

Carcinoma della cervice uterina: un Pdta ragionevole e pronto all'uso

Un Pdta è l'applicazione pratica, sul proprio luogo di lavoro (e quindi compatibile con la precipua organizzazione di lavoro e tecnologia disponibile) di Linee guida che hanno invece un contenuto generale ed alle quali bisogna fare riferimento essendo esse in continua evoluzione ed aggiornamento.



VITO TROJANO
Presidente Nazionale
eletto Sigo
Coordinatore Nazionale
Giss Ginecologia
Oncologica Sigo

IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA è una neoplasia che, grazie ai programmi di screening (tramite Pap-test e tipizzazione virale) ed in parte grazie agli effetti della campagna di prevenzione primaria avviata negli ultimi 10 anni con l'uso del vaccino contro l'HPV, ha una costante riduzione di incidenza in Italia. Attualmente in Italia il tasso d'incidenza standardizzato per età è di 4 per 100mila donne, ed un tasso di mortalità standardizzato per età di 1,5 per 100mila donne [dati ISS]. Il cancro della cervice è da considerarsi una malattia sessualmente trasmessa, in quanto l'origine della carcinogenesi è da attribuirsi ad alcuni ceppi di papillomavirus umano (HPV) definiti ad alto rischio oncogeno, i principali dei quali sono il 16 ed il 18. In Italia ogni anno si manifestano circa 2.300 nuovi casi prevalentemente in forma iniziale, mentre una donna su 10mila riceve una diagnosi di tumore della cervice in forma avanzata.

Il tumore della cervice uterina decorre spesso in maniera asintomatica, ed i sintomi sono talvolta tardivi, con perdite ematiche genitali anomale e dolore pelvico. La promiscuità, l'inizio precoce dei rapporti sessuali, le concomitanti infezioni sessualmente trasmesse, il basso stato socio-economico, il mancato utilizzo di metodi di barriera, le condizioni di immunodepressione e il fumo di sigaretta sono fattori di rischio per questa neoplasia. La diagnosi viene fatta attraverso la biopsia mirata della cervice uterina sotto guida colposcopica in pazienti con pap-test anormale e/o HPV-test positivo, o con chiari segni di tumore avanzato.

L'istotipo più comune è rappresentato dal carcinoma squamoso, seguito dall'adenocarcinoma e poi dalle forme meno comuni di carcinoma adenocarcinoma, adenocistico e indifferenziato.

Tralasciando le forme pre-invasive (le CIN) che hanno un loro Pdta specifico, analizzeremo ora le procedure Diagnostiche e Terapeutiche nel caso di forma invasiva. Innanzi tutto intraprendiamo la strada dalla Stadiazione FIGO del 2018 (che qui rappresentiamo semplificata in funzione del trattamento omogeneo e che, innovando, include anche lo stato linfonodale).

Stadio I: il carcinoma è strettamente confinato alla cervice (I "piccolo") (IA1 e IA2 <5mm di pro-

fondità e le forme di IB1 microscopico >5mm in profondità, e <2cm diametro massimo ma in generale diagnosticate dopo la conizzazione) che possono giovare di trattamento chirurgico minimale e per alcuni casi anche di trattamento conservativo.

Stadio IB 1 "non piccolo" ma < 2cm e IB2: carcinoma invasivo >2cm e <4cm diametro massimo
Stadio IB3: carcinoma invasivo >4cm diametro massimo e stadi superiori al IB3 (eccetto IIA1).

Diagnosi e stadiazione

L'esplorazione pelvica e la biopsia meglio se guidata dalla colposcopia sono componenti fondamentali per la diagnosi del carcinoma della cervice uterina.

Nello Stadio I "piccolo" (IA1 e IA2 e IB1 microscopico) la conizzazione rappresenta lo strumento stadiativo principale e la qualità del pezzo operatorio (esecuzione chirurgica possibilmente in pezzo unico, orientato, con danno termico minimo o assente) e la precisione della esecuzione dell'esame istologico (numero delle sezioni eseguite, quantificazione precisa della infiltrazione e della estensione superficiale) influenzano in maniera determinante l'attendibilità della stadiazione.

Nella forma francamente invasiva, dallo stadio IB1 non microscopico alle forme localmente avanzate o metastatiche, la stadiazione prevede (in osservanza del Pdta-Linea Guida):

- 1 LA VISITA GINECOLOGICA-RETTALE** accurata o anche in narcosi per definire il coinvolgimento parametricale, l'interessamento vaginale ed il volume tumorale;
- 2 LA RMN PELVICA O ADDOMINO-PELVICA** con mezzo di contrasto, che può indicare l'eventuale interruzione dell'anello stromale cervicale e confermare l'estensione extracervicale.
- 3 L'ECOGRAFIA PELVICA TV E/O TR**, in ausilio o in alternativa della RMN nel descrivere l'anello cervicale stromale e l'infiltrazione parametricale (4-5).
- 4 LA PET/TC O LA TC TOTAL BODY** nelle pazienti con malattia localmente avanzata, per eventuali localizzazioni distanza, e per definire lo stato linfonodale.
- 5 LA CISTOSCOPIA E LA RETTOSCOPIA** con biopsia delle mucose, solo se si sospetta un coinvolgimento di questi organi - stadio IVA.

