tipi di isterectomia radicale secondo l'ultima rivisitazione del 2017⁽¹⁶⁾.

Classificazione dell'isterectomia radicale⁽¹⁶⁾

Isterectomia radicale	Parametrio Laterale	Parametrio anteriore	Parametrio posteriore
Tipo A	Escissione effettuata 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 linfoadenectomia 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^(10-12, 17) 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)⁽¹⁸⁾. L'isterectomia di tipo C resta ~~a nostro avviso~~ consigliabile nella malattia allo stadio IB2 per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice. Nella tabella di seguito, nel dettaglio, il tipo di isterectomia radicale suggerito in base al rischio prognostico⁽¹⁰⁾.

Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici: tipo(i) di isterectomia radicale suggeriti⁽¹⁰⁾

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)

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)⁽²⁰⁾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⁽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^(19, 24).

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 istotipo "non sfavorevole", assenza di metastasi linfonodali e/o a distanza⁽²⁵⁾. 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⁽²⁶⁾, se desiderose di prole, la trachelectomia semplice o, meglio, ai fini gestazionali, l'ampia conizzazione^(35, 27-30) sempre associata a linfoadenectomia pelvica (laparoscopica). In questo subset di pazienti per tumori superiori a 2cm, in centri di riferimento, è stata praticata una chemioterapia neoadiuvante seguita da ampia conizzazione^(31, 32).

Nuove prospettive chirurgiche sono rappresentate della tecnica del linfonodo sentinella, una recente meta-analisi riporta una detection rate del 95% ed una sensibilità del 100% nei carcinomi della cervice uterina stadio IA2+IB1. Per quanto riguarda l'introduzione della chirurgia mini-invasiva nel trattamento del carcinoma precoce della cervice uterina, ampi e recenti studi (uno prospettico randomizzato multicentrico, l'altro retrospettivo di coorte / SEER condotti dall'MD Anderson Cancer Center, e un terzo europeo retrospettivo multicentrico), 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⁽³³⁻³⁵⁾, 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 in base al desiderio di prole e a definiti fattori di rischio (istotipo, dimensioni del tumore, invasione stromale e degli spazi linfovaskolari, presenza di metastasi linfonodali)⁽³⁶⁾. Va sottolineato, infine, che le opzioni chirurgiche meno estensive, conservative o meno, nello stadio IB-IIA, sono tuttora da considerare sperimentali ed andrebbero riservate a centri di riferimento oncologico nell'ambito degli studi controllati attualmente in corso.

Quesito Clinico N°3: Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce (P), l'approccio laparoscopico / robotico (I) offre risultati equivalenti rispetto all'approccio laparotomico in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia (C)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

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. 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&SafetyMonitoringCommittee. 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 (33). Riguardo agli outcomes di beneficio si è osservato: che 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) e 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 per età, body mass index (BMI), stadio di malattia, LVSI e coinvolgimento linfonodale. Per quanto riguarda 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 e nessuna differenza in termini di morbidità a breve e lungo termine.

Il report successivo di Obermaier ha riportato in dettaglio i dati di safety di questo studio randomizzato. L'incidenza di eventi intraoperatori di grado ≥ 2 era del 12% (34/279 pazienti) nel gruppo con chirurgia mini-invasiva vs 10% (26/257) nel gruppo con chirurgia tradizionale (differenza, 2.1%; 95% confidence interval, -3.3 to 7.4%; P=.45). L'incidenza post-operatoria di eventi di grado ≥ 2 è stata del 54% (152/279 pazienti) per la chirurgia mini-invasiva vs 48% (124/257) per la chirurgia open (differenza, 6.2%; 95% confidence interval, -2.2 to 14.7%; P=.14).

Limiti delle evidenze

Lo studio è stato condotto in un intervallo di tempo di quasi 10 anni. In questo periodo numerose innovazioni tecnologiche sono state introdotte, soprattutto nel settore della robotica. Due studi prospettici sono attualmente in corso.

