



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN RADIOTERAPIA

Tesi del diploma di specializzazione

**EBRT followed by IGABT in locally advanced cervical
cancer: a multicenter retrospective analysis.**

Relatore: Prof.ssa Liliana Belgioia

Correlatore: Dott.ssa Anna Maria Merlotti

Candidato:
Dott.ssa Sofia Elizabeth Cena

Anno Accademico 2021-2022

Sommario

Introduzione.....	4
Epidemiologia.....	4
Cenni anatomici.....	4
Istotipi.....	5
Fattori di rischio.....	6
Vaccino anti HPV e screening.....	8
Diagnosi.....	13
Pattern di diffusione.....	14
Stadiazione.....	17
Fattori prognostici	22
Trattamento in base allo stadio.....	23
Tumori pre-invasivi.....	23
Tumori invasivi precoci.....	25
Tumori localmente avanzati.....	27
La Radioterapia.....	28
Generalità.....	28
La radioterapia transcutanea adiuvante.....	29
La radioterapia transcutanea radicale.....	30
Tossicità.....	37
La Brachiterapia.....	40
Disegno dello studio.....	49

Obiettivo.....	49
Materiali e metodi.....	49
Risultati.....	52
Discussione.....	64
Conclusioni.....	72
Bibliografia.....	73
Ringraziamenti.....	90

INTRODUZIONE TESI

EPIDEMIOLOGIA

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 rappresenta il quarto tumore per incidenza nel sesso femminile [2]. Nel 2020, infatti, sono stati registrati 604.000 nuovi casi e 342.000 decessi [3]. L'incidenza è più frequente nei Paesi in via di sviluppo dove si verificano l'84% dei nuovi casi di tumore cervicale e il 90% dei decessi. In questi Paesi rappresenta il terzo tumore più comune tra le donne [4]. Questo si spiega, almeno in parte, con l'adozione su larga scala già dagli anni '60 del programma di screening nei paesi industrializzati che ha reso il carcinoma della cervice uterina un esempio di disuguaglianza sociale in quanto nei paesi in via di sviluppo lo screening di popolazione è assente. Negli ultimi 50 anni, grazie al PAP test e alla vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV), nei paesi industrializzati è stata registrata una riduzione dell'incidenza e della mortalità da tumore della cervice [5].

La forma in situ e quella invasiva di questo tumore si distribuiscono in range d'età differenti: il carcinoma in situ ha la sua massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni; al contrario, il carcinoma invasivo presenta un'incidenza variabile che descrive una distribuzione gaussiana: sotto i 20 anni è praticamente assente con una incidenza di 0.1 per 100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale a 4.5 per 100000 donne ma rimane comunque bassa, tra i 30 e i 40 anni è 14 per 100000 donne, raggiunge il picco tra i 40 e i 65 anni con 16 casi ogni 100000 donne e sopra i 65 l'incidenza riprende a scendere con 14 casi ogni 100000 donne [6].

CENNI ANATOMICI

La cervice (o portio) rappresenta la porzione dell'utero più caudale ed è una struttura cilindrica composta da stroma ed epitelio. Si suddivide in: canale endocervicale (o endocervice) che si estende dall'orifizio uterino interno (OUI) all'orifizio uterino esterno (OUE) rivestito da epitelio di tipo colonnare; esocervice (o portio vaginalis) che si proietta nella vagina ed è rivestita da epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzante. La zona di transizione fra epitelio squamoso ed epitelio cilindrico è detta giunzione squamo-colonnare. Nella giovane adulta, nella donna incinta o in quelle che assumono la pillola anticoncezionale la

giunzione squamo-colonnare è posizionata nel versante vaginale della cervice e l'epitelio colonnare si estende oltre l'OUE formando quello che viene chiamato ectropion, mentre nella donna adulta l'ectropion regredisce e la giunzione si approfonda all'interno dell'orificio uterino esterno. Quasi tutti i casi di carcinoma della cervice uterina originano dalla zona di transizione dell'epitelio, l'area compresa fra la posizione della "vecchia" e "nuova" giunzione squamo-colonnare [7].

ISTOTIPI

Le più frequenti forme istologiche sono pertanto di origine epiteliale e sono rappresentate da[8]:

- Carcinoma squamoso (SCC, 85% casi): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato);
- Adenocarcinoma (10-12%): endometrioidale, a cellule chiare, sieroso, di tipo intestinale;
- Carcinoma adenosquamoso (3-5%);
- Carcinoma adenocistico (3-5%);
- Carcinoma indifferenziato

Il carcinoma squamoso origina più frequentemente dalla giunzione squamocolonnare e interessa le cellule che rivestono l'esocervice. L'adenocarcinoma, invece, deriva da lesioni ghiandolari precancerose situate nel canale endocervicale. Infine, l'istotipo adenosquamoso, un tempo considerato un sottotipo di adenocarcinoma ma successivamente classificato come entità a sé stante, rappresenta un quadro misto con la contemporanea presenza di componenti neoplastiche di tipo ghiandolare e squamose e presenta un comportamento intermedio fra il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma.

Il più difficile campionamento dell'endocervice durante il prelievo per l'esecuzione del Pap test rende l'adenocarcinoma e le sue lesioni precancerose meno frequentemente riscontrabili al tipico screening citologico. [9] [10] [11]

Per tale ragione nei paesi sviluppati si suppone che i programmi di screening abbiano portato ad una significativa riduzione dell'incidenza (circa il 61%) e della mortalità da SCC della cervice uterina, riducendosi l'incidenza della forma invasiva del 54% [12], mentre l'incidenza di adenocarcinoma è aumentata negli anni '70-'90 in molti Paesi di circa il 32% [13] [14](USA, Australia, Nuova Zelanda, Inghilterra, Scozia, Danimarca, Slovenia, Finlandia, Slovacchia, Giappone e Cina)

soprattutto nelle donne giovani con meno di 49 anni. Come risultato, l'adenocarcinoma e il carcinoma adenosquamoso ad oggi rendono conto di circa il 20% dei casi di tumore della cervice, un numero significativamente più alto rispetto al 5-10% di incidenza che si osservava negli anni '70. [15] [16] Studi successivi hanno riportato un incremento dell'effetto dello screening anche nei confronti dell'adenocarcinoma in particolare di stadio FIGO uguale o superiore al 2 [17] e una conseguente riduzione dell'incidenza di questo istotipo. [18] [19]

FATTORI DI RISCHIO

Tra i fattori di rischio che predispongono allo sviluppo del carcinoma della cervice uterina un ruolo di primaria importanza è rivestito dall'infezione da papilloma virus umano (HPV), virus oncogenico il cui DNA è presente in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice. È la più comune infezione virale del tratto genitale ed è una delle cause più comuni di infezioni trasmesse per via sessuale nel mondo. Tra gli oltre 200 ceppi di HPV esistenti, circa 40 infettano la regione anogenitale e 15 di questi sono associati con il carcinoma della portio. [20] HPV è anche coinvolto nella patogenesi dei tumori del distretto cervico cefalico (in particolare dell'orofaringe), penieni, vulvari e anali. I ceppi di HPV che coinvolgono la zona genitale possono essere raggruppati in ceppi ad alto rischio (oncogeni) e a basso rischio (non oncogeni). I ceppi a basso rischio includono i genotipi 6, 11, 42, 43 e 44 mentre i ceppi ad alto rischio sono 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82. [21] Di questi HPV16 e 18 sono i genotipi più comuni nella carcinogenesi della cervice uterina. Non tutti i diversi ceppi di HPV sono equamente associati con i differenti istotipi di carcinoma invasivo della cervice: HPV 16 si associa al 55-59.3% dei carcinomi squamosi della cervice e al 33-36.3% degli adenocarcinomi; HPV 18 è associato con il 12-13% dei carcinomi squamosi e il 37-56% degli adenocarcinomi [22] [23] [24]; HPV 45 rappresenta il terzo genotipo più frequentemente associato all'insorgenza degli adenocarcinomi. Diversamente dai tumori squamosi della cervice, circa il 15 % di tutti gli adenocarcinomi endocervicali non si associa all'infezione da HPV (forme HPV indipendenti) [25] e presenta differenti alterazioni molecolari. Ciò è dovuto al fatto che sotto la denominazione di adenocarcinoma rientrano un ampio spettro di lesioni istopatologiche con caratteristiche differenti e l'HPV mostra un'elevata prevalenza nella forma classica (71.8%) che scende quando si considerano gli istotipi più rari (27.3% nel sottotipo endometrioidico; 25% nel sieroso; 20% nell'istotipo a cellule chiare; 13.9% nella forma non altrimenti specificata fino al 8.3% nella forma a deviazione minima). [26].

Il genoma di HPV comprende geni che codificano per 3 oncoproteine (E5, E6, E7), geni che codificano per proteine capsidiche (L1 e L2) oltre che geni regolatori (E1 e E2). L'oncogenesi è principalmente mediata dalle proteine E6 e E7 che legano rispettivamente gli oncosoppressori p53 (provocandone l'inattivazione e come conseguenza la perdita delle funzioni di blocco della divisione cellulare e induzione dell'apoptosi) e la proteina Rb (mediandone la proteolisi con effetti simili).

