



LA GESTIONE DELLE NEOPLASIE DELLA CERVICЕ UTERINA

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Ginecologici

Formatori: Annamaria Ferrero, Giorgio Valabrega, Paolo Zola

Comitato Estensore: Annamaria Ferrero, Francesco Marocco, Sergio Gribaudo

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Amodei Vincenzina, Balcet Vittoria, Ballario Paola, Bergnolo Paola, Bocci Carlo, Borra Gloria, Brusa Federica, Brusati Maurizio, Bucci Annarosa Sabrina, Camanni Marco, Courthod Giulia, Danese Saverio, Daniele Alberto, De Marino Elvira, Delmastro Elena, Delpiano Elena Maria, Destefanis Marinella, Di Costanzo Gianna, Distratis Vincenzo, Durando Antonio, Fuso Luca, Gallina Davide, Ghione Nicola, Giunta Francesca Paola, Grassi Lucia Anna, Gregori Gianluca, Gribaudo Sergio, Ianniello Annarita, Iskra Lilliana, Katsaros Dionyssios, Leonardi Giuliana, Marengo Davide, Marocco Francesco, Menato Guido, Ottone Azzurra, Pazè Enrica, Petracchini Massimo, Piantanida Paola, Piovano Elisa, Pisani Carla, Prestipino Josephine, Prigione Stefano, Puppo Andrea, Ribotta Marisa, Scoletta Andrea, Surico Daniela, Uccella Stefano, Vigone Alessandro, Viora Elsa, Zavallone Laura, Zavattero Carla Angela

Versione numero 2, Data 12/09/2019



INTRODUZIONE

Nonostante i significativi progressi dello screening, nel rilevamento e nel trattamento delle lesioni cervicali preinvasive, il carcinoma invasivo della cervice uterina è il quinto tumore più comune nelle donne europee, fortemente correlato all'infezione da parte di ceppi ad alto rischio di papilloma virus umano (HPV). Sussistono ancora larghe disparità in Europa e nel mondo in termini di incidenza, di gestione, e di mortalità del carcinoma della cervice uterina.

Nel 2017 la Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO), la Società Europea di radioterapia ed Oncologia (ESTRO) e la Società Europea di Patologia (ESP) hanno collaborato per lo sviluppo di linee guida riguardanti la stadiazione, il trattamento fertility-sparing, la gestione delle diverse situazioni cliniche ed il follow-up delle pazienti affette da cervico-carcinoma. Gli obiettivi di queste linee guida sono quelli di migliorare e rendere più omogenea la gestione delle pazienti con carcinoma della cervice uterina. Le linee guida sono indirizzate a ginecologi oncologi, ginecologi generali, chirurghi, radioterapisti, patologi, oncologi medici e clinici, radiologi, medici di medicina generale, gruppi di cure palliative e tutti i professionisti sanitari coinvolti.

La revisione delle raccomandazioni della Rete Oncologica Piemonte–Valle D’Aosta, a cura del Gruppo di Studio dei Tumori Ginecologici ha fatto ampiamente riferimento a tali linee guida. Le loro raccomandazioni generali rispecchiano i principi metodologici della rete.

RACCOMANDAZIONI GENERALI LINEE GUIDA ESGO

- La programmazione del trattamento dovrebbe essere effettuata con modalità multidisciplinare, basata su una completa e specifica conoscenza dei fattori prognostici e predittivi del decorso oncologico, della morbilità e della qualità di vita.
- Il trattamento dovrebbe essere attuato da un gruppo di professionisti specializzati nella diagnosi e nel trattamento dei tumori ginecologici.
- Le pazienti dovrebbero essere informate accuratamente del piano terapeutico suggerito e delle potenziali alternative, inclusi i rischi e benefici di tutte le opzioni.

2. EPIDEMIOLOGIA

Il cancro della cervice uterina rappresenta la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile.

Nel mondo vengono diagnosticati ogni anno circa 500000 nuovi casi di tumore della cervice uterina e di queste pazienti circa 275000 moriranno di malattia. L'adozione su larga scala già dagli anni 60 del programma di screening nei paesi industrializzati, ha fatto sì che oggi il carcinoma della cervice uterina rappresenti un esempio di disuguaglianza sociale con 2/3 dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo, dove lo screening di popolazione è assente.

In Italia si registrano circa 10 casi ogni 100.000 donne e il tumore colpisce mediamente 1/47 donne. Il carcinoma della cervice uterina, con le 3400 nuove diagnosi all'anno e 1200 morti per malattia, nel sesso femminile costituisce, per frequenza, il 4° tumore (5%) dopo mammella (29%), colon-retto (13%) e polmone (6%). La prevalenza della malattia in Italia è di oltre 91000 casi e il tumore si colloca per prevalenza al 5° posto (4.1%) dopo mammella (23.3%), colon retto (13.2%) vescica (10%) e prostata (9.7%).

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni. L'incidenza del carcinoma invasivo raggiunge il suo picco tra i 40 e i 65 con 16 casi ogni 100.000 donne. Sia il carcinoma in situ sia quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio quali inizio precoce dell'attività sessuale, numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane età alla prima gravidanza, basso status socio-economico, fumo di sigaretta, infezioni genitali, utilizzo di estroprogestinici, modesto stato socio economico e scarsa igiene sessuale. L'infezione da papilloma virus umano (HPV) ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è ritenuta condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva.

La contemporanea esistenza di concause (terapia con estro-progestinici, immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse) creano le condizioni per le quali si instaura un'infezione persistente da HPV, che è il presupposto più rischioso per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina.