Bilancio tra danni e benefici

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. La tossicità è stata simile per le due modalità chirurgiche

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

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°3

- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895-1904.
- Obermair A, Asher R, Pareja R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):249.e1-249.e10

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. *Obstet Gynecol* 2013 Apr;121:829-46
- 2) Ørbo AI, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):479-83.
- 3) 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
- 4) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004, 364:1678-83
- 5) Katki HA, Schiffman M, Castle PE, 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl2:22-36
- 10) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-655
- 11) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer – Version 1.2021. www.nccn.org

- 12) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303
- 13) 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* 1998;178:62-5
- 14) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J of Gynecol Cancer* 2007;17:623-8
- 15) 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
- 16) Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3406-12
- 17) Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:292-301
- 18) 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.
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:192-200
- 26) 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
- 27) Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al. Small volume stage IB1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012;126:73-7
- 28) 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
- 29) 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
- 30) Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril* 2020;113:685-703
- 31) Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:438-43
- 32) Burbano J, Heredia F, Sanabria D, Ardila EG, Viveros-Carreño D, Rodriguez J. Neoadjuvant chemotherapy prior to fertility-sparing surgery in cervical tumors larger than 2 cm: a systematic review on fertility and oncologic outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:387-398
- 33) Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-904
- 34) Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-14
- 35) Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al; SUCCOR study Group. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*.2020;30:1269-1277
- 36) Gregg S, Scaffa C. Surgical management of early cervix cancer: the shape of future studies. *Curr Oncol Rep* 2012;14:527-34

Radioterapia esclusiva

Le neoplasie della cervice uterina in stadio FIGO IB1-IB2- IIA1, possono essere trattate con radioterapia esclusiva, in alternativa alla chirurgia, con controllo locale, sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza

globale e tossicità, non significativamente diversi tra i due approcci⁽¹⁾. La chirurgia sembra invece offrire un vantaggio negli adenocarcinomi⁽¹⁾

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 delle singole istituzioni.

Il trattamento radiante esclusivo deve comprendere la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia endocavitaria cervico-vaginale⁽²⁾.

Il trattamento radiante esclusivo (Radioterapia a fasci esterni e Brachiterapia) con dosi di 80–85 Gy EQD2 al volume clinico ad alto rischio ed effettuato massimo entro 56 giorni totali di trattamento è in grado di ottenere delle probabilità di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia che superano il 90%, con tossicità tardiva inferiore al 3-4%⁽³⁾.

Radioterapia adiuvante

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

Alto rischio

E' indicata radio-chemioterapia settimanale a base di platino adiuvante in presenza anche di un solo fattore di rischio tra i seguenti (Criteri di Peters)⁽⁴⁻⁶⁾:

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

Rischio intermedio

E' indicata radioterapia transcutanea pelvica in presenza di almeno 2 dei seguenti fattori di rischio (criteri di Sedlis):⁽⁸⁻¹⁰⁾.

- interessamento degli spazi linfovascolari,
- tumore ≥ 2 cm,
- infiltrazione stromale $\geq 1/3$

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.

Il trattamento radiante adiuvante va erogato a dosi di 45-50.4 Gy (con frazionamento convenzionale di 1.8 Gy/ 2 Gy, 5 giorni a settimana), con fotoni da 6-18 MV, con tecnica 3D conformazionale (requisito minimale) o a modulazione di intensità. In caso di positività linfonodale in sede iliaca comune o in sede para-aortica, il campo di irradiazione comprenderà l'area linfonodale pelvica e quella lomboaortica.

16.3 Tumori localmente avanzati

Radiochemioterapia concomitante esclusiva

Ad oggi, il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (stadio FIGO IB3-IVA) è rappresentato dalla radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia concomitante a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Radioterapia a fasci esterni e brachiterapia

La radioterapia a fasci esterni viene erogata con tecnica 3D Conformazionale (3DCRT), o preferibilmente con IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata) o VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), per una migliore conformazione della dose alle strutture bersaglio e la limitazione della dose agli organi sani.

L'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 62/83^(14, 15) definisce i volumi di interesse clinico, individuati sulle immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento, e fuse con lo studio in risonanza magnetica (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 otturatori, pre-sacrali, iliaci esterni, iliaci interni ed iliaci comuni. 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.

Gli organi a rischio (OAR) per il distretto pelvico sono rappresentati da vescica, retto, sigma, intestino tenue, reni, teste femorali.

Sistemi di pianificazione 3D forniscono 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. In tal modo è possibile controllare e correggere il posizionamento della paziente con la massima precisione (radioterapia guidata dalle immagini: IGRT).

Il trattamento è erogato con singola frazione giornaliera nell'ordine di 1.8-2 Gy fino a raggiungere la dosetotale di 45-50 Gy.