In ultima analisi, quindi, quando il virus infetta le cellule basali epiteliali della membrana mucocutanea causa un malfunzionamento nel normale controllo del ciclo cellulare promuovendo una divisione cellulare incontrollata che porta all'accumulo di errori genetici e alla trasformazione tumorale. [27] La modalità più frequente di trasmissione è il contatto cute-cute della regione anogenitale. Si calcola che più del 70% della popolazione sessualmente attiva contrae l'infezione da HPV a un certo punto della vita. L'infezione è ritenuta condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva. Tra le donne che hanno una infezione da HPV, solo il 5-20% svilupperà una lesione displastica di alto grado [28] (CIN2-3 Neoplasie Intraepiteliali della Cervice o HSIL Lesione Intraepiteliale Squamosa di alto grado). La maggior parte (80-90%) delle infezioni da HPV, infatti, è transitoria e viene risolta entro 2 anni senza progredire verso la neoplasia. [29] La contemporanea presenza di concause crea le condizioni per le quali si instaura un'infezione persistente da HPV, che è il presupposto più rischioso per lo sviluppo dapprima di lesioni precancerose e in seguito di carcinoma invasivo della cervice uterina.[30]

Tra i fattori di rischio associati ai tumori HPV correlati ci sono:

- inizio precoce dell'attività sessuale (il rischio è circa 1,5 volte superiore 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 2 volte superiore nelle donne con due partner e 3 volte superiore in quelle con sei o più partner);
- Partner sessuale ad alto rischio (es. partner che hanno a loro volta 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) (in relazione alla maggiore 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).

I fattori di rischio associati ai tumori non HPV correlati sono:

- Status socioeconomico basso (l'incidenza e la mortalità sono più alti in donne che vivono in condizioni di maggiore povertà. Probabilmente ciò è correlato con l'accesso limitato all'assistenza sanitaria e ai programmi di screening);
- Uso di contraccettivi orali;
- Fumo di sigaretta (Il fumo è associato ad un aumento del rischio di carcinoma squamoso 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). [31]

VACCINO ANTI HPV e SCREENING

La vaccinazione anti-HPV (Human Papilloma Virus) si è dimostrata molto efficace nel prevenire il carcinoma della cervice uterina (collo dell'utero), soprattutto se effettuata prima dell'inizio dell'attività sessuale perché induce una protezione maggiore prima di un eventuale contagio con il virus HPV. La vaccinazione risulta importante anche per i ragazzi, in considerazione delle evidenze scientifiche che dimostrano un aumento del rischio di tumore HPV correlato anche negli uomini (tumore oro-faringeo). I vaccini anti-HPV oggi utilizzati proteggono contro i 9

sierotipi di HPV più pericolosi dal punto di vista oncologico e sono estremamente sicuri ed efficaci: possono prevenire oltre il 90% delle forme tumorali associate all'HPV e sono stati somministrati in sicurezza a milioni di ragazze e ragazzi in tutto il mondo. In Italia la vaccinazione anti-HPV è raccomandata e offerta gratuitamente a ragazze e ragazzi a partire dagli 11 anni di età, e viene somministrata in due dosi a distanza di 6 mesi (0 e 6 mesi). Se il ciclo vaccinale inizia dopo il compimento dei 15 anni, le dosi previste sono tre (0,1-2, 6 mesi). [32]

È raccomandato a tutte le donne che si siano sottoposte a vaccinazione anti HPV di aderire ugualmente allo screening dal momento che i vaccini attualmente presenti in commercio offrono la protezione solo contro 9 ceppi di HPV, che sono quelli considerati ad alto rischio perché più frequentemente associati all'insorgenza del tumore. Non è escluso però che un ceppo classificato come a basso rischio possa instaurare una infezione persistente e così portare allo sviluppo di lesioni precancerose o di un cancro invasivo. Quindi vaccinarsi diminuisce il rischio di ammalarsi ma non lo annulla del tutto.

La patogenesi del tumore della cervice uterina ha la caratteristica di avere un periodo di latenza piuttosto lungo tra infezione da HPV e sviluppo di carcinoma invasivo; durante tale periodo lo screening ha un ruolo chiave nel diagnosticare l'infezione da HPV e le alterazioni precancerose. Tuttavia, dato l'alto tasso di clearance spontanea del virus da parte del sistema immunitario, lo screening può potenzialmente anche portare alla diagnosi e al trattamento di lesioni che, pur in assenza di interventi, non sarebbero mai andate incontro a progressione. Lo screening per definizione si rivolge a donne asintomatiche che hanno un rischio medio di sviluppare la neoplasia. Le donne con un rischio medio, secondo la definizione data dall' American College of Physicians, sono coloro che non presentano una storia pregressa di lesioni precancerose o carcinoma della cervice, non sono immunocompromesse, non sono state esposte al dietilstilbestrolo. [33]

I test validati per lo screening del tumore della cervice uterina sono il Pap test e il test per Papilloma virus (HPV-DNA test) che è stato introdotto dal Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018. Le donne tra i 25 e i 64 anni ricevono a casa la lettera di invito a presentarsi per eseguire il prelievo cervico-vaginale (uguale per entrambi i test). Per le donne di età compresa tra i 25 e i 29 anni l'esame di riferimento è il Pap test da eseguirsi ogni tre anni mentre per le donne sopra i 30 anni è indicato come test primario l'HPV test ogni 5 anni. Questa scelta è dovuta al fatto che in giovane età la probabilità di avere una infezione da HPV è molto alta ma essa regredisce spontaneamente in un'alta percentuale di casi e solo

raramente diventa persistente. Pertanto, non è raccomandato eseguire il Pap-test prima dei 25 anni in quanto questo esporrebbe le donne giovani a controlli di secondo livello e al possibile riscontro e successivo trattamento di lesioni che sarebbero regredite spontaneamente. Lo screening è raccomandato fino ai 65 anni. Oltre questa età, se tutti i Pap-test precedenti sono sempre stati negativi, la scelta di eseguirlo è personale perché il rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero si abbassa considerevolmente.

Il Pap test si effettua nel corso di una normale visita ginecologica, durante la quale attraverso lo speculum l'operatore inserisce poi delicatamente una speciale spatola (spatola di Ayre) e uno spazzolino (Cytobrush) per raccogliere piccole quantità di cellule rispettivamente dal collo dell'utero e dal canale cervicale. Le cellule esfoliate e prelevate vengono strisciate su un vetrino, fissate e colorate con la colorazione di Papanicolaou. Si esegue dunque l'esame citologico del materiale prelevato volto a identificare alcune modificazioni morfologiche cellulari come, ad esempio, la coilocitosi (ossia la presenza all'esame microscopico di cellule epiteliali squamose della cervice che, in seguito all'infezione da parte del virus HPV, presentano alterazioni citopatiche caratteristiche: nuclei di dimensioni maggiori, ipercromici, picnotici e raggrinziti dovuti alla presenza di cromatina densa circondati da un caratteristico alone chiaro citoplasmatico perinucleare formato da vacuoli) e lesioni precancerose (CIN, neoplasie intraepiteliali cervicali). Per la refertazione viene utilizzato il sistema Bethesda 2001. A metà degli anni Novanta è stata introdotta la citologia in fase liquida, una metodica che permette di ottenere un preparato di alta qualità in monostrato (strato sottile) senza interferenze, cioè un preparato libero da sangue e muco e da strati di materiale sovrapposto con pochi elementi infiammatori che talvolta ostacolano una corretta interpretazione offrendo una sensibilità maggiore rispetto al Pap test convenzionale, una minor percentuale di inadeguati e una maggiore riproducibilità interpretativa tra operatori. Sono state utilizzate numerose e differenti tecniche di citologia in fase liquida: fra queste, ThinPrep® e Surepath® hanno ricevuto l'approvazione Food and Drug Administration (FDA) e risultano ampiamente le metodiche più utilizzate. Il test è molto semplice: dopo il prelievo con uno spazzolino di un campione di cellule del collo dell'utero lo strumento viene agitato in un barattolino contenente una sostanza conservante. L'allestimento del vetrino avviene in maniera automatica utilizzando uno strumento con il quale le cellule in sospensione vengono raccolte tramite aspirazione o sedimentazione sulla superficie di una membrana e poi trasferite su vetrino. La citologia in fase liquida ha il vantaggio di consentire l'applicazione di metodiche molecolari per la ricerca del virus HPV e di marcatori di progressione con tecniche di immunocitochimica sullo stesso campione.