3. DIAGNOSI & STADIAZIONE

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

Il ruolo principale della stadiazione del tumore della cervice uterina è distinguere i tumori in stadio Ia, Ib1 e IIa1 (che si giovano prevalentemente della terapia chirurgica) dagli stadi più avanzati (che devono essere trattati con terapie integrate quali la radioterapia e la chemioterapia concomitanti). Le tecniche radiologiche contrastografiche tradizionali, come l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non vengono più utilizzate, mentre è incrementato l'impiego di tecniche quali la Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia Computerizzata (TC). Anche l'uso della cistoscopia, della rettosigmoidoscopia e del clisma con bario non è attualmente raccomandato di routine, ma solo su indicazione clinico-strumentale.

L'**ecografia addominale** è una metodica molto sensibile nell'identificare eventuale idronefrosi, ma ha un ruolo limitato nella valutazione dell'estensione locale della neoplasia.

L'**ecografia trans-vaginale** e l'**ecografia trans-rettale** stanno acquistando importanza nelle mani di operatori esperti, ma non sono ancora esami di routine.

La **TC** ha un'accuratezza variabile dal 32 all'80% nella stadiazione del tumore cervicale. La sensibilità nell'identificare l'infiltrazione dei parametri è compresa tra il 17 ed il 100%, con una media del 61%. La specificità varia tra il 50 ed il 100%, con una media dell'81%. L'accuratezza della TC incrementa negli stadi più avanzati di malattia, mentre ha un ruolo limitato nella valutazione dell'infiltrazione parametricale iniziale (valore predittivo positivo del 58%). La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametricali. Di conseguenza la TC è utilizzata soprattutto negli stadi avanzati di malattia per la valutazione delle adenopatie (valore predittivo positivo 50.8-65%; valore predittivo negativo 86-96%) con una sensibilità del 31-65%. La TC è inoltre utilizzata per valutare eventuali metastasi a distanza.

La **RM**, grazie alle sue caratteristiche intrinseche (elevato contrasto tissutale), è molto accurata nella valutazione delle dimensioni del tumore, della sua estensione (esofitico o endocervicale) e della profondità dell'infiltrazione stromale.

La RM è nel complesso superiore alla visita clinica e le dimensioni della neoplasia sul pezzo operatorio corrispondono alle dimensioni rilevate alla RM nel 70-94% dei casi. L'accuratezza complessiva della RM nella stadiazione della neoplasia della cervice uterina varia dal 75 al 96%. Per la valutazione dell'infiltrazione parametricale la RM ha una sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80%.

La RM è nel complesso superiore alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametricale, mentre per quel che riguarda le adenopatie la sensibilità (30-73%) e la specificità (93- 95%) sono sovrapponibili a quelle della TC. Per la valutazione dell'estensione locale di malattia le immagini T2 pesate sono superiori alle sequenze T1 pesate eseguite dopo somministrazione di mdc e.v. In uno studio su pazienti con tumore cervicale, quelle sottoposte ad RM di stadiazione come primo esame hanno richiesto meno approfondimenti diagnostici rispetto alle pazienti che sono state inizialmente sottoposte ad altre tecniche di imaging.

Inoltre criteri fondamentali per la valutare la prognosi e la sopravvivenza delle pazienti (come le dimensioni del tumore > 4 cm e l'infiltrazione parametricale) sono ben valutati dalla RM, che è pertanto l'imaging di prima scelta. Come la TC anche la RM si basa infatti su un criterio dimensionale nella identificazione di adenopatia e questo può limitare la valutazione delle micro-metastasi.

Recentemente la Tomografia ad emissione di positroni (**PET - PET/TC**) ha consolidato il suo ruolo nell'ambito della valutazione iniziale del carcinoma della cervice uterina risultando la tecnica di prima scelta nella stadiazione delle pazienti potenzialmente candidate a un trattamento radio-chemioterapico concomitante, in particolare nell'identificazione delle adenopatie lombo aortiche e delle metastasi a distanza. Si è dimostrata altrettanto affidabile nell'identificazione di potenziali recidive di neoplasia, per questo motivo, in casi selezionati, può essere impiegata anche in fase di ristadiatione.

Nell'identificazione della malattia linfonodale la PET ha dimostrato una sensibilità del 79-91% ed una specificità del 95-100%, più alte della TC e della RM sebbene micro-metastasi possano comunque non essere evidenziate.

Anche l'accuratezza complessiva è maggiore per la PET (78%) che per la RM (67%). Uno studio ha dimostrato che la prognosi è migliore per le pazienti con PET negativa e TC negativa per adenopatie; la presenza di linfonodi para-aortici positivi alla PET è invece il fattore prognostico peggiore per la sopravvivenza delle pazienti.

La TC/PET ha un grosso potenziale nella valutazione dei linfonodi in quanto combina un dato funzionale, metabolico, alla risoluzione spaziale della TC. Studi recenti hanno riportato per la TC/PET una sensibilità del 58- 72%, una sensibilità del 93-99% ed una accuratezza dell'85-99% nella identificazione di linfonodi metastatici da tumore della cervice uterina.

Pertanto durante la stadiazione iniziale la PET è raccomandata nelle pazienti candidate ad un trattamento esclusivo con radio-chemioterapia in virtù della maggiore accuratezza nella rilevazione dei linfonodi metastatici e della sua attitudine ad essere utilizzata nel planning radioterapico, mentre negli stadi potenzialmente operabili (IA2-IB1-IIA1) può essere presa in considerazione in caso di riscontro di adenopatie sospette alla RMN di stadiazione. Per l'identificazione delle recidive, la PET ha dimostrato una sensibilità dell'85.7-90.3% ed una specificità del 76.1-86.7%; la PET ha perciò un valore aggiunto nelle pazienti che devono essere sottoposte a terapia di salvataggio e necessitano di un'accurata ristadiazione.

La prognosi del carcinoma della cervice uterina è principalmente determinata dall'interessamento linfonodale; questo a sua volta è legato allo stadio di malattia, al volume della neoplasia e al grado istologico. Attualmente il sistema di stadiazione per il tumore della cervice uterina è basato sulla **classificazione FIGO** (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). La classificazione FIGO è basata sulla visita in anestesia, la colposcopia, la cistoscopia, la rettosigmoidoscopia, l'urografia, il clisma con il bario e la radiografia del torace. La classificazione FIGO è gravata da un'alta percentuale di errori: la percentuale di errore è del 28% quando la malattia è in stadio Ib, mentre è del 50-64% quando la malattia è in stadio IIA-IIb. La valutazione clinica sottostima lo stadio chirurgico di malattia nel 15-36% delle pazienti. Nello stadio Ib la sottostima dell'estensione del tumore è del 21% e la sovrastima del 6%. Nonostante queste limitazioni, moderne tecniche di imaging quali gli ultrasuoni, la TC e la RM non sono state incluse negli algoritmi di stadiazione tradizionale: gli argomenti più comuni contro l'uso della TC e della RM sono gli alti costi e la scarsa disponibilità di apparecchiature, soprattutto nei paesi a maggiore incidenza. Nonostante ciò, la RM è ormai comunemente considerata la tecnica di imaging più accurata per la stadiazione e la pianificazione terapeutica del tumore della cervice uterina. In particolare la RM è più accurata e meno invasiva nella stadiazione pre-trattamento rispetto alle tecniche di imaging incluse nel protocollo FIGO.

In allegato la classificazione aggiornata al 2018.

RACCOMANDAZIONI:

Le pazienti con stadio clinico \geq Ib1 e $<$ IV dovrebbero essere sottoposte a RM pelvica con mdc.

L'RX torace sistematico di stadiazione non è indicata in pazienti con stadio Ia1, Ia2 e Ib1, mentre mantiene l'indicazione nelle pazienti con stadio superiore se TC torace non eseguibile.

Le pazienti con stadi clinici \geq Ib1 dovrebbero essere sottoposte ad una TC dell'addome e del torace con mdc.

Le pazienti non candidate alla chirurgia dovrebbero essere sottoposte sempre a esame PET/TC, mentre negli stadi ritenuti operabili (IA2-IB1-IIA1) la PET può essere presa in considerazione in caso di riscontro di adenopatie sospette o reperti dubbi per localizzazioni metastatiche agli esami di stadiazione convenzionali (RM pelvica con mdc /TC torace-addome con mdc).

La cistoscopia e la rettoscopia dovrebbero essere utilizzate esclusivamente in caso di imaging dubbio o sospetto per invasione dei suddetti organi.

4. TRATTAMENTO INIZIALE

➤ Chirurgia

Il **trattamento chirurgico** del carcinoma 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 associate nella maggior parte dei casi a linfadenectomia pelvica, fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica. Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica \pm assistenza vaginale e, più recentemente, la via endoscopica con approccio robotico. Tuttavia, i risultati dello studio randomizzato di fase III LAAC, presentati e successivamente pubblicati nel 2018, hanno dimostrato un aumento dei tassi di recidiva e un peggioramento della prognosi, in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia, nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina in stadi iniziali sottoposte a chirurgia mininvasiva (laparoscopica o robotica) rispetto a quelle sottoposte ad approccio laparotomico. Questi dati sono stati confermati da alcune analisi retrospettive. Recentemente, l'ESGO (Scientific Committee e Council) ha dichiarato che la raccomandazione delle linee guida ESGO riguardo l'approccio per la chirurgia radicale del cervicocarcinoma ("L'approccio mininvasivo è preferibile") non è più valida e dovrebbe essere rimossa e sostituita da "L'approccio open è il gold standard".

Il gruppo di studio sui tumori ginecologici della rete oncologica concorda che questi dati andrebbero discussi con le pazienti che devono essere sottoposte ad isterectomia radicale.

Negli ultimi anni è stata sperimentata anche nell'ambito del trattamento del carcinoma della cervice uterina la tecnica della **biopsia del linfonodo sentinella**, con lo scopo principale di fornire maggiori informazioni sullo stato linfonodale prima di procedere al trattamento chirurgico pelvico radicale ed inoltre di ridurre auspicabilmente le indicazioni della linfadenectomia pelvica soprattutto negli stadi iniziali di malattia (stadio IA1 LVSI +; IA2-IB1-IIA1).

Tale tecnica può infatti rappresentare un buon compromesso fra l'esecuzione di una dissezione linfonodale pelvica bilaterale sistematica (che può risultare una procedura con scarso beneficio clinico e possibili complicanze nelle pazienti con linfonodi negativi) e l'omissione della stessa (con il rischio di sottostadiare la neoplasia, inficiare la successiva scelta di eventuali terapie adiuvanti e compromettere la prognosi delle pazienti). Inoltre, l'asportazione di un numero inferiore di linfonodi permette di attuare un'ultra-stadiazione patologica che può individuare micrometastasi altrimenti non identificabili con l'analisi istologica convenzionale (secondo i dati attuali tale tecnica, sulla base del riscontro di micro metastasi, può causare un upstaging all'incirca nel 10% dei casi).