Negli stadi iniziali (T1a, T1b1, T2a1) la stadiazione chirurgica/patologica dello stato linfonodale pelvico è il gold standard per la valutazione della prognosi e per guidare il trattamento (eccetto lo stadio T1a1 senza LVSI).

Nel tumore della cervice uterina localmente avanzato (T1b2 e maggiore, eccetto T2a1) o nella malattia in stadio iniziale con sospetto coinvolgi-

mento linfonodale alle indagini strumentali, la PET/TC o la TC torace/addome sono raccomandate per la valutazione della malattia linfonodale e di quella a distanza.

I markers tumorali (SCC o TA4) possono rilevarsi utili nel monitoraggio post-trattamento.

Tra i fattori prognostici si segnalano lo Stadio TNM e Figo, la dimensione del tumore, l'estensione extracervicale del tumore, il coinvolgimento linfonodale ed anche la presenza o assenza di invasione degli spazi linfovaskolari (LVSI) che seppur non considerata nello staging è importante anche nel caso di trattamento conservativo dei casi "piccoli".

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN STADIO T1A1 E T1A2

Va considerata l'età ed il desiderio di preservare la fertilità e la presenza/assenza di LVSI. In caso di margini positivi (ad eccezione della malattia preinvasiva dell'esocervice) è indicata la ripetizione della conizzazione per escludere la presenza di malattia invasiva più estesa. La stadiazione linfonodale può essere considerata nella pazienti con malattia LVSI-positiva e la ricerca del linfonodo sentinella (senza addizionale dissezione linfonodale pelvica) è una metodica accettabile. La conizzazione può essere considerata il trattamento definitivo perché l'isterectomia non migliora il decorso. L'approccio chirurgico radicale come l'isterectomia radicale o la parametrectomia rappresentano un sovra-trattamento per le pazienti con malattia in stadio T1a1.

TRATTAMENTO DEGLI STADI T1B1/T2A1

L'obiettivo è di evitare la combinazione della chirurgia radicale e della radioterapia, a causa dell'alta morbilità del trattamento combinato.

LINFONODI NEGATIVI ALLA STADIAZIONE RADIOLOGICA

Trattamento chirurgico:

La chirurgia radicale eseguita da un ginecologo oncologo è il trattamento di scelta, solo se i linfonodi sono negativi alla stadiazione radiologica e questo viene confermato dalla stadiazione chirurgica intraoperatoria con linfonodo sentinella e successiva linfadenectomia pelvica sistematica (tutti gli step negativi escludendo lo stadio III). La dissezione linfonodale pelvica sistematica dovrebbe includere l'asportazione del tessuto linfonodale dalle regioni con il più frequente riscontro di linfonodi positivi includendo la fossa otturatoria, le regioni iliache esterne, le regioni iliache comuni bilateralmente e la regione presacrale. I linfonodi iliaci esterni distali (i cosiddetti linfonodi della circonflexa iliaca) possono essere risparmiati se non macroscopicamente sospetti. Il tipo di isterectomia radicale (estensione della resezione parametricale, Tipo A-C2 sec. Querleu-Morrow) deve basarsi sulla presenza di fattori pro-



Artemisia Gentileschi,
Betsabea al bagno, 1636,
Londra, Matthiesen Gallery

gnostici di rischio identificati preoperatoriamente. La preservazione ovarica dovrebbe essere offerta alle donne in premenopausa con carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma di tipo comune HPV-correlato. Dovrebbe essere comunque considerata la salpingectomia bilaterale. La radioterapia esclusiva, includente la brachiterapia endocavitaria, rappresenta un trattamento alternativo efficace. La radioterapia adiuvante potrebbe essere considerata in presenza di una combinazione di fattori di rischio all'esame istologico definitivo come la dimensione del tumore, il LVSI e la profondità di invasione stromale. Quando in queste situazioni sia stata effettuata un'isterectomia radicale adeguata l'osservazione è un'opzione alternativa, ma da affidare a centri o equipe con esperienza in questo approccio.

STADIO T1B3/T2A2 E LINFONODI NEGATIVI ALLA STADIAZIONE RADIOLOGICA

Il trattamento di prima scelta è una chemio-radioterapia a base di platino e brachiterapia. La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere presa in considerazione prima della chemio-radioterapia e della brachiterapia per modificare il piano radioterapico per piani esterni. La disse-

zione linfonodale pelvica non è richiesta.

La chirurgia radicale è un'opzione alternativa, in particolare nelle pazienti senza fattori di rischio negativi (combinazione di dimensione tumorale, LVSI, e/o profondità di invasione stromale). La qualità della chirurgia, sia della parametrectomia che della linfadenectomia, è, tuttavia, di importanza chiave nella gestione dei grossi tumori. Una valutazione intraoperatoria dello stato dei linfonodi (al congelatore) è raccomandata come primo passo. È raccomandata l'isterectomia radicale di tipo C2.