L'HPV test, a differenza del Pap test, non è un test morfologico ma è un test molecolare che ricerca nelle cellule cervicali il DNA o RNA messaggero dei 14 ceppi di Papillomavirus ad alto rischio oncogeno e presenta una maggiore sensibilità ed efficacia perché consente di rilevare la presenza del virus ancora prima che questo abbia avuto la possibilità di generare lesioni precancerose. In tal modo è in grado di identificare con maggiore anticipo le donne ad alto rischio di sviluppare una lesione cancerosa rispetto a quanto avveniva con il Pap test. È quindi possibile allungare i tempi tra un test HPV e il successivo. I test molecolari più utilizzati si basano sulla ricerca di sequenze virali di HPV e la tipizzazione dei genotipi utilizzando tecniche di biologia molecolare, quali l'ibridazione diretta, la PCR qualitativa e il sequenziamento nucleotidico virale. [34]

Se il Pap-test risulta positivo, la paziente viene sottoposta a un esame di secondo livello la colposcopia. Essa attraverso l'utilizzo di un apposito strumento (il colposcopio) permette la visione ingrandita della cervice uterina. In tal modo il medico è in grado di valutare morfologicamente la cervice e di confermare la presenza di lesioni pretumorali o tumorali e valutarne l'estensione. Nel caso in cui l'esame colposcopico evidenzia la presenza di aree anomale, si procede a un campionamento mediante biopsia colposcopica o curettage/brushing endocervicale. Dato l'alto tasso di adenocarcinomi HPV-18 correlati, il campionamento endocervicale è consigliabile in tutte le pazienti con HPV test positivo per HPV 18. Se la lesione precancerosa viene confermata, la si asporta con procedure microchirurgiche (conizzazione elettrochirurgica con ansa diatermica LLETZ/LEEP, con laser CO2 o con bisturi a lama fredda) eseguite ambulatorialmente e in anestesia locale. [35]

Spesso l'adenocarcinoma in stadio precoce non mostra un quadro colposcopico caratteristico e per valutarne accuratamente la diffusione e la profondità di invasione si ricorre alla conizzazione con asportazione di una parte variabile di canale endocervicale. È necessaria quindi la resezione di più tessuto rispetto al carcinoma squamoso in presenza di una citologia positiva per cellule ghiandolari atipiche (AGC), pur con biopsia cervicale o curettage negative, o di una biopsia della cervice positiva per adenocarcinoma. Questo permette di rilevare la presenza di adenocarcinoma invasivo. È consigliabile eseguire un campionamento endocervicale in corrispondenza del letto di escissione per valutare l'eventuale presenza di malattia residua in considerazione della difficile determinazione dell'estensione della malattia endocervicale e della possibile multifocalità. [36] Infine è molto importante l'ottenimento di margini di conizzazione indenni in quanto il rischio di recidiva di un adenocarcinoma in situ con margini negativi è del 2.6%, mentre sale al 19% in caso di margini positivi. [37]

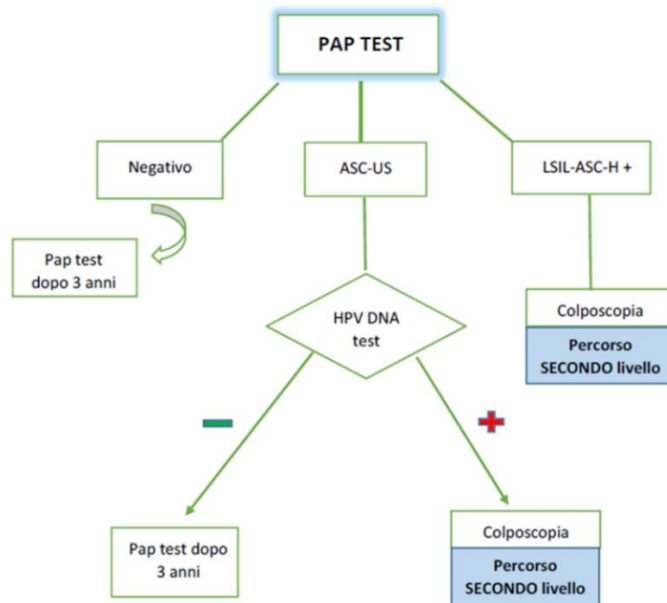


Figura 1 Università degli studi di Trieste, 346ME - Tecniche di screening dei tumori al collo dell'utero 2019

Se il test HPV è positivo, dallo stesso prelievo fatto per il test HPV viene eseguito anche un Pap test (Pap test di completamento o di triage) che permette di vedere se il virus HPV ha già provocato o meno delle iniziali alterazioni delle cellule. Solo le donne il cui Pap test di triage presenta alterazioni cellulari saranno invitate a fare la coloscopia. Se il Pap test di triage invece è negativo la donna sarà invitata dopo un anno ad eseguire un nuovo test HPV. La maggior parte di queste infezioni regrediscono spontaneamente nell'arco di 12 mesi, e solo le donne che dopo un anno avranno ancora il test HPV positivo per la persistenza dell'infezione saranno invitate a fare la coloscopia. [38]

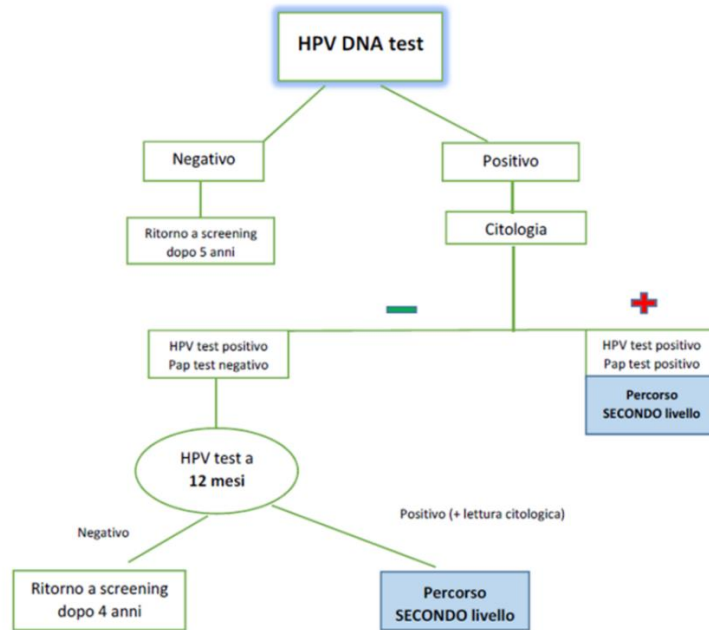


Figura 2 Università degli studi di Trieste, 346ME - Tecniche di screening dei tumori al collo dell'utero 2019

DIAGNOSI

Le pazienti con carcinoma della cervice uterina in stadio precoce possono essere asintomatiche o riferire perdite vaginali di variabile entità e natura: acquose, ematiche post-coitali o intermittenti; talvolta le pazienti possono lamentare dolore pelvico. Lo spotting può presentarsi fisiologicamente nelle donne in età fertile durante l'ovulazione e nell'immediato periodo post ciclo oppure nei primi mesi di assunzione della pillola anticoncezionale ed è solitamente un evento senza connotazioni patologiche e reversibile. Per tale ragione spesso questi sintomi precoci non vengono riconosciuti dalle pazienti in questa fascia d'età mentre sono più facilmente rilevati e riferiti al Curante se compaiono in pazienti in età post menopausale.

L'iter diagnostico comincia con la visita ginecologica nel corso della quale si raccoglie l'anamnesi, si esegue l'esame obiettivo ginecologico per via vaginale e, nel caso di riscontro di una lesione sospetta, anche per via rettale (per valutare il coinvolgimento parametriale e l'eventuale infiltrazione della mucosa rettale); successivamente l'ecografia transvaginale/transrettale che permette di confermare il riscontro clinico e di avere una valutazione dimensionale della lesione e una prima stima dell'estensione della malattia a livello locale.

Nel corso della visita ginecologica viene effettuato il Pap test come esame di I livello: nel caso l'esame citologico mostri delle alterazioni morfologiche cellulari sospette si invita la paziente ad eseguire la colposcopia, esame di II livello, con biopsia o curettage endocervicale. Qualora la biopsia cervicale risulti inadeguata nel definire l'invasività del carcinoma o se fosse richiesta una valutazione della malattia microinvasiva può rendersi necessaria la conizzazione. [39] La diagnosi è, in ogni caso, istologica.

Una volta ottenuta la conferma istologica è necessario procedere con la stadiazione della malattia definendone accuratamente l'estensione locale, regionale e sistemico.

PATTERN DI DIFFUSIONE

Il tumore cervicale può diffondersi seguendo diverse vie.