In alcuni casi, infine, permette di identificare vie di drenaggio linfatico peculiari (verso linfonodi presacrali o direttamente verso linfonodi lomboaortici). Benchè sia stato riportato un suo impiego nelle lesioni fino a 4 cm di diametro massimo, i dati relativi agli studi prospettici attualmente a disposizione evidenziano che i migliori risultati in termini di mapping e di detection rate si ottengono applicando la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella in tumori di 2 cm di diametro massimo.

L'utilizzo combinato di traccianti quali il blue dye e/o il radio colloide TC99 o il verde di indocianina iniettati a livello cervicale in timing predefiniti permettono un'identificazione intraoperatoria dei linfonodi sentinella (in genere localizzati medialmente ai vasi iliaci esterni, ventralmente ai vasi iliaci interni o in fossa otturatoria superficiale) in circa il 97% dei casi esaminati con una sensibilità del 92%, un valore predittivo negativo del 98.7% ed una quota di falsi negativi dell'8%, che peraltro si riduce qualora avvenga una migrazione linfonodale pelvica bilaterale dei traccianti (in caso di migrazione monolaterale viene consigliata la linfadenectomia pelvica sistematica controlaterale; in caso di riscontro intraoperatorio di linfadenomegalie sospette viene consigliata l'asportazione delle stesse indipendentemente dai linfonodi sentinella).

Tuttavia, in attesa dei risultati degli studi randomizzati attualmente in corso, l'esclusiva biopsia del linfonodo sentinella con l'omissione della linfoadenectomia pelvica non è ancora prevista nella pratica clinica negli stadi IB1 e IIA1 e pertanto è attualmente da considerarsi solo nel contesto di studi clinici controllati o in protocolli interni previa approvazione dei Comitati Etici Istituzionali.

In definitiva la pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervico carcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfoadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IB1-IIA1, mentre nelle pazienti affette da neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari ed allo stadio IA2 la procedura della biopsia del linfonodo sentinella può essere considerata un approccio adeguato, in sostituzione della linfoadenectomia pelvica sistematica, nell'ambito di centri in cui tale tecnologia è disponibile ed è presente un'opportuna esperienza.

L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in post-menopausa, negli stadi avanzati o con istotipi sfavorevoli (carcinoma neuroendocrino, etc...), mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso o adenocarcinoma HPV-correlato in stadio iniziale, in casi selezionati, può essere esclusivamente praticata una salpingectomia bilaterale con preservazione delle ovaie (Livello di Evidenza: 2+).

a) Tumori pre-invasivi

Finalità del trattamento dei tumori pre-invasivi della cervice uterina è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive e il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive. Il trattamento escissionale deve essere in ogni caso conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media d'insorgenza e del desiderio riproduttivo; in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni minori. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO2, ago a radiofrequenza. Nel trattamento escissionale il cono deve essere ottenuto con margini su tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo) e il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico.

Il CIN3 rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablativo. La diagnosi istologica di CIN2 (o di CIN2-3 non meglio specificata) impone un trattamento escissionale, tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia) semestrale per 12 mesi, seguito da trattamento escissionale in caso di persistenza.

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.

L'isterectomia totale è la scelta terapeutica raccomandata in donne con adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale 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.

b) Tumori invasivi iniziali

Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice o con iniziale infiltrazione dei fornici vaginali, ovvero dal carcinoma cosiddetto “*micro invasivo*” (IA1-IA2) e da quello clinicamente visibile ≤ 4 cm senza (IB1) e con iniziale infiltrazione vaginale (IIA1).

Nell'ambito della gestione del **carcinoma micro invasivo** le attuali linee guida definiscono la conizzazione (sia essa “a lama fredda”, a radiofrequenze o laser – sebbene queste ultime 2 opzioni siano da preferire nelle donne desiderose di prole -) una procedura diagnostica fondamentale al fine di ottenere il numero maggiore di informazioni (quali l'estensione superficiale massima, la profondità di infiltrazione massima, lo stato dei margini e l'eventuale presenza di interessamento degli spazi linfovaskolari (LVSI)) necessarie per impostare la strategia terapeutica più adeguata.

In presenza di una neoplasia **IA1 con LVSI negativo** la conizzazione può, inoltre, coincidere con il trattamento locale definitivo. Va considerata l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella (senza dover necessariamente eseguire una successiva linfadenectomia pelvica) se si riscontra una positività di LVSI.

Anche negli stadi **IA2 con LVSI negativo** il trattamento definitivo con conizzazione e biopsia del linfonodo sentinella può essere considerato un'opzione terapeutica accettabile in sostituzione all'isterectomia semplice ed alla linfadenectomia pelvica sistematica (soprattutto nelle pazienti giovani e/o desiderose di prole).

Negli stadi **IA2 con positività di LVSI** la conizzazione e l'isterectomia semplice possono entrambe essere considerate trattamenti locali adeguati e dovrebbero essere associati a linfadenectomia pelvica bilaterale sistematica, utilizzando la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella esclusivamente in casi selezionati.

Negli stadi **IB1 e IIA1** il trattamento standard è ancora rappresentato dall'isterectomia radicale + linfadenectomia.

In tali stadi l'isterectomia radicale appropriata sotto il profilo oncologico, quando la neoplasia risulta inferiore ai 2 cm di diametro massimo, può unanimemente definirsi quella di Tipo B sec Querleu-Morrow. L'isterectomia di tipo C resta a nostra avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB1 > 2 cm per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione degli spazi paracervicali.

Da considerare nelle pazienti non candidabili alla chirurgia radicale per motivi internistici o per rischio anestesiológico elevato (ASA IV) l'opzione radioterapica.

Fra i **trattamenti volti a preservare la fertilità** in pazienti desiderose di prole, la trachelectomia radicale (vaginale o addominale) risulta un'opzione terapeutica in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, stadio IB1 (< 2 cm), istotipo "non sfavorevole", assenza di sospetto di metastasi linfonodali e/o a distanza. *Questa procedura deve essere presa in considerazione solo in pazienti selezionate e messa in atto da parte di Centri di Riferimento (si veda DGR del 21 maggio 2014) che possano garantire adeguata esperienza sia in termini di monitoraggio della paziente che di esecuzione della tecnica.* Si sottolinea inoltre che l'isterectomia sistematica, nelle pazienti precedentemente sottoposte a trattamenti volti a preservare la fertilità, non è ritenuta una procedura da proporre ordinariamente al termine del progetto procreativo in assenza di ripresa di malattia.

Al fine di ridurre al minimo la morbilità correlata alle cure, la strategia terapeutica dovrebbe essere volta ad **evitare possibilmente di associare il trattamento chirurgico ad un successivo trattamento radio(chemio)terapico.**

L'esecuzione delle procedure chirurgiche precedentemente descritte dovrebbe quindi essere subordinata ad un'attenta valutazione preliminare dello stato linfonodale, mediante gli esami di stadiazione preoperatoria e in particolare durante l'intervento chirurgico, si dovrebbe procedere ad un'accurata esplorazione delle catene linfonodali pelviche e lombo aortiche con eventuale sampling di linfonodi clinicamente sospetti (con invio degli stessi ad esame estemporaneo intraoperatorio qualora sia un servizio disponibile in struttura) al fine di poter omettere la chirurgia pelvica radicale in caso di riscontro intraoperatorio di metastasi linfonodali e candidare la paziente al trattamento radio-chemioterapico integrato evitando così le morbilità correlate ad un potenziale duplice trattamento.

C) Tumori localmente avanzati

L'isterectomia radicale negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina (IB2-IVA) è un'opzione alternativa nell'ambito di un approccio multidisciplinare, in quanto il trattamento radio-chemioterapico concomitante esclusivo è attualmente considerato lo standard terapeutico (*Livello di Evidenza: 1++*).

➤ Radioterapia

A - Radioterapia con fasci esterni (EBRT)

Somministrata con raggi X di alta energia (6-18 MV).

Il campo d'irradiazione deve comprendere l'utero (quando presente), i parametri, il III superiore della vagina e le stazioni linfonodali pelviche; in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo aortici il campo viene esteso a comprendere i linfonodi lombo-aortici.

In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (*stadio IIIA*) vi è indicazione a comprendere nel volume di irradiazione i linfonodi inguinali. I volumi di interesse devono essere delineati su sezioni TC o RM o TC/PET acquisite in posizione di trattamento; qualora fossero disponibili esami RM o TC/PET eseguiti precedentemente a scopo di stadiazione, questi potranno essere impiegati nel planning utilizzando software di registrazione/fusione di immagini: se disponibile, è preferibile l'impiego di algoritmi che consentano la fusione deformabile.

Lo standard radioterapico attuale è il trattamento conformazionale (3D-CRT). L'impiego di tecniche ad intensità modulata (IMRT - VMAT) è in fase di sviluppo e acquisizione, al fine di minimizzare la dose erogata all'intestino tenue ed agli organi critici (OAR). La EBRT "image guided" (a guida di immagini), particolarmente in questo tipo di tumori, ha permesso una alta conformabilità nell'erogazione di dosi differenti a diversi volumi, vicini tra loro, nonché agli organi a rischio.

LINEE GUIDA ESMO-ESGO-ESTRO RADIOTERAPIA

- EBRT: è raccomandata la radioterapia a intensità modulata (IMRT) 45-50 Gy in 5 settimane (più Cisplatino concomitante)
- E' raccomandata la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT)
- TARGETS: tumore e linfonodi pelvici ± linfonodi para-aortici in caso di rischio aumentato
- Boost sui linfonodi: preferibilmente simultaneo, 55-60 Gy in 5 settimane
- Durata complessiva del trattamento EBRT: 5-6 settimane.

La necessità di trattare ampi volumi (pelvi, regione lombo aortica) con presenza di molti organi a rischio contigui o embricati alle sedi di malattia e la necessità di erogare dosi elevate per un trattamento efficace hanno trovato nell'intensità modulata sotto guida di immagine (IMRT/VMAT) un aiuto fondamentale.

Il trattamento all'intera pelvi viene erogato con frazioni giornaliere di 1.8 Gy e dosi complessive dell'ordine di 45-50.4 Gy. Dosi e frazionamenti analoghi sono impiegate per il trattamento dei linfonodi lombo aortici. In questo caso l'irradiazione dei due volumi (pelvico e lombo aortico) dovrà, di norma, essere condotta contemporaneamente. Un sovradosaggio, variabile in relazione alla dose limite imposta dagli organi a rischio (OAR), dovrà essere erogato ai linfonodi positivi alla PET/TC.

Nel trattamento con intento radicale la radioterapia con fasci esterni va sempre integrata con la brachiterapia utero-vaginale;

In presenza di interessamento dei parametri è indicato somministrare una sovra dose di radioterapia; la modalità di esecuzione più efficace di questo trattamento si avvale della brachiterapia interstiziale, molto facilitata dall'impiego di applicatori cervico-vaginali predisposti per la guida di aghi da infiggere per via transvaginale. In assenza di questa possibilità il sovradosaggio potrà essere somministrato con fasci esterni. La dose supplementare al parametrio infiltrato dovrà essere compresa tra 10 ed 14 Gy, anche questa variabile in relazione alla dose limite imposta dagli organi a rischio (OAR).