In presenza di metastasi linfonodali iliache comuni o lomboaortiche, è indicato irradiare il distretto linfonodale con dosi profilattiche di almeno 45 Gy, e sovradosare le lesioni macroscopicamente evidenti fino a 55-60 Gy, compatibilmente con la tolleranza di organi critici quali i reni, il midollo spinale e l'intestino tenue.

La chemioterapia a base di platino, viene somministrata a dosi radiosensibilizzanti, generalmente, di 40 mg/mq, con cadenza settimanale, per almeno 5 cicli.

Negli stadi IIIB con presenza di idroureteronefrosi per coinvolgimento dell'uretere è consigliato il posizionamento di stent endoureterali o il confezionamento di nefrotomiaper garantire il transito urinario e consentire la somministrazione di chemioterapia concomitante con farmaci nefrotossici come il cisplatino.

La radioterapia transcutanea va completata con la brachiterapia cervico-vaginale^(2, 17), che rappresenta una componente fondamentale del trattamento radiante esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo⁽¹⁸⁾; con una durata cumulativa dei due trattamenti non superiore a 50-56 giorni.

È prevalentemente utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei forni vaginali. In caso di significativa malattia residua pericervicale, la tecnica interstiziale può essere usata come integrazione all'endocavitaria o in sostituzione di questa per situazioni anatomiche particolari.

La metodica più utilizzata è quella ad alto rateo di dose (HDR) e viene somministrata con dosi totali di 25-30 Gy in frazioni variabili da 5 a 7 Gy e con una dose complessiva (radioterapia esterna più brachiterapia) di 80-95 Gy EQD2⁽²⁾

Non è consigliabile sostituire la fase di brachiterapia con il sovradosaggio di radioterapia transcutanea, salvo in caso di controindicazione clinica.

La pianificazione della brachiterapia dovrebbe essere basata su immagini di 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.

L'esecuzione di un esame RM a metà trattamento (dopo 5 settimane di chemioterapia con cisplatino associata a radiazioni a fascio esterno (EBRT) e prima della brachiterapia intracavitaria) consente un preciso adeguamento della dose di brachiterapia in proporzione al volume residuo tumorale⁽²³⁾.

Il piano di trattamento, elaborato con software 3D, consente l'analisi degli istogrammi dose-volume e la conseguente ottimizzazione delle dosi. Questa procedura va ripetuta per ogni frazione, consentendo quindi un trattamento "adattivo". Sono disponibili linee guida aggiornate sulle modalità di esecuzione della brachiterapia e in particolare se guidata dalle immagini⁽¹⁹⁻²²⁾.

Quesito Clinico N°4: Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (P) la chemioterapia neoadiuvante (I) offre risultati migliori rispetto alla radio-chemioterapia(C)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 1 voci bibliografiche (v. appendice).

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. 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

Bilancio tra danni e benefici

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: la 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 vescicale non differenze statisticamente significative

Vaginale: 12.0% v 25.6%; P=0.001

Sintesi complessiva del rapporto benefici/danni

Limiti delle evidenze

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 che chiariranno meglio il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La chemioterapia neoadiuvante 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 rispetto alla terapia standard rappresentato dalla chemioradioterapia concomitante a base di cisplatino	Negativa forte

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°4

- Gupta S, Maheshwari A, Parab P, 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(16):1548-1555.

Bibliografia

- 1) Landoni F, Colombo A, Milani R, et al: Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017;May:28(3)
- 2) 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
- 3) Potter R., Tanderup K, Schmid MP, et al: MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):538-547
- 4) Yang J, Yin J, Yan G, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36:641-648.
- 5) 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*. 2000 Apr;18(8):1606-13.
- 6) Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11
- 7) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, et al. 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*. 199; 73:177-83
- 8) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;38:352-357
- 9) Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD007583.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Potter R, Tanderup K, Schmid MP et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-1): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021
- 14) ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999
- 15) ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT), 2012
- 16) Chino J, Annunziata CM, Beriwal S et al: Radiation therapy for Cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation Oncology*. 2020;10:220-234
- 17) 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.
- 18) 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*. 2005; 74:235-45,

- 19) 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* 2006; 78: 67–77
- 20) ICRU report 89: Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix 2016
- 21) Kenter G, Gregg S, Vergote I et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019; 37: abstr. 5503
- 22) Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, et al. 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. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 660-665.
- 23) Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani BG et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021 Oct; 31(10): 7802-7816.

17. 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⁾.