- Per continuità: il tumore della cervice può coinvolgere l'endocervice, il terzo inferiore del corpo dell'utero e lateralmente i parametri [40], seguendo la via di minor resistenza, o eventualmente i legamenti cardinali alla base dei legamenti larghi dell'utero. Quando l'interessamento dei parametri arriva a interessare la loro porzione prossimale e la parete pelvica ci può essere ostruzione degli ureteri che per la loro posizione anatomica (entro 2 cm dalla cervice) sono particolarmente a rischio di compressione e infiltrazione da parte della neoplasia che causa idronefrosi [41]. Un'altra direzione in cui può estendersi è caudalmente verso i fornici vaginali, il terzo medio e inferiore della vagina. Può poi infiltrare, negli stadi più avanzati, gli altri organi pelvici in particolare anteriormente la vescica e posteriormente il retto.
- Per embolizzazione linfatica: gli spazi linfovascolari (LVSI) sono localizzati entro 1-2 mm dalla membrana basale. Se questi spazi sono coinvolti dalla malattia vi può essere la disseminazione di emboli neoplastici in direzione delle principali stazioni linfonodali locoregionali. Di solito si verifica nel caso di tumori di grandi dimensioni e con un'invasione "sostanziale" (definita anche "inequivocabile o ovvia" cioè la presenza diffusa o multifocale di cellule tumorali all'interno di uno spazio circondato da endotelio) degli spazi linfovascolari. Questo rappresenta un fattore prognostico importante perché la presenza di invasione di questi spazi aumenta il rischio di recidiva e morte. Le vie linfatiche principali deputate al drenaggio della cervice sono essenzialmente tre e drenano tutte ai

linfonodi iliaci comuni e da lì ai linfonodi para aortici (situati al di sopra della biforcazione aortica : aortici, interaortocavali e cavali): la principale (via laterale) decorre lateralmente attraverso i parametri e passa attraverso il progressivo interessamento delle stazioni linfonodali pelviche (linfonodi otturatori, ipogastrici, iliaci interni, esterni e comuni); due vie di drenaggio minori passano anteriormente e posteriormente.

Anteriormente (via ipogastrica) decorrono dietro la vescica seguendo il decorso delle branche viscerali dei vasi ipogastrici e terminano nei linfonodi iliaci giunzionali localizzati tra i vasi iliaci interni ed esterni nella parete pelvica laterale. Posteriormente (via presacrale) invece decorrono lungo i legamenti uterosacrali e poi proseguono cranialmente. In certi casi possono essere coinvolti anche i linfonodi rettali e presacrali. [42]

La linfa dai linfonodi para aortici è trasportata alla cisterna del chilo e successivamente attraverso il dotto toracico sale attraversando il mediastino posteriore, fa un arco 3-4 cm circa sopra la clavicola (comprendendo i linfonodi scaleni nella sua via di efflusso), e raggiunge il sistema venoso. [43] [44]

Le stazioni linfonodali possono pertanto essere suddivise in base all'ordine di coinvolgimento in livello 1 (paracervicali, parametriali, iliaci interni, iliaci esterni, otturatori), livello 2 (presacrali, iliaci comuni) e livello 3 (para aortici). Più vengono coinvolti linfonodi di livello maggiore più la prognosi peggiora.

La frequenza del coinvolgimento linfonodale aumenta con l'aumentare dello stadio della malattia. Come già riportato in precedenza, secondo una recente review l'incidenza di metastasi ai linfonodi pelvici va dal 2% nello stadio FIGO 2009 IA2, al 14-36% nello stadio IB, al 38-51% nel IIA, al 47% nello stadio IIB; mentre l'incidenza di metastasi nei linfonodi para aortici varia dal 2-5% per lo stadio IB, al 10-20% per lo stadio II A, al 9% per il IIB, al 13-30% per lo stadio III, al 50% per lo stadio IV. Nei carcinomi della cervice in stadio IA-IIB le sedi dove più frequentemente vengono riscontrate metastasi linfonodali sono la regione otturatoria (45%) e la regione iliaca interna ed esterna (32%). [45] Sulla frequenza delle metastasi linfonodali nelle diverse stazioni linfonodali pelviche in letteratura sono riportate le casistiche di diversi centri ma non vi è un dato universalmente riconosciuto: un recente studio retrospettivo di Cai J. et al su 289 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IB1 sottoposti a isterectomia radicale laparoscopica e linfadenectomia pelvica +/- linfadenectomia para aortica ha mappato le metastasi linfonodali riscontrate su un campione di totale di 8314 linfonodi (una media di circa 30 linfonodi escissi per paziente) riscontrando 97 metastasi linfonodali in

44 pazienti (15%). La distribuzione di tali metastasi era la seguente: 0% para aortiche, 9% nei linfonodi iliaci comuni, 21% nei linfonodi iliaci interni, 22% nei linfonodi iliaci esterni, 31% negli otturatori, 15% nei linfonodi parametriali, 0% nei presacrali. [46] Nello stesso studio venivano identificati come fattori di rischio associato ad un aumentato rischio di metastatizzazione linfonodale una dimensione tumorale maggiore o uguale a 2 cm, un'invasione stromale profonda (quando sono coinvolti il terzo esterno e il terzo medio dello stroma cervicale), invasione LVSI e dei parametri. I pazienti che presentavano questi fattori di rischio erano definiti ad alto rischio e avevano una Progression Free Survival a 5 anni e una Overall Survival a 5 anni inferiore rispetto al gruppo a basso rischio (PFS 5y 89.5% vs 93.3%, OS 5 y 95.6% vs 100%).

Precedentemente nel 2013 uno studio di Fontanilla H. et al condotto su 50 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IA2-IVB usando la FDG-PET aveva definito una distribuzione anatomica delle metastasi linfonodali come segue: su un totale di 122 linfonodi captanti alla PET il 63.9% erano iliaci esterni, il 17.2% iliaci comuni, il 7.4% para aortici, il 6.6% iliaci interni, l'1.6% presacrali, l'1.6% perirettali, l'1.6% inguinali mediali. [47] Entrambi gli studi confermano che le sedi più frequentemente coinvolte a livello dei linfonodi pelvici sono gli iliaci (esterni e interni) e gli otturatori. Le pazienti con metastasi linfonodali a livello dei linfonodi iliaci comuni superiori o para aortici richiedono che il trattamento radiante comprenda la regione para aortica. Sul tasso di incidenza e la distribuzione delle metastasi linfonodali ai linfonodi paraaortici Takiar V. et al hanno condotto uno studio su 30 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IB-IVA trattati con chemioradioterapia. Attraverso la FDG-PET di stadiazione sono stati rilevati 72 linfonodi captanti (37 in sede para aortica sinistra, 32 aortocavali, 3 para cavali destri) per la maggior parte localizzati nel terzo inferiore della regione para aortica compresa tra D12 e la biforcazione aortica (4% nel terzo superiore, 36% nel terzo medio, 60% nel terzo inferiore). C'è dunque una distribuzione asimmetrica del coinvolgimento dei linfonodi para aortici: i linfonodi più frequentemente coinvolti sono i para aortici e gli aortocavali, i paracavali positivi sono rari e sono localizzati nel terzo inferiore. [48]

I linfonodi para aortici sono sedi frequenti di ricaduta di malattia a distanza (interessano il 3-10.5% dei pazienti dopo trattamento radiante curativo sulla pelvi).

- Per via ematica: meno frequente nel carcinoma della cervice rispetto alle precedenti, è la disseminazione attraverso l'invasione dei vasi ematici verso organi a distanza; più frequentemente i polmoni (4.16-7.7%), il

mediastino, l'osso (0.8-29%), il fegato (1.2-2.2%), il surrene e il peritoneo (questi due soprattutto negli adenocarcinomi [49]) e l'encefalo (0.5-1.2%). [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60]. La presenza di metastasi a distanza fa aumentare il rischio di morte di 5.3 volte rispetto alla presenza di metastasi linfonodali. [50] [61]

STADIAZIONE

Nel tumore della cervice uterina si utilizzano principalmente due sistemi di stadiazione: la classificazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) revisionata nel 2018 e il sistema TNM redatto dalla AJCC (American Joint Committee on Cancer) la cui ultima versione è la nona del 2016

L'ultima classificazione FIGO del 2018 (vedi figura 3) prende in esame nella definizione dello stadio, oltre all'estensione locale della malattia e alla presenza di metastasi agli organi pelvici o a distanza, anche la presenza di metastasi linfonodali, non incluse nelle precedenti classificazioni FIGO.

Il fine della stadiazione è suddividere le pazienti in classi prognostiche che beneficiano di differenti approcci terapeutici: chirurgia (stadi FIGO IA2, IB1 e IIA1) o terapie integrate come la chemioradioterapia concomitante (stadi IB3-IVA). [30]

- **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 ≥ 3 mm ma <5mm di profondità
 - IB:* carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5 mm in profondità (maggiore dello stadio IA), lesione limitata alla cervice uterina
 - IB1:* carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5 mm in profondità, e <2cm diametro massimo
 - IB2:* carcinoma invasivo ≥ 2 cm e <4cm diametro massimo
 - IB3:* carcinoma invasivo ≥ 4 cm 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 ≥ 4 cm 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 aortic
- **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

Figura 3 Stadiazione FIGO (2018) [62]

TNM CATEGORY ^a	FIGO STAGE ^a	CRITERIA
T (TUMOUR)		T CRITERIA
TX		Primary tumour cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumour
T1		Carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)
T1a	IA	Carcinoma with maximum depth ≤5 mm
T1a1	IA1	Measured stromal invasion ≤3 mm in depth
T1a2	IA2	Measured stromal invasion >3 mm and ≤5 mm in depth
	IB	Carcinoma with deepest invasion >5 mm, limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumour diameter.
T1b1	IB1	Carcinoma with >5 mm depth of stromal invasion and ≤2 cm in greatest dimension.
	IB2	Carcinoma >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension.
	IB3	Carcinoma >4 cm in greatest dimension.
T2	II	Carcinoma invades beyond the uterus but has not extended onto the lower one-third of the vagina or to the pelvic wall
T2a	IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Carcinoma ≤4 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Carcinoma >4 cm in greatest dimension
T2b	IIB	With parametrial invasion but not up to the pelvic wall
T3	III	Carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney
T3a	IIIA	Carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall.
T3b	IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause).
T4	IVa	Carcinoma has involved (biopsy-proven) the mucosa of the bladder or rectum or has spread to adjacent organs.
N (NODE) CATEGORY		
Nx		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumour cells in regional lymph node(s) ≤0.2 mm or single cells or clusters of cells ≤200 cells in a single lymph node cross-section
N1	IIIC	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes only
N1mi		Regional lymph node metastasis (>0.2 mm but ≤2.0 in greatest dimension) to pelvic lymph nodes
N1a		Regional lymph node metastasis (> 2 mm in greatest dimension) to pelvic lymph nodes
N2		Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes.
N2mi		Regional lymph node metastasis (>0.2 mm but ≤2.0 in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2a	IIIC2	Regional lymph node metastasis (> 2.0 in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
M (METASTASIS) CATEGORY		
M0		No distant metastasis
cM1	IVB	Distant metastasis (clinical category)
pM1	IVB	Distant metastasis (pathologic category)

Figura 4 Revised FIGO 2018 and version 9 AJCC TNM cervical cancer staging. [63]

Per quanto riguarda il sistema TNM dell'AJCC (vedi figura 4), rispetto alle precedenti la versione 9 prende in considerazione, integrandole nella stadiazione, non solo le informazioni derivanti da indagini radiografiche ma da tutte le metodiche di imaging oggi disponibili (ecografia, TC, RMN, PET).

Un'altra novità è l'introduzione del dato patologico dove i rilievi anatomopatologici effettuati su campioni derivanti da biopsie, escissioni, pezzi operatori possono essere usati per determinare lo stadio patologico.

Analizzando ogni componente della stadiazione TNM, inoltre, sono presenti ulteriori elementi che caratterizzano l'ultima versione: la definizione del T (tumore primitivo) per la quale si dà maggiore importanza alla profondità di invasione della neoplasia mentre nelle versioni precedenti si teneva in considerazione anche l'estensione orizzontale della malattia.

Sulla base dell'evidenza scientifica riguardo all'impatto prognostico sfavorevole del coinvolgimento linfonodale è stato introdotto nella categoria N lo status dei linfonodi pelvici (N1) e lomboaortici (N2), determinato dalla presenza di micro (0.2-2mm) o macrometastasi (>2 mm) riscontrate tramite le indagini radiologiche e tramite procedure chirurgiche (aspirazione con ago sottile, core-needle biopsy, biopsia escissionale o linfadenectomia); anche la presenza di metastasi a distanza (M) viene definita tramite l'imaging o procedure chirurgiche. [63]

Gli esami di imaging richiesti per una corretta stadiazione dipendono dallo stadio FIGO e includono la RMN dell'addome inferiore con mezzo di contrasto, la TC del distretto torace-addome oppure la PET-TC con 18F-fluorodeossiglucosio total body.

Per gli stadi precoci FIGO IA1-IA2 dove il tumore è limitato ad un'invasione stromale di < 5 mm di profondità e può essere diagnosticato solo microscopicamente, non è indicata data l'assenza di estensione superficiale una valutazione dell'estensione locale di malattia. In questi stadi iniziali la stadiazione linfonodale viene fatta solo in casi selezionati dove vi siano fattori prognostici negativi, quali la positività degli LVSI, tramite chirurgia. [64]

Per gli stadi dal FIGO IB1-IB3 e nei casi di malattia localmente avanzata FIGO IB3-IVA è indicata l'esecuzione della RMN pelvica per valutare l'estensione locale della malattia. In questi stadi aumentando la profondità di invasione e l'estensione della malattia vi è un rischio maggiore di diffusione ed è pertanto indicata la valutazione della presenza di malattia a livello linfonodale e sistemico tramite la FDG PET-TC preferibilmente o, qualora quest'ultimo esame non sia disponibile, una TC torace-addome-pelvi. [39]

La RMN pelvica fornisce informazioni circa l'estensione locale del carcinoma della cervice con elevati livelli di sensibilità (93%) e accuratezza diagnostica (86%): in particolare consente di valutare le dimensioni tumorali, l'estensione (esofitica o endocervicale), la profondità dell'infiltrazione dell'anello stromale cervicale, la distanza del tumore dall'orifizio uterino interno e la lunghezza del canale cervicale, l'estensione vaginale, l'infiltrazione dei parametri, l'invasione di strutture e organi adiacenti, la presenza di adenopatie pelviche e retroperitoneali, l'idronefrosi. [31] Per la valutazione dell'infiltrazione

parametricale la RMN ha una sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80% ed è nel complesso superiore alla TC. Per quel che riguarda le adenopatie, invece, la sensibilità (30-73%) e la specificità (93- 95%) della RMN sono sovrapponibili a quelle della TC. [30]

La TC torace-addome-pelvi ha un'accuratezza variabile dal 32 all'80% nella stadiazione del tumore cervicale: essa risulta essere limitata negli stadi iniziali mentre aumenta negli stadi più avanzati di malattia. La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametriche. 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% e delle eventuali metastasi a distanza.

La PET-TC combina il dato funzionale, metabolico, dell'avidità delle cellule neoplastiche nel captare il FDG alla risoluzione spaziale della TC. Ha una sensibilità del 58- 72%, una specificità del 93-99% ed un'accuratezza dell'85-99% (maggiori rispetto alla TC e alla RM) nella identificazione dei linfonodi metastatici, in particolare per quanto riguarda le adenopatie lombo aortiche, e delle metastasi a distanza. È la tecnica di prima scelta nella stadiazione delle pazienti potenzialmente candidate a un trattamento radicale radio-chemioterapico concomitante in quanto fornisce informazioni utili sia nella fase di stadiazione che nel planning radioterapico nell'identificazione dei volumi di trattamento. Ha un ruolo importante nella definizione delle lesioni dubbie (ad esempio sospette infiltrazioni del tumore primitivo, adenopatie o metastasi). [30]

Quindi mentre la RMN fornisce informazioni sulla stadiazione locale di malattia, la TC torace-addome o la PET-TC danno informazioni riguardanti la diffusione loco-regionale e sistemica della neoplasia.

L'esecuzione di una cistoscopia o di una rettoscopia con biopsia non è raccomandata di routine ma è indicata solo in caso di riscontro agli esami di imaging di dubbia infiltrazione da parte della neoplasia della parete della vescica o del retto.

FATTORI PROGNOSTICI

La valutazione clinica, strumentale ed anatomopatologica dei fattori prognostici è necessaria nella pianificazione del trattamento. La valutazione dei fattori di prognostici correlati al tumore include: stadio FIGO, dimensioni della neoplasia cervicale, profondità di invasione cervicale stromale, coinvolgimento linfonodale, presenza di infiltrazione neoplastica degli spazi linfovascolari (LVSI), metastasi a distanza ed istotipo [31] incluso lo status HPV. [65]

Lo stadio di malattia rimane il più importante fattore prognostico per il carcinoma della cervice uterina, come riportato nel 26° FIGO Annual Report [66]: il rischio di morte è circa 3 volte superiore nello stadio FIGO IIB rispetto all'IB, 5 volte superiore nello stadio III e 10-20 volte superiore nello stadio IV. L' infiltrazione bilaterale dei parametri e la malattia estesa sino alla parete pelvica sono correlati ad un minor controllo di malattia e a tassi di sopravvivenza inferiori.

Le dimensioni del tumore hanno valore prognostico in quanto tumori più grandi hanno un aumentato rischio di diffusione sistemica e prognosi negativa. [67] La classificazione FIGO del 2018 ha suddiviso in base al diametro tumorale lo stadio IB negli stadi IB1 (< 2 cm), IB2 (> 2 e ≤ 4 cm) e IB3 (> 4 cm) [68] ai quali corrispondono tassi di sopravvivenza a 5 anni è del 91.6%; 83.3 % e 76.1% rispettivamente. [69] Altri studi hanno riportato come tumori con diametro > 4 cm siano associati ad un incremento del rischio di metastasi linfonodali pelviche di 5 volte, un incremento del rischio di recidive di 10 volte e ad una riduzione del 50% della sopravvivenza libera da malattia a 2 anni. [70] Inoltre alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra dimensione del tumore > 2 cm e infiltrazione dei parametri (13% vs 1.3%). [71] [72]

L'invasione profonda dello stroma cervicale si associa strettamente all'infiltrazione dei parametri. [73] [74] Uno studio retrospettivo coreano ha evidenziato una correlazione fra invasione stromale profonda, dimensioni del tumore, LVSI e istotipo non squamoso e aumentato rischio di recidiva. [75] Altri studi hanno invece evidenziato come questo fattore di rischio sia legato ad una minore sopravvivenza: uno studio ha riportato una DFS a 3 anni pari al 73.6% nelle pazienti con invasione stromale profonda rispetto alle pazienti con invasione del terzo superficiale o intermedio (94.1% e 84.5%, rispettivamente). [76] mentre un altro studio ha confermato come l'invasione stromale profonda assieme ad altri fattori prognostici (diametro tumorale, istologia non squamosa, metastasi linfonodali, LVSI positivi e una chirurgia non radicale) impattino negativamente sulla DFS a 5 anni. [77]

È importante valutare in sede di analisi anatomopatologica il rapporto tra l'infiltrazione tumorale e lo spessore totale in modo tale da determinare lo spazio libero da malattia.

La probabilità di diffusione linfonodale aumenta con l'aumentare delle dimensioni della malattia ed è considerato il secondo fattore di rischio con maggior impatto prognostico. Secondo i dati della letteratura l'interessamento dei linfonodi pelvici è compreso tra 2%, 14-36%, 38-51% e 47% negli stadi IA2, IB, IIA e IIB rispettivamente. [45] Yiu Liu et al. hanno dimostrato che la presenza di metastasi linfonodali pelviche correla con alti tassi di recidiva e ridotta sopravvivenza. [78] La sopravvivenza peggiora se sono presenti più di 2 linfonodi pelvici patologici o sono coinvolti diversi gruppi di linfonodi pelvici.

La presenza di infiltrazione neoplastica degli spazi linfovaskolari, soprattutto se definita come sostanziale (diffusa e multifocale), è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia. [42] [79]

Per quanto riguarda l'istotipo non esistono, ad oggi, dati concordi in letteratura riguardo l'impatto sulla prognosi. [31] Diversi studi evidenziano che i carcinomi della cervice HPV negativi sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a quelli HPV correlati. [80] [81] [82] [83]

Il grado di differenziazione delle cellule tumorali sembrerebbe essere un fattore meno importante in termini prognostici. [31]

Altri fattori prognostici negativi riportati in letteratura sono gli elevati valori dell'antigene del carcinoma a cellule squamose (SCC-Ag), bassi livelli di emoglobina alla diagnosi. [42]

TRATTAMENTO IN BASE ALLO STADIO:

TUMORI PRE-INVASIVI

I tumori pre-invasivi della cervice uterina sono un gruppo di lesioni epiteliali della cervice caratterizzate da alterazioni morfologiche ed istologiche che non oltrepassano la membrana basale con diverso potenziale di progressione verso il cancro invasivo. Per definirlo esistono due diverse classificazioni che vengono usate e che esprimono entrambi il grado di aggressività della lesione pre-invasiva che correla con il suo potenziale di progressione: dal punto di vista citologico il sistema di Bethesda suddivide le lesioni squamose intraepiteliali di basso grado

(LSIL) e di alto grado (HSIL); invece dal punto di vista dell'istopatologia cervicale si distinguono neoplasie cervicali intraepiteliali con displasia lieve (CIN1), displasia moderata (CIN2), displasia grave o carcinoma in situ (CIN 3) a seconda che si superi o meno il confine della membrana basale. La categoria LSIL comprende la terminologia storica di CIN1 mentre la definizione HSIL include la CIN2 e CIN3. [84]

In base al potenziale di progressione l'approccio clinico adottato differisce (follow-up colposcopico e citologico vs trattamento escissionale/ablattivo). Il trattamento escissionale viene eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO2, ago a radiofrequenza attraverso i quali si ottiene un cono che deve essere possibilmente integro e con margini in tessuto sano [85]. Deve essere in ogni caso un trattamento conservativo, soprattutto in pazienti di età inferiore ai 25 anni e nel caso di lesioni di piccole dimensioni [86], e deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare accessibile al follow-up cito-colposcopico.

Le CIN (neoplasie intraepiteliali della cervice) sono spesso HPV correlate e si distinguono in base al grado di displasia; ad ogni grado si associano percentuali significativamente diverse di regressione e progressione verso la forma invasiva; per tale ragione il trattamento è diverso a seconda del grado.

CIN1 è definita displasia lieve in cui le atipie cellulari sono limitate al 1/3 inferiore dell'epitelio [87]. Essa è più frequente nelle donne giovani e regredisce spontaneamente nella maggior parte dei casi, il rischio di progressione a CIN3 a 5 anni è basso (3.8%) [88]. In questo caso si opta quindi per il solo follow-up a 12 mesi basato su Pap test e HPV test, tranne nelle donne con meno di 25 anni in cui è ammesso eseguire il solo esame citologico. Nel caso di un peggioramento riscontrato di HSIL o ASC-H (cellule squamose atipiche, non possibile escludere HSIL) il rischio di progressione aumenta (15%) e pertanto è raccomandata l'esecuzione di una colposcopia a 12 mesi e, nel caso di persistenza di CIN1, è indicato procedere con il trattamento escissionale.

Nel caso di una lesione CIN2, ossia una displasia moderata, in cui le atipie cellulari comprendono i 2/3 dell'epitelio, si può optare per un follow-up con colposcopia e citologia semestrale per 12 mesi ed eventuale escissione in caso di persistenza della lesione, in modo particolare se ci si trova di fronte a donne giovani, o per l'escissione.

Infine, si definisce CIN3 una lesione con displasia grave o carcinoma in situ che interessa a tutto spessore l'epitelio senza però superare i confini della membrana basale. Rappresenta l'immediato precursore della forma invasiva e perciò impone il trattamento escissionale. [89] Ad eccezione delle donne in gravidanza dove il

rischio di progressione delle lesioni CIN2 e CIN3 a carcinoma invasivo è minimo, pertanto, non si effettua l'escissione e la conizzazione viene raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta [90]. In gravidanza è quindi accettabile il follow-up colposcopico e citologico trimestrale con rivalutazione non prima delle 4-6 settimane dal parto.

L'adenocarcinoma in situ (AIS) è un tipo di lesione precancerosa che spesso non si manifesta con anomalie colposcopiche, si estende nel canale cervicale ed è multifocale. Date queste caratteristiche che ne rendono complessa la diagnosi e la gestione il trattamento di scelta nelle donne che abbiano completato il ciclo riproduttivo è l'isterectomia totale; nel caso di donne in età fertile con desiderio di prole è indicata la conizzazione cervicale purché i margini siano negativi assumendo un rischio di persistenza dell'AIS di poco inferiore al 10% e molto inferiore di carcinoma invasivo occulto. [86] [91] [31]

TUMORI INVASIVI PRECOCI

Si parla di tumori invasivi precoci quando la malattia è strettamente confinata alla cervice uterina. Comprendono il carcinoma cosiddetto "microinvasivo" (IA1-IA2) e quello clinicamente visibile con diametro \leq a 4 cm (IB1-IB2) o che coinvolge i 2/3 superiori della vagina con diametro \leq a 4 cm (IIA1).

Per i tumori FIGO IA1-IA2 le linee guida ESGO/ESTRO/ESP del 2023 [64] suggeriscono la conizzazione, preferibilmente da eseguirsi tramite loop o laser nelle donne che vogliono preservare la fertilità. L'attenzione deve essere posta nell'ottenere un campione non frammentato, che presenti minimi artefatti termici e i cui margini non devono presentare all'esame istologico malattia invasiva o pre-invasiva. In caso di margini coinvolti dalla malattia è raccomandato ripetere la conizzazione.

L'isterectomia nel caso di tumori IA1 non si associa ad un miglior outcome oncologico mentre può essere considerata come alternativa alla conizzazione nelle pazienti in stadio IA2, senza resezione dei parametri. Se all'esame istologico i margini chirurgici risultano indenni non sono indicati altri trattamenti. Può inoltre essere offerta nel caso di pazienti affette da adenocarcinomi FIGO IA1-IA2 che abbiano completato la gravidanza.

La stadiazione linfonodale attraverso la biopsia del linfonodo sentinella non risulta indicata nel caso di tumori IA1 che non presentino invasione degli spazi linfovascolari (LVSI negativi) mentre può essere presa in considerazione se LVSI

positivi; per i tumori IA2 invece, può essere considerata nei pazienti LVSI negativi ma è raccomandata se LVSI positivi.

Nei tumori FIGO IB1-IB2-IIA1 esistono due principali opzioni terapeutiche che si possono scegliere a seconda dei diversi quadri clinici: la chirurgia radicale o la chemioradioterapia (CTRT) associata a brachiterapia guidata dalle immagini (IGBT).

Se l'imaging di stadiazione non mostra diffusione linfonodale ed è garantita la radicalità chirurgica upfront il trattamento di scelta è chirurgico mediante isterectomia radicale. Nel caso di tumori a basso rischio (<2 cm e con margini indenni dopo conizzazione) si può considerare di eseguire un'isterectomia radicale con approccio mini-invasivo. Nelle pazienti in stadio FIGO IB1 in cui non vi è coinvolgimento linfonodale all'esame istologico dovrebbe essere considerata la potenziale estensione della malattia ai parametri e pertanto andrebbe eseguita l'asportazione dei parametri e del terzo superiore della vagina.

Per valutare intra-operatoriamente lo status linfonodale è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (si asportano i linfonodi sentinella da entrambi i lati della pelvi e/o ogni altro linfonodo sospetto) con esame istologico estemporaneo. Se l'esito non evidenzia cellule di carcinoma nei linfonodi esaminati si esegue la linfadenectomia pelvica sistematica limitata al I livello bilateralmente (al di sotto della biforcazione delle arterie iliache comuni). In caso di riscontro intra-operatorio di linfonodo sentinella positivo, non è raccomandato procedere con l'intervento chirurgico e la paziente viene avviata a trattamento radio-chemioterapico radicale. La dissezione dei linfonodi para-aortici in questo caso può essere considerata a scopo stadiativo.

Nella scelta del tipo di isterectomia radicale vanno considerati una serie di fattori prognostici sulla base dei quali si distinguono le pazienti ad alto, intermedio o basso rischio di fallimento terapeutico: dimensioni del tumore, massima invasione stromale e LVSI.

Di seguito si riporta il tipo di isterectomia radicale suggerito dalle linee guida ESGO/ESTRO/ESP del 2018 in base al rischio prognostico [79], utilizzando la nuova classificazione dell'isterectomia radicale di Querleu-Morrow rivisitata nel 2017. [92]

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)

Figura 5 Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici: tipi di isterectomia radicale suggeriti. [79]

La preservazione ovarica è un'opzione che deve essere discussa con la paziente in età fertile. Può essere considerata nelle pazienti con carcinoma squamoso della cervice o con adenocarcinoma HPV correlato mentre non è raccomandata nel caso di adenocarcinomi HPV indipendenti. Nel caso in cui le ovaie vengano preservate dovrebbe essere eseguita la salpingectomia bilaterale. Nel caso che la paziente debba essere sottoposta a irradiazione pelvica va altresì discusso l'eventuale ricorso alla trasposizione ovarica la cui indicazione va personalizzata caso per caso in base al bilancio rischio-beneficio.

Se alla diagnosi si riscontra la coesistenza di multipli fattori sfavorevoli che pongono la paziente a rischio di dover essere sottoposta ad un successivo trattamento adiuvante, dal momento che lo scopo principale della strategia terapeutica deve essere di evitare la combinazione di chirurgia radicale e radioterapia per l'elevata morbilità che questo può comportare, si raccomanda di avviare la paziente a CTRT esclusiva e IGBT.

Nelle pazienti con FIGO IB2 o superiore sottoposte a intervento chirurgico con margini positivi o se vi è riscontro di tumore residuo all'imaging postoperatorio il trattamento di scelta è la CTRT con o senza BT. [64]

TUMORI LOCALMENTE AVANZATI (IB3-IVA)

Il trattamento standard per il carcinoma della cervice localmente avanzato (FIGO IB3-IVA) e/o con linfonodi positivi è rappresentato dalla chemioradioterapia concomitante seguita dalla brachiterapia cervico-vaginale [31]. Precedentemente il gold standard era tradizionalmente rappresentato dalla sola radioterapia esterna e brachiterapia intrauterina fino al 1999 anno in cui il National Cancer Institute (NCI) [93], sulla base dei risultati di cinque studi randomizzati di fase III [94] [95] [96] [97] [98], ha dichiarato che la chemioterapia a base di platino e la radioterapia concomitante dovrebbero essere prese in considerazione per tutte le pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato.

LA RADIOTERAPIA

GENERALITA'

La radioterapia è una terapia locale che utilizza le radiazioni ionizzanti per danneggiare il DNA delle cellule cancerose le quali, non essendo in grado di riparare efficacemente tale danno, vanno incontro a morte cellulare. Le cellule dei tessuti sani adiacenti che vengono colpite dagli effetti biologici di queste radiazioni subiscono anch'esse un danno che però sono solitamente in grado di riparare; il quadro clinico che ne consegue è descrivibile come una reazione infiammatoria di entità variabile in base a diversi fattori quali la dose di prescrizione, la sua distribuzione e la radiosensibilità del tessuto sano. Con l'avvento di tecnologie sempre più avanzate che permettono un'erogazione del fascio sempre più precisa (conformata) sul volume target è oggi possibile esplicare questa azione terapeutica risparmiando il più possibile le cellule degli organi sani adiacenti.

La somministrazione della radiazione può avvenire in diverse modalità: la radioterapia a fasci esterni o transcutanea (EBRT o RTT) basata sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti (raggi X) prodotte da acceleratori lineari (LINAC) che attraversano i tessuti sino a raggiungere il volume target; un'altra modalità è rappresentata dalla brachiterapia (BT) che prevede il posizionamento, di una sorgente radioattiva in prossimità o all'interno della massa. Il vantaggio dosimetrico rispetto alla radioterapia a fasci esterni consiste nel fatto che la maggior parte della dose radiante è rilasciata nei tessuti posti a stretto contatto con la sorgente con una ripida caduta di dose che permette un maggiore risparmio degli organi circostanti. Rappresenta dunque una tecnica radioterapica altamente conformata ed è indicata per il trattamento di tumori di volume limitato e ben definito. Essa può essere suddivisa in base alla modalità di esecuzione in: endocavitaria, nella quale si introduce la sorgente radioattiva tramite appositi applicatori nelle cavità anatomiche naturali; interstiziale che prevede l'infissione chirurgica di applicatori filiformi nei tessuti bersaglio; da contatto utilizzata per neoplasie superficiali. [99]

Il tumore della cervice uterina rappresenta un importante campo di applicazione per la radioterapia.

La radioterapia transcutanea può essere utilizzata con diverse finalità: radicale, adiuvante o, quando non è possibile un intento curativo, palliativa. In questo capitolo si tratterà delle prime due finalità.

LA RADIOTERAPIA TRANSCUTANEA ADIUVANTE

Nelle pazienti con carcinoma della cervice in stadio precoce (FIGO IB1, IB2, IIA1) il trattamento standard è rappresentato dall'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica. In questi casi, è stato dimostrato che effettuare una radioterapia ad intento radicale porta a tassi di sopravvivenza simili alla chirurgia ma si associa a maggiori effetti avversi ed è pertanto riservata ai casi in cui l'approccio chirurgico sia controindicato. [7] [64]

Nonostante la strategia di trattamento si prefigga di limitare il più possibile i casi in cui si debba ricorrere a un trattamento combinato chirurgico e radioterapico per l'alta morbilità che esso comporta [65], esistono dei casi (che si attestano intorno al 25-40% dei pazienti FIGO IB [100]) in cui il riscontro di una combinazione di determinati fattori di rischio evidenziati all'esame istologico definitivo influenzano pesantemente il rischio di recidiva e la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) [101] e pertanto rendono necessario il ricorso ad un trattamento adiuvante (radioterapico o chemioradioterapico). In particolare, Sedlis et al. nel 1999 in un trial randomizzato multicentrico di fase III (GOG 92) hanno identificato un gruppo di pazienti a rischio intermedio di recidiva in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio (criteri di Sedlis) [31]: invasione degli spazi linfovaskolari LVSI, dimensioni del tumore primitivo > 4 cm, infiltrazione stromale profonda > 1/3 dello stroma [102]. In queste pazienti è noto un rischio di recidiva e morte fino al 30% dopo il solo l'intervento chirurgico [76]. Sedlis et al. nel GOG 92 hanno dimostrato l'utilizzo della radioterapia esterna adiuvante ha portato ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva dal 28% al 15%, nonché ad una riduzione del rischio di progressione e di morte [102] [103]. La percentuale delle pazienti libere da recidiva a due anni è risultata essere l'88% nel gruppo di pazienti trattate con radioterapia adiuvante e il 79% nelle pazienti non trattate. Il risultato è stato successivamente confermato nel 2006 da Rotman et al con la pubblicazione dei risultati post hoc relativi al follow up delle pazienti del GOG 92: è stato riscontrato nel gruppo delle pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante un rischio di recidiva significativamente minore e inferiori tassi di recidiva sia locale (13.9% vs 20.7%) che a distanza (2.9% vs 8.6%) [104]. Recentemente, uno studio coreano ha introdotto anche l'istotipo adenocarcinoma tra i fattori che determinano la necessità di ricorrere alla radioterapia adiuvante. [75]

Peters et al. parallelamente hanno identificato una categoria di pazienti ad alto rischio di recidiva per la presenza di un solo fattore tra i seguenti (criteri di Peters)

[98] [31] [64]: coinvolgimento macro/micrometastatico dei linfonodi pelvici (si considera presente anche se all'esame istologico del linfonodo sentinella si riscontrano solo cellule tumorali isolate ma in questo caso l'impatto sulla prognosi resta incerto); margini di resezione chirurgica positivi a livello vaginale o dei parametri; infiltrazione microscopica dei parametri. In queste pazienti è stato dimostrato che l'aggiunta di una chemioterapia a base di cisplatino alla radioterapia pelvica adiuvante conferisce un beneficio in termini di PFS (80% vs 63%) e di overall survival a 4 anni (81% vs 71%) rispetto ad eseguire la sola radioterapia. [98] [103] [105]

La radioterapia esterna pelvica adiuvante prevede l'erogazione di una dose totale di 45-50.4Gy (con frazionamento convenzionale: 1,8-2Gy giornalieri per 5 giorni a settimana), con tecnica 3D conformazionale o preferibilmente IMRT/IMAT. L'irradiazione dei linfonodi para-aortici è indicata in caso di metastasi linfonodali agli iliaci comuni o in sede para-aortica [31].

Nel caso di riscontro di margini di resezione positivi a livello vaginale e/o dei parametri che pone la paziente ad alto rischio di recidiva locale si può considerare l'aggiunta alla radioterapia adiuvante o alla chemioradioterapia adiuvante di un boost con brachiterapia sulla cupola vaginale con dosi dell'ordine di 10 Gy [31]. Tuttavia vi sono scarsi dati a supporto di questa pratica clinica che secondo un recente studio sembrerebbe non apportare benefici in termini di controllo locale e sopravvivenza. [106]

LA RADIOTERAPIA TRANSCUTANEA RADICALE

Nel trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato (FIGO IB3-IVA) o con linfonodi positivi ha un ruolo determinante sia la radioterapia a fasci esterni radicale, accompagnata da chemioterapia a base di platino concomitante, sia la brachiterapia (intracavitaria e/o interstiziale).

La radioterapia a fasci esterni prevede l'acquisizione di una TC di simulazione (con fette dello spessore non superiore a 3 mm) sulla quale si pianifica il trattamento radiante effettuata in posizione supina di trattamento con l'utilizzo di specifici sistemi di immobilizzazione. La stessa posizione dovrà poi in seguito essere riproducibile per tutte le sedute di trattamento. Solitamente si richiede alla paziente di seguire un protocollo di preparazione vescicale e rettale da effettuarsi sia prima della TC di simulazione sia prima delle sedute di terapia. Questa preparazione ha lo scopo di tendere ad ottenere una vescica discretamente piena, condizione favorevole per diverse ragioni. In primo luogo, se la vescica

risulta sempre riempita allo stesso modo si riduce il movimento interno inter e intrafrazione (specialmente antero-posteriore) del volume target (utero e cervice). [107] Inoltre il riempimento vescicale fa sì che la vescica, aumentando di volume, riceva dose su una minor parte di esso nel corso del trattamento radiante e quindi si riduce la probabilità di insorgenza di eventuali tossicità; allo stesso tempo essa assume una posizione tale da consentire, essendo un organo relativamente resistente al danno da radiazioni, di fare “da scudo di protezione” per organi sani che invece risultano maggiormente suscettibili al danno radioindotto come ad esempio le anse dell’intestino tenue, che vengono in tal modo distanziate dalla sede di irradiazione. Per analoghi motivi legati al distanziamento spaziale dal target, si richiede che si mantenga una adeguata pulizia rettale. Una volta acquisita la TC si procede alla fase di contornazione.

Sulla TC, preferibilmente coregistrata con la RM dell’addome inferiore e la TC-PET di stadiazione, si individuano i volumi di interesse clinico seguendo le raccomandazioni dell’ICRU 50/62/83. Il volume tumorale macroscopico primitivo cervicale (Gross Tumor Volume, GTV-T) e linfonodale (GTV-N) evidenziabili alla diagnosi sono definiti e contornati tenendo conto delle informazioni derivanti sia dall’esame obiettivo ginecologico che dall’imaging diagnostico e stadiativo. Il Clinical Target Volume relativo al tumore primitivo (CTV1) include il GTV-T e le sedi sospette per estensione microscopica di malattia [108]: utero, ovaie se visibili, l’intera cervice, vagina e parametri bilaterali. Per quanto riguarda la parte di vagina da includere nel CTV-T le linee guida dicono che essa varia in base alla presenza o meno di coinvolgimento vaginale: se non è presente, si include la metà superiore della vagina; mentre in caso di interessamento vaginale si includono i 2/3 superiori oppure l’intero organo se il coinvolgimento è esteso. Il protocollo dello studio INTERLACE raccomanda di trattare la metà superiore della vagina o 2 cm al di sotto della malattia.

Nello studio INTERLACE vengono indicati come margini per creare il PTV 15-20 mm antero-posteriormente e supero-inferiormente e 7-10 mm lateralmente se si usa una tecnica 3D conformazionale. Nel caso si usi una tecnica IMRT, i margini vanno aumentati per tenere conto del movimento interno degli organi.

In casi selezionati (FIGO IIIB, tumore centrale bulky, esteso interessamento dei parametri) può essere incluso nel CTV-T il mesoretto.

I linfonodi macroscopicamente patologici (GTV-N) vengono individuati grazie all’utilizzo della TC-PET e contornati nel dettaglio con l’aiuto di RM e TC di pianificazione (eventuale malattia extracapsulare viene inclusa nel GTV-N). Si considerano patologici se il diametro lungo l’asse corto è > 1 cm o se hanno un

diametro inferiore tra 0.5 e 1 cm ma possiedono caratteristiche morfologiche sospette: forma arrotondata, margine irregolare e alta intensità di segnale. [109] Ai GTV-N andrebbe aggiunto un margine di 10 mm per creare il CTV, che deve essere compreso nel CTV2. Tuttavia vi è consenso che il CTV2 attorno ad un linfonodo patologico può essere ottenuto aggiungendo un margine di 7 mm attorno ai vasi ematici e un ulteriore margine di 5 mm per tenere conto dell'estensione extracapsulare. Il CTV2 è il volume elettivo che comprende le principali stazioni linfonodali di drenaggio della malattia, possibile sede di malattia microscopica: i linfonodi pelvici iliaci comuni, iliaci interni, iliaci esterni, otturatori, presacrali.

Il CTV3 rappresenta il volume elettivo linfonodale relativo ai linfonodi paraaortici. Anch'esso può essere ottenuto aggiungendo un margine di 7 mm intorno ad aorta e la metà mediale della vena cava inferiore editando il volume così ottenuto escludendo elementi ossei e muscoli. Essenziale è includere lo spazio aortocavale. [110]

Il protocollo dello studio EMBRACE II, seguendo le definizioni ICRU 88/GEC ESTRO per i volumi in brachiterapia, suggerisce una possibile evoluzione dei volumi di trattamento. Tuttavia i volumi riportati non sono ancora per il momento validati, essendo lo studio ancora in corso. Si riportano comunque di seguito le indicazioni per la definizione dei volumi dello studio, utilizzati come modello di riferimento nelle linee guida ESGO del 2023. [65] Il protocollo propone una suddivisione del CTV-T in volume iniziale ad alto rischio (iniziale HR CTV-T) e a basso rischio (iniziale LR CTV-T). Il primo include il GTV-T e la restante cervice non infiltrata dal tumore; il secondo include l'HR CTV-T con un margine anteriore e posteriore di circa 5 mm, il corpo uterino, i parametri bilateralmente e la vagina non coinvolta dalla malattia con un margine di 2 cm misurati dalla parte più caudale dell'HR CTV-T iniziale. Anche nel caso ci sia estensione della neoplasia a livello vaginale il margine inferiore del LR CTV-T è 2 cm al di sotto dell'estensione caudale del HR CTV-T iniziale; se deve essere contornata tutta la vagina il LR CTV-T dovrebbe includere l'introito. Questa suddivisione consente una maggiore personalizzazione del trattamento con la prescrizione di dosi differenti. Al LR CTV-T iniziale si applica un margine di 10 mm in direzione craniale (nessun margine caudale) e antero-posteriore e di 5 mm lateralmente che compensi l'incertezza relativa al movimento interno del target (Internal Target Volume, LR ITV-T). [109]

Il CTV-N in genere corrisponde al GTV-N in quanto si considera il movimento interno dei linfonodi trascurabile ma si può applicare un margine individualizzato di 0-3 mm che tenga conto dell'estensione extracapsulare e della possibile

progressione durante il trattamento. Il CTV-N è incluso nel volume target elettivo linfonodale (CTV-E).

Nello studio EMBRACE II la selezione delle stazioni linfonodali da includere nel volume elettivo avviene in base al rischio di coinvolgimento linfonodale microscopico, dipendente da diversi fattori. Si individuano così tre gruppi di rischio per i quali vengono indicati tre differenti volumi target elettivi (vedi figura 6): nelle pazienti a basso rischio di diffusione linfonodale l'irradiazione esterna profilattica comprende la pelvi esclusi i linfonodi iliaci comuni (piccola pelvi); nelle pazienti a rischio intermedio si irradia la pelvi compresi i linfonodi iliaci comuni sino alla biforcazione aortica; il coinvolgimento degli iliaci comuni, di > 2 linfonodi pelvici del livello I configura una categoria di pazienti ad alto rischio di disseminazione ai linfonodi paraaortici in cui il volume elettivo profilattico di trattamento viene esteso a comprendere anche tale regione fino ai vasi renali (Extended-field irradiation). Lo stesso campo di trattamento naturalmente viene previsto nelle pazienti nelle quali si riscontrino linfonodi para-aortici positivi.

[109] A sostegno di questo sono stati pubblicati dati su una casistica di 61 pazienti con carcinoma della cervice e linfonodi pelvici positivi alla PET trattate con Extended-field IMRT sui linfonodi paraaortici che dimostrano risultati