B - Brachiterapia

La brachiterapia è un elemento cardine nel trattamento esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo (13,14); prevalentemente viene utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei fornici vaginali.

Non è mai giustificato sostituire la fase di brachiterapia con radioterapia transcutanea: la brachiterapia risulta infatti superiore alla IMRT (radioterapia a intensità modulata) ed alla irradiazione con protoni sia in termini di dose bersaglio sia per la dose agli organi critici.

È indifferente l'impiego di sistemi a basso od alto rateo di dose o a dose-rate pulsato; le dosi somministrate con differenti ratei di dose devono essere espresse in termini di dose equivalente biologica. La dose totale al tumore primitivo, sommando il contributo delle due fasi (RT a fasci esterni e brachiterapia) deve raggiungere l'equivalente di 80-85 Gy in frazioni di 2 Gy LQED 2 Gy (Linear Quadratic Equivalent Dose).

LINEE GUIDA ESMO-ESGO-ESTRO BRACHITERAPIA ESCLUSIVA

- Brachiterapia adattativa guidata dalle immagini (IGABT) utilizzando la RM e l'esame ginecologico (altre opzioni US and CT); 40-45 Gy in 3-4 frazioni (HDR) o 1-2 (PDR)
- TARGET: basato sulla risposta tumorale dopo CCRT (CTV_{HR}) residuo tumorale macroscopico e cervice/parametri adiacenti
- Target globale (CTV_{HR}) dose EBRT + BT: $\geq 85-90$ Gy
- Dose limite per organi a rischio (evidenza corrente)
- Intracavitaria e combinata intracavitaria/interstiziale
- Durata complessiva del trattamento: 1-2 settimane.

Il tempo complessivo (comprensivo delle due fasi) del trattamento deve essere contenuto in 7-8 settimane: diversi studi hanno dimostrato un impatto significativo di questo fattore sulla prognosi. Si è osservata una riduzione del controllo locale e della sopravvivenza nell'ordine dello 0.5 – 1% per ogni giorno di trattamento oltre i 50 – 55 giorni senza che questo comporti un aumento della tossicità.

La concentrazione di emoglobina costituisce un altro fattore con impatto sulla prognosi delle pazienti trattate con radioterapia esclusiva, con differenze significative in termini di sopravvivenza globale (74% con Hb ≥ 12 g/dl verso 45% con Hb < 11 g/dl).

C - Radioterapia esclusiva

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

Per le neoplasie in stadio FIGO \geq IB2-IIA2, la radioterapia (*sempre e obbligatoriamente comprensiva della brachiterapia*) va associata una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino (*lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia*).

LINEE GUIDA ESMO-ESGO-ESTRO RADIOTERAPIA ESCLUSIVA

Linee guida per 3D EBRT o CCRT e 2D BT esclusive

- Se IMRT e/o IGABT non sono disponibili a distanza raggiungibile
- 3D CRT come CCRT è raccomandata e / o 2D brachiterapia sono/è raccomandata/e.
 - Le raccomandazioni per IMRT & IGABT devono essere rispettate il più possibile: target, dose/frazionamento, durata complessiva del trattamento

- 2D brachiterapia dose: punto A ≥ 75 Gy x tumori ≤ 3 cm, dosi maggiori per tumori > 4 cm in larghezza.

D - Radioterapia adiuvante

L'impiego della radioterapia adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di rischio: minori (volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovaskolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale), in presenza dei quali la sola radioterapia transcutanea pelvica con dosi di circa 50 Gy è in grado di garantire tassi di controllo locale e di sopravvivenza di circa l'80-90% e maggiori (*margini interessati o minimi, stadio patologico T2b o linfonodi positivi*) in cui la radioterapia va associata ad una chemioterapia concomitante.

LINEE GUIDA ESMO-ESGO-ESTRO RADIOTERAPIA ADIUVANTE O CHEMO-RADIOTERAPIA

- Dovrebbero essere seguiti analoghi principi del trattamento definitivo: IMRT/IGRT, target linfonodale, 45-50 Gy in 5 settimane
- La brachiterapia adiuvante dovrebbe solo essere considerata: se può essere definita un'area limitata e ben definita ad alto rischio di recidiva, accessibile attraverso la brachiterapia, principi di brachiterapia guidata dalle immagini applicabili.

➤ Chemioterapia

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

A - Trattamento radio – chemioterapico concomitante

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi è raccomandata la radioterapia associata alla chemioterapia radiosensibilizzante a base di platino.

La chemioterapia potenzia l'effetto della radioterapia e la combinazione dei due trattamenti permette di ottenere dei benefici sia in termini di OS (sopravvivenza globale) sia di PFS (sopravvivenza libera da progressione).

La dose di Cisplatino raccomandata è di 30-40 mg/m²/settimana da avviare con l'inizio della radioterapia e proseguita per tutto il periodo del trattamento radiante (*circa sei settimane*).

Sono in corso studi per valutare la chemioterapia di induzione, come lo studio INTERLACE (attivo presso la nostra regione) che confronta la chemioterapia settimanale di induzione seguita dalla chemio-radioterapia standard con la sola chemio-radioterapia standard nel trattamento di pazienti affette dal tumore della cervice uterina localmente avanzato.

B - Chemioterapia neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia non è risultata il trattamento di scelta della malattia localmente avanzata.

Lo studio randomizzato condotto da Gupta et al al Tata Center, che la chemio-radioterapia concomitante è risultata superiore in termini di DFS rispetto alla NACT seguita da chirurgia, per cui gli autori hanno concluso che la chemio-radioterapia concomitante dovrebbe continuare ad essere lo standard di trattamento del cervicocarcinoma localmente avanzato.

Risultati simili sono emersi dall'analogo studio EORTC 55994 recentemente presentato all'ASCO 2019. Analisi in corso indicheranno l'eventuale vantaggio in sottogruppi di pazienti.

Alla luce di questi dati la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia dovrebbe essere riservata alle situazioni dove, per condizioni cliniche o strutturali non sia possibile un adeguato trattamento radioterapico.

C - Trattamento della malattia metastatica

Nelle pazienti con malattia metastatica a distanza diffusa all'esordio (coinvolgimento viscerale +/- linfonodale), idonee dal punto di vista medico, è raccomandata una polichemioterapia.

Carboplatino/Paclitaxel o Cisplatino/Paclitaxel sono i regimi terapeutici consigliati nelle prime linee di trattamento. L'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia standard è raccomandata nelle pazienti con un buon performance status e nei casi in cui il rischio di significativa tossicità sia stato attentamente valutato e discusso con la paziente. Particolare cautela è consigliata per i pazienti con malattia centrale pelvica e pregressa radioterapia pelvica.

5. TERAPIA DELLA RECIDIVA

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi.

L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclaveari, polmone).

L'approccio terapeutico da utilizzare alla ripresa di malattia deve, pertanto, tenere in considerazione alcuni fattori:

- 1) Sede di recidiva (locale, regionale e/o a distanza)
- 2) Disease Free Interval (DFI),
- 3) Il tipo di trattamento effettuato in I linea
- 4) La sintomatologia associata.

➤ Terapia della recidiva loco regionale/centrale

Circa il 30-45% delle recidive di malattia da carcinoma della cervice uterina dopo chirurgia radicale si verificano in sede pelvica, generalmente a livello della cupola vaginale tra la vescica ed il retto. In caso di ripresa pelvica centrale dopo terapia primaria vi è indicazione a ritrattamento radicale, che si associa a tassi di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del 40%. Tra le opzioni terapeutiche disponibili:

- Radioterapia e/o chemioterapia
- Chirurgia.

La scelta è condizionata dal tipo di terapia effettuata in prima istanza.

Per le pazienti non sottoposte a radioterapia o che presentano recidiva al di fuori del precedente campo di irradiazione è indicata la radioterapia in associazione a chemioterapia a base di platino. Eventualmente la chirurgia se fattibile.

Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia potrebbero essere valutate per eviscerazione pelvica. La mortalità chirurgica è generalmente del 5%, con tassi di sopravvivenza approssimativamente del 50% in pazienti accuratamente selezionate.

➤ Terapia della malattia metastatica

Il trattamento d'elezione per pazienti con recidiva di malattia a distanza raramente è associato a risultati ottimali ed a lunghe sopravvivenze.

Il cisplatino a 50 mg/mq ogni 3 settimane è stato considerato lo standard in quanto permette di ottenere risposte dal 20% al 30% a fronte del pretrattamento con sopravvivenza libera e totale di circa 3 e 6 mesi, rispettivamente. In associazione tra i farmaci considerati attivi e che hanno avuto uno sviluppo menzioniamo (attività in %): paclitaxel (17%), topotecan (18%), gemcitabina (8,4%), vinorelbina (17%), ifosfamide (49%), fluorouracile (8,8%).



Nelle pazienti idonee dal punto di vista medico, è raccomandata una polichemioterapia.

Carboplatino/Paclitaxel o Cisplatino/Paclitaxel sono i regimi terapeutici consigliati nelle prime linee di trattamento.

L'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia standard è raccomandata nelle pazienti con un buon performance status e nei casi in cui il rischio di significativa tossicità sia stato attentamente valutato e discusso con la paziente.

Particolare cautela è consigliata per i pazienti con malattia centrale pelvica e pregressa radioterapia pelvica.

6. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the management of patients with Cervical Cancer 2017
2. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: ARC CancerBasse n. 10. Lyon France <http://globocan.iarc.fr>
3. Arbyn M et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22:2675-86.
4. Castellsague X et al. Worldwide human papilloma virus aetiology of cervical adenoCa and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15
5. Sasieni P et al. Screening and adenoCa of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125:525-9
6. National Comprehensive Cancer Network guidelines: NCCN Guidelines. Version 1.2017 Cervical Cancer
7. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Version 2015
8. Schneider A et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 659-66
9. Maneo A et al. Simple conisation and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage iB1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncol. Gynecol Oncol* 2011; 123(3): 557-60
10. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4): 340-5, 2007
11. Liu Y1, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4)
12. Sopracordevole, Chiossi, Barbero, et al. Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology-Surgical approach and long-term clinical outcome in women with micro invasive cervical cancer. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8)
13. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer (Review). *Gynecol Oncol.* 2011 Mar;120(3)
14. Schmeler KM1, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011 Mar;120(3):321-5

15. Mejia-Gomez J, Feigenberg T, Arbel-Alon S, Kogan L and Benshushan A. Radical trachelectomy: a fertility-sparing option for early invasive cervical cancer. *Isr Med Assoc J* 2012
16. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic versus abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC trial. 2018 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer. LBA1. Presented March 26, 2018.
17. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *New Eng J Med.* 2018; 379:1895-1904
18. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *New Eng J Med.* 2018; 379:1905-1914
19. <https://bgcs.org.uk/news/ncras-cervical-cancer-radical-hysterectomy-analysis.html>
20. Denis Querleu, David Cibula, Nicole Concin, Anna Fagotti, Annamaria Ferrero, Christina Fotopoulou, Pawel Knapp, Dina Kurdiani, Jonathan Ledermann, Mansoor Mirza, Philippe Morice, Jordi Ponce, Elzbieta van der Steen, Cagatay Taskiran, Pauline Wimberger, Kamil Zalewski, Cristiana Sessa. LAPAROSCOPIC RADICAL HYSTERECTOMY: AN ESGO STATEMENT. ESGO website www.esgo.org
21. Lécuru F1, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G, Dargent D. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011 May 1; 29 (13):1686-91
22. Bats AS1, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, Marret H, Gillaizeau F, Mathevet P, Lécuru F; SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov; 123 (2):230-5
23. Cibula et al. Sentinel lymph node in gynecologic oncology *Obst Gyn Vol* 27; 1; Feb 2015
24. Perez Ca et al. Tumour size, irradiation dose and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 307-17
25. Whitney CW et al. Randomized comparison of FI-U plus Cisplatin vs hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA Ca of the cervix with negative para-aortic

- lymph nodes: a gynaecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48
26. Peters WA et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13
 27. Chemo radiotherapy for cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemo radiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *L Clin Oncol* 2008; 26: 5802-12
 28. Pearcey R et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 996-72
 29. Chemo radiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemo radiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:5802-12
 30. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12
 31. *Cochrane Database Syst Rev*. Reducing uncertainties about the effects of chemo radiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. 2010 Jan 20; (1)
 32. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix.. *J Clin Oncol*. 2011 May 1; 29(13):1678-85
 33. Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED. Randomized Clinical Trial of Weekly vs. Triweekly Cisplatin-Based Chemotherapy Concurrent with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 11
 34. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, Mutch DG, Thaker PH, Massad LS, Rader JS. Chemo radiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):438-41
 35. Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambaro R, Casella G, Ferrari E, Iodice F, De Vivo R, Ricchi P, Tramontana F and Silvestro G. Phase I study with weekly cisplatin-paclitaxel and concurrent radiotherapy in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Ann*

Oncol. 2000 Apr; 11(4):455-9

36. Kim JW, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, Park NH, Song YS, Behtash N, Kamura T, Cai HB Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Feb;39(2):115-24
37. Rydzewska L1, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12
38. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvant Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20; 23(18):4137-45
39. Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, Chiari S, Buda A, Landoni F, Peiretti M, Dell'anna T, Fruscio R, Signorelli M, Grassi R, Floriani I, Fossati R, Torri V, Rulli. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *E. Ann Oncol.* 2009 Apr; 20(4): 660-5
40. Manci N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug; 122(2):285-90
41. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:169-76, 2006
42. Gupta S. et al. Neoadjuvant Chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage Ib2, II, or II b squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018. *Clin Oncol.* 2018 Jun1;36(16):1548-1555
43. Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobiarski FJ et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer: EORTC GCG 55994. 2019 ASCO Annual Meeting
44. Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10; 25(20):2966-74

45. Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent for recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Jan; 40(1):90-3
46. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al., Japan Clinical Oncology Group. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5006)
47. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4626-33
48. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1; 27 (28): 4649-55
49. Tewari KS et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis for a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynaecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-1663
50. Tewari KS, Monk BJ. Evidence-Based Treatment Paradigms for the Management of Invasive Cervical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 20;37(27):2472-2489.

Revised FIGO staging of cervical carcinoma 2018

FIGO no longer includes Stage 0 (Tis)

I: confined to cervix uteri (extension to the corpus should be disregarded)

IA: invasive carcinoma only diagnosed by microscopy

IA1: stromal invasion <3 mm in depth

IA2: stromal invasion \geq 3 mm and <5 mm in depth

IB: invasive carcinoma with measured deepest invasion \geq 5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix uteri

IB1: invasive carcinoma \geq 5 mm depth of stromal invasion and <2 cm in greatest dimension

IB2: invasive carcinoma \geq 2 cm and <4 cm in greatest dimension

IB3: invasive carcinoma \geq 4 cm in greatest dimension

II: beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall

IIA: involvement limited to the upper 2/3rd of vagina without parametrial invasion

IIA1: invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension

IIA2: invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension

IIB: with parametrial involvement but not up to the pelvic wall

III: carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes

IIIA: carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall

IIIB: extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)

IIIC: involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent

IIIC1: pelvic lymph node metastasis only

IIIC2: paraaortic lymph node metastasis

with r (imaging) and p (pathology) notations to indicate how lymph nodes were identified

IV: carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum (bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV)

IVA: spread to adjacent organs

IVB: spread to distant organs

TMN Staging

Primary Tumor (T)

Tx: Primary tumor cannot be assessed

T0: No evidence of primary tumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Cervical carcinoma confined to the uterus

T1a: Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy

T1b: Clinically visible lesion confined to the cervix

T2: Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina

T2A: Tumor without parametrial invasion

T2B: Tumor with parametrial invasion

T3: Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis

T3a: Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall

T3b: Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis

T4: Tumor invades bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis

Regional Lymph nodes (N)

Nx: Regional lymph nodes cannot be assessed.

No: No regional lymph nodes metastasis

N1: Regional lymph node metastases

Distant Metastasis (M)

M0: No distant mets

M1: Distant mets (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, mediastinal or para-aortic lymph nodes, lung, liver or bone).