L'incidenza maggiore di recidiva si registra a 18-24 mesi dalla diagnosi⁽²⁾, 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.

17.1 Terapia della recidiva e della malattia metastatica

Le pazienti con malattia metastatica a distanza all'esordio sono sottoposte a stadiazione standard e a valutazione clinica per stabilire le modalità del trattamento (in genere con intento palliativo), ad intensità personalizzata (ridotta) viste le prospettive di cure continuative a progressione e/o intolleranza. L'approccio di scelta è la polichemioterapia, i farmaci impiegati il carboplatino e il paclitaxel, associati al bevacizumab in assenza di fattori di rischio specifici per quest'ultima molecola⁽¹⁾. Le pazienti con malattia metastatica all'esordio limitata ai linfonodi lombo aortici possono essere trattate con chemio-radioterapia esclusiva. La maggior parte delle ricadute avviene entro 36 mesi dalla fine del trattamento primario⁽²⁾. La recidiva locoregionale implica un piano di cura complesso che andrebbe portato avanti in centri di riferimento. La scelta terapeutica dipende dal tipo del trattamento primario: se la paziente ha ricevuto radioterapia va considerata la chirurgia (dalla isterectomia all'eviscerazione), in caso contrario e/ o in presenza di condizioni cliniche (comorbidità gravi) o tecniche (impossibilità di resezione ottimale) sfavorevoli va considerata la radioterapia. In caso di recidiva pelvica centrale dopo chirurgia primaria si propone la chemio-radioterapia esclusiva combinata con la brachiterapia. La recidiva sulla parete pelvica dopo chirurgia primaria ha come opzione di prima scelta la chemio-radioterapia esclusiva. In caso di recidiva centrale con limitato o assente coinvolgimento della parete pelvica e di linfonodi extrapelvici dopo radio o chemio-radioterapia si può proporre l'eviscerazione, da eseguire in centri specializzati. Circa un terzo delle pazienti sottoposte ad eviscerazione può avere una sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni (la sopravvivenza totale è di poco superiore), influenzata negativamente da margini e/o linfonodi positivi, invasione degli spazi linfovaskolari e

ricaduta in tempi brevi. Pressoché tutte le pazienti hanno complicanze. Il 34% e il 65% ricade rispettivamente in pelvi o a distanza⁽³⁾. La chemioterapia ha un ruolo ultra palliativo, tutti i farmaci considerati attivi hanno un tasso di risposte inferiore al 20%, la doppietta cisplatino-paclitaxel garantisce un modesto vantaggio sulle altre combinazioni. Nello studio GOG 240 l'aggiunta del bevacizumab alla suddetta combinazione ha prodotto risultati migliori della doppietta in pazienti in fase recidivante o metastatica a costi tossici accettabili con un significativo (17 verso 13 mesi) aumento della sopravvivenza⁽⁴⁾. Lo studio pragmatico JGOG 0505 ha confrontato l'impatto della sopravvivenza della doppietta carboplatino/paclitaxel verso cisplatino/paclitaxel con l'evidente intenzione di documentare la non inferiorità dello schema carboplatino/paclitaxel. Non vi sono differenze se il carboplatino è usato in rechallenge al cisplatino, ma se la paziente non è pretrattata con il cisplatino, la sopravvivenza cala da 23 (cis) a 13 (carbo) mesi⁽⁴⁾. Il carboplatino/paclitaxel è comunque consigliato come schema standard.

18. Nuove prospettive terapeutiche

L'immunoterapia allo stato attuale è l'arma più promettente nella patologia cervicale. Nel 2018 FDA ha approvato pembrolizumab per pazienti con malattia recidiva o metastatica in progressione durante o dopo chemioterapia con tumore esprimente PDL-1 (score >1), MSI-H o dMMR in seguito alla pubblicazione dello studio KEYNOTE-158 (ampio studio basket). La coorte del carcinoma cervicale contava 98 pazienti, 77 di questi valutabili per risposta (pretrattamento > 1 linea e con score PDL-1 positivo). Furono documentate 12 risposte, il 91% con durata > 6 mesi⁽⁶⁾. Sono stati presentati al recente Congresso della Società di Oncologia Medica (ESMO) i risultati dello studio di Fase 3 con il cemiplimab (Libtayo®) in pazienti con carcinoma della cervice recidivato o metastatico già precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino. Lo studio ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza globale con riduzione del rischio di morte del 31% nella popolazione globale. Sempre al recente ESMO 2021 sono stati presentati e pubblicati contemporaneamente sul New England Journal of Medicine i risultati dello studio registrativo di Fase 3 KEYNOTE-826 che ha valutato l'efficacia di pembrolizumab, terapia anti-PD-1 di Merck & Co. (MSD) in combinazione con chemioterapia con o senza bevacizumab, per il trattamento di prima linea del tumore della cervice persistente, ricorrente o metastatico. Il regime combinato con una terapia anti-PD-1/PD-L1 migliora la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) rispetto a chemioterapia con o senza bevacizumab, nel trattamento di prima linea del tumore della cervice persistente, ricorrente o metastatico⁽⁷⁾. Il carcinoma cervicale è una patologia a genesi virale HPV, le oncoproteine virali E5/E7 hanno attività anti apoptotica e inducente l'espressione di VEGF (ciò spiegherebbe l'azione positiva di bevacizumab come riportato nel trial GOG 240)⁽⁸⁾. Altri biofarmaci antikinasi non hanno dimostrato un'attività significativa. La sovra espressione di EGFR è stata dimostrata nella maggior parte dei cervico carcinomi, ma gli studi di fase 2 sia con piccole molecole (erlotinib) che con anticorpi (cetuximab), per quanto incoraggianti, non hanno superato la fase randomizzata: MITO CERV- 2 non ha registrato nessuna influenza dell'aggiunta del biologico (Cetuximab) alla terapia standard⁽⁹⁾. Uno studio di fase II di tisotumab vedotin ha dimostrato un'interessante attività nel carcinoma della cervice di questo coniugato anticorpo anti fattore tissutale (TF) con l'agente anti micro tubulare monometil auristatina E rilasciato all'interno delle cellule bersaglio. Sono state trattate 101 pazienti affette da malattia recidiva o metastatica con lesioni misurabili sec. RECIST, Performance Status 0-1, ed esami ematochimici nella norma. Particolare attenzione era prevista nel controllo di eventuale tossicità oculare. L'espressione di TF è risultata pari al 96% nelle 80 pazienti di cui era disponibile la biopsia. Gli autori hanno riportato un tasso di risposte pari al 24% (95% CI 16-33), una sopravvivenza libera da progressione di 4 mesi e una sopravvivenza totale di 8 mesi, a prescindere dall'espressione di TF. Il 28% delle pazienti hanno avuto effetti collaterali maggiori/uguali al grado 3, in particolare neutropenia, astenia, cheratite, e neuropatia periferica. Considerata la scarsa efficacia della terapia standard i risultati riportati hanno indotto a progettare uno studio randomizzato tisotumab vedotin verso il trattamento di scelta del clinico.

Bibliografia

1. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393:169–82.
2. Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:813e7.
3. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, Urbauer DL, Pal N, Frumovitz MM, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;134:546–51
4. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734-43
5. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129–35.
6. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 18.
7. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice chemotherapy in recurrent/metastatic cervical carcinoma. ESMO Virtual Plenary. Abstract VP4-2021. Presented May 12, 2021
8. Hill EK. Updates in Cervical Cancer Treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63:3–11.
9. Pignata S, Scambia G, Lorusso D, De Giorgi U, Nicoletto MO, Lauria R, 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;153:535–40.
10. Coleman RL, Lorusso D, et al. Efficacy and safety of tisetumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV204/GOG-3023/ENGOT-cx6) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2021;609-619-22.

19. 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 e 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 (RM) addomino-pelvica, Tomografia computerizzata (TC) addomino-pelvica ed Ecografia pelvica, il cui ruolo è stato recentemente rivisto in una *consensus conference* 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, esso tuttavia presenta tassi di rilevazione tra il 20 e il 47%^(1,2,10). Attualmente l'impiego di tale metodica è supportato da scarsa evidenza scientifica.

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 RM addomino-pelvica, 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

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Procedure non raccomandate	<p><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.; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (<i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i>)</p> <p>La loro applicazione appare tuttavia ammissibile in 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>(<i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i>)</p>	2	Positiva forte
		4	Positiva debole

Bibliografia

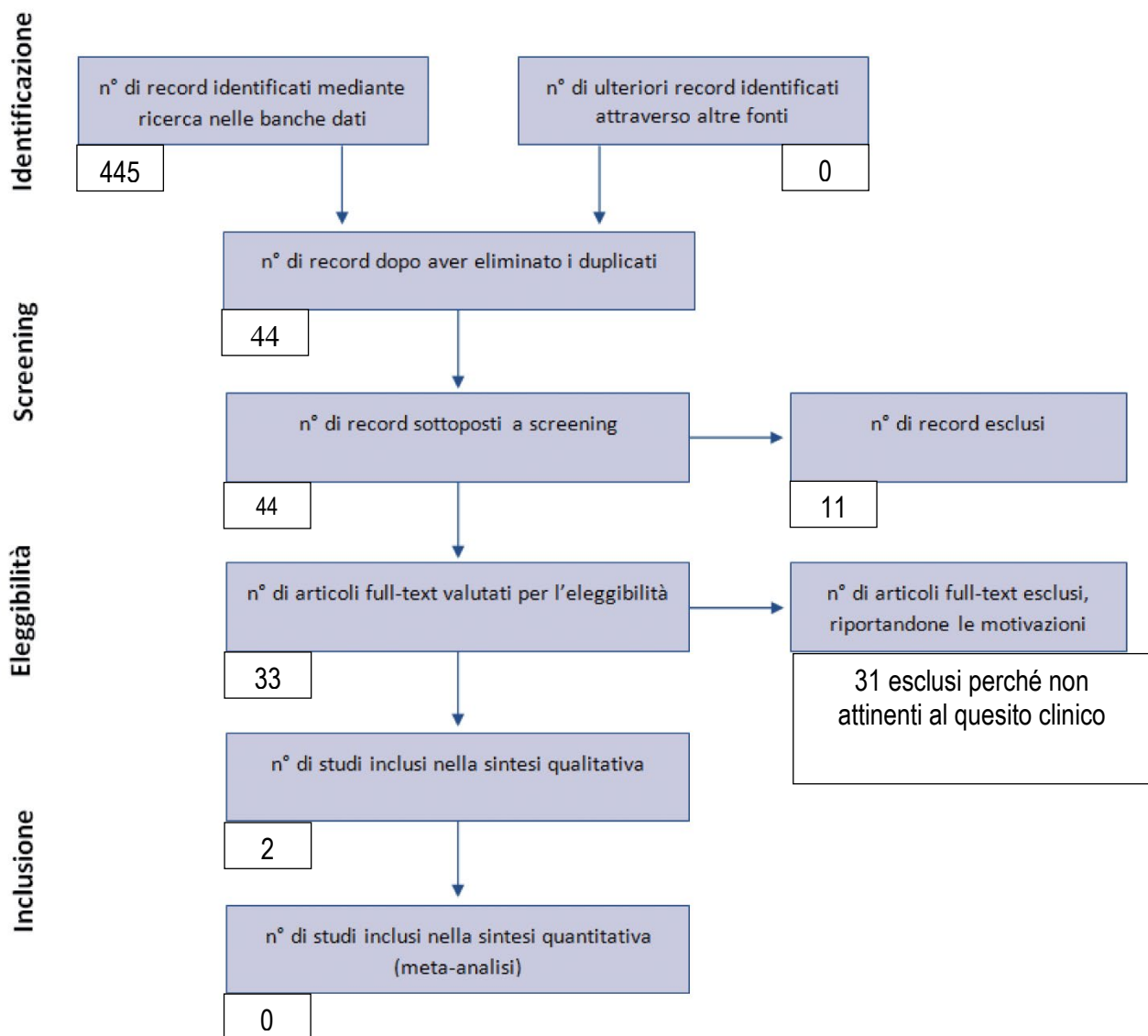
- 1) Samlal RAK, Van Der Velden J, Eerden TV, Schilthuis MS, Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:78-84.
- 2) Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of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

20. Appendice:

Sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici

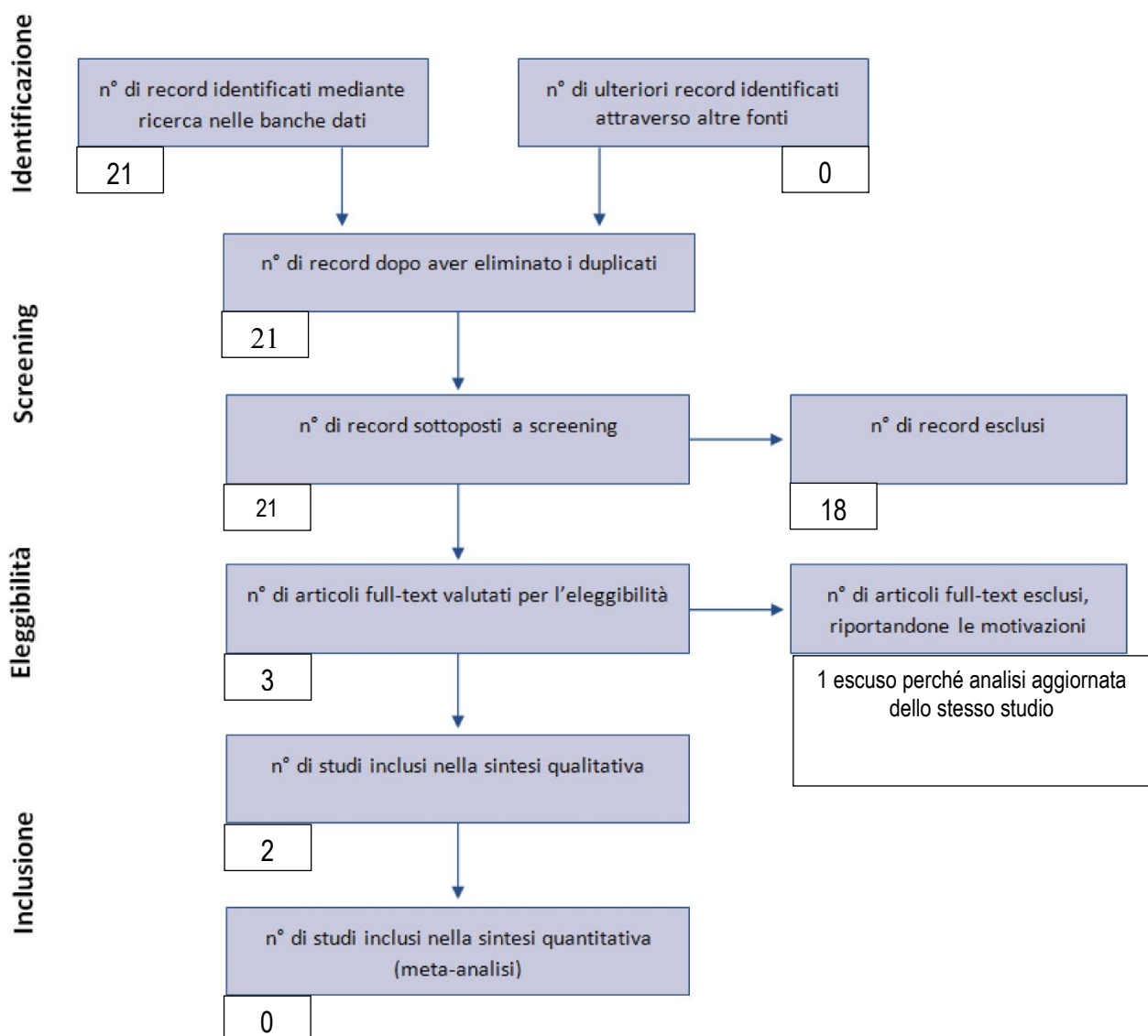
Quesito Clinico n° 1

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline: ("laparoscopie"[All Fields] OR "laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopies"[All Fields]) AND [english]/lim AND ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR ("endometrial"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "endometrial neoplasms"[All Fields] OR ("endometrial"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "endometrial cancer"[All Fields]) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2009]/sd NOT [1-1-2021]/sd ha condotto al reperimento di 45 voci bibliografiche. Sono stati inoltre aggiunti 2 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca, ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico n° 2

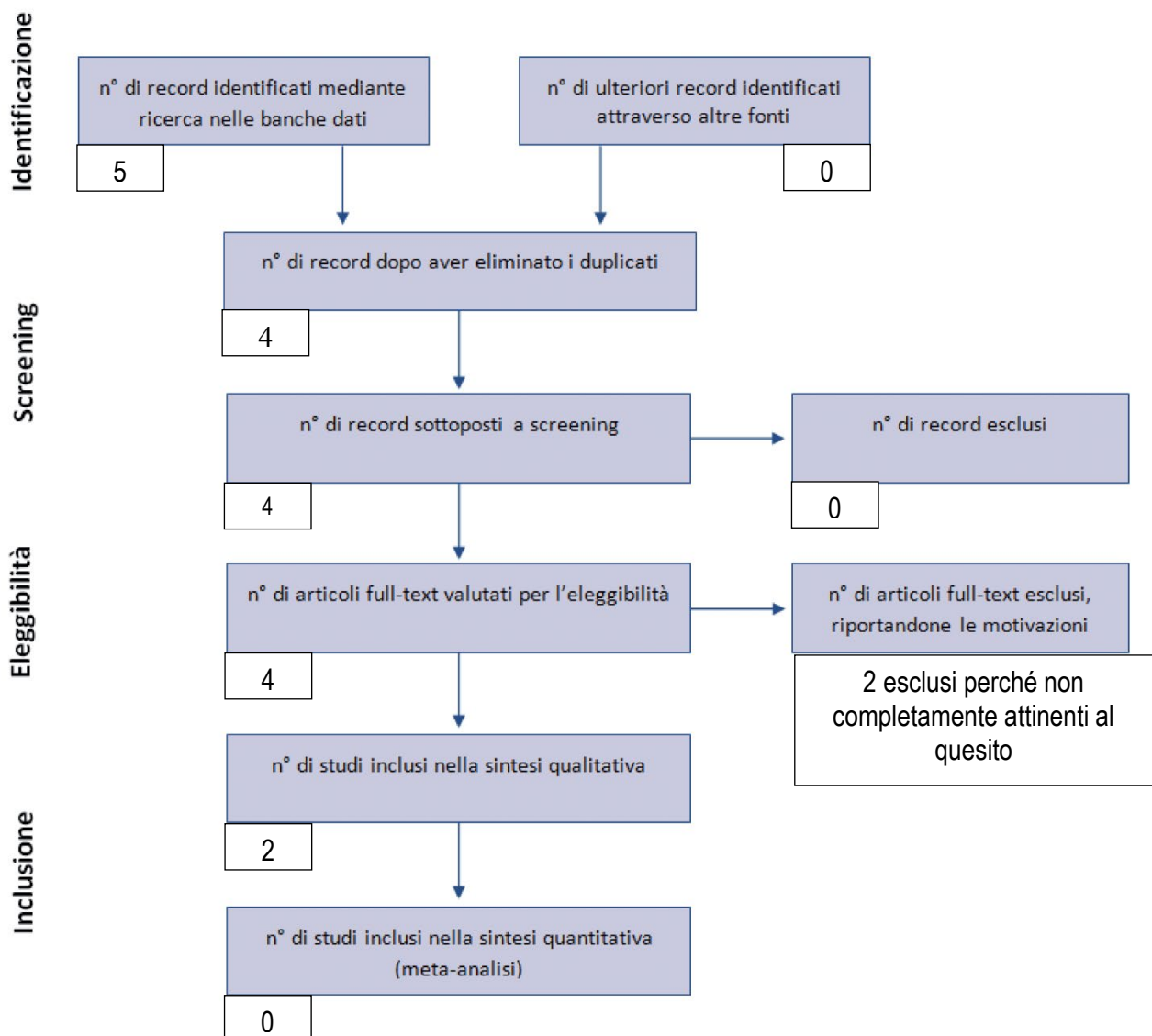
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): ("high"[All Fields] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR ("endometrial"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "endometrial neoplasms"[All Fields] OR ("endometrial"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "endometrial cancer"[All Fields]) AND ("chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR ("chemotherapy"[All Fields] AND "adjuvant"[All Fields]) OR "adjuvant chemotherapy"[All Fields] OR ("adjuvant"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields] AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2008]/sd NOT [1-1-2021]/sdha condotto al reperimento di 21 voci bibliografiche.



Quesito Clinico n° 3

La strategia di ricerca: cervical cancer laparoscopy robotic Filters: Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent

("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("laparoscopia"[All Fields] OR "laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopies"[All Fields]) AND ("robot"[All Fields] OR "robot s"[All Fields] OR "robotically"[All Fields] OR "robotics"[MeSH Terms] OR "robotics"[All Fields] OR "robotic"[All Fields] OR "robotization"[All Fields] OR "robotized"[All Fields] OR "robots"[All Fields])) ha condotto al reperimento di 5 voci bibliografiche.



Quesito Clinico n° 4

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("neoadjuvancy"[All Fields] OR "neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields] OR "neoadjuvants"[All Fields] OR "neoadjuvent"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields] AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2021]/sd)) ha condotto al reperimento di 31 voci bibliografiche.