La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia radicale è un'alternativa controversa. Il beneficio della riduzione della massa tumorale con riferimento alla prognosi non è ancora stato provato.

STADIO T1B2/T2A2 E LINFONODI POSITIVI ALLA STADIAZIONE RADIOLOGICA

Chemio-radioterapia e brachiterapia esclusive sono raccomandate nelle pazienti con coinvolgimento inequivocabile dei linfonodi pelvici all'indagine strumentale. Dovrebbe essere somministrata un'ulteriore dose di irradiazione sui linfonodi coinvolti. L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione.

STADI T2B, T3A/B, T4A

Chemio-radioterapia e brachiterapia esclusive sono raccomandate.

L'eviscerazione pelvica è un'opzione in casi selezionati con stadio di malattia T4 con linfonodi negativi e non metastatico.

Trattamento conservativo per la fertilità (FST)

Può essere ipotizzato in persone giovani e ben selezionate. Il FST può essere intrapreso esclusivamente nei centri di ginecologia oncologica con ampia esperienza in questo tipo di terapia oncologica. L'istologia è limitata al carcinoma squamoso o all'adenocarcinoma di tipo comune (HPV-correlato) ≤ 2 cm nella massima dimensione. Il FST non dovrebbe essere raccomandato in caso di sottotipi istologici rari di tumore della cervice uterina, che includono i carcinomi neuroendocrini e gli adenocarcinomi non HPV-correlati. Un'ecografia e/o una RMN pelvica, eseguite da operatori esperti, sono esami raccomandati per misurare la lunghezza cervicale residua (dopo conizzazione) e la lunghezza della cervice non compromessa. Lo stato linfonodale negativo per malattia è la condizione necessaria per qualunque tentativo di FST. Quindi la stadiazione linfonodale pelvica (linfonodo sentinella) dovrebbe sempre essere il primo tempo in ogni procedura di FST. L'identificazione del linfonodo sentinella e il suo ultrastaging è altamente raccomandata in quanto aumenta l'accuratezza della stadiazione, in particolare l'identificazione di micrometastasi e piccole macrometastasi o le cellule tumorali isolate. Se non è possibile reperire il linfonodo sentinella bilateralmente, bisogna considerare la valutazione intraoperatoria dei linfonodi pelvici (vedi trattamento degli stadi T1b1/T2a1). La stadiazione linfonodale non è indicata per lo stadio T1a1 LVSI-negativo. In caso di coinvolgimento linfonodale documentato durante l'esame intraoperatorio, il FST deve essere abbandonato e la paziente va inviata a chemio-radioterapia esclusiva. L'obiettivo della chirurgia fertility-sparing deve essere la resezione del tumore invasivo con adeguati margini chirurgici indenni e la preservazione della parte craniale della cervice. La trachelectomia radicale (tipo A) può essere considerata per gli stadi T1a1 e T1a2, in pazienti con linfonodi negativi e LVSI-positivo. La conizzazione o la trachelectomia semplice sono opzioni. La trachelectomia radicale (tipo B) dovrebbe essere eseguita nelle pazienti con tumore della cervice uterina in stadio T1b1 ≤ 2 cm nella dimensione massima, con linfonodi negativi e LVSI +/- . Il posizionamento intraoperatorio di cerchiaggio permanente dovrebbe essere eseguito durante la trachelectomia semplice o radicale. Il FST nelle pazienti con malattia >2 cm non può essere raccomandato e va considerato un approccio sperimentale. Qualunque gravidanza ottenuta dopo FST dovrebbe essere considerata una gravidanza ad alto rischio e il parto dovrebbe avvenire in un centro di medicina perinatale. L'isterectomia di routine dopo il termine del desiderio riproduttivo non è considerata obbligatoria.

(Collaborazione GISS – Ginecologia Oncologica SI-GO sottogruppo Cervice Uterina).

BIBLIOGRAFIA

Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2016. Intermedia Editore.

Cancer.Net's Guide to Cervical Cancer. Feb. 2019.

Koh WJ, Greer BE, Aburustum NR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019 – NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(1):64-84;

Innocenti P, Pulli F, Savino L, et al. Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. Radiology. 1992;185:201-205.

Epstein E, Testa A, Gaurilcik A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound—a European multicenter trial. Gynecol Oncol. 2013;128:449-453.

Carcinoma della cervice uterina: Linee guida ESGO. Guidelines.esgo.org

Naveena S, Brian R, Raji G and Coll. 2018 FIGO Staging System for Cervical cancer: Summary and comparison with 2009 FIGO Staging System. BAGP information document: 2018 FIGO Staging system for Cervix Cancer, version 1.2, February 2019.

Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri.

Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36.

Querleu D, Cibula D, Aburustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow

Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017

Oct;24(11):3406-3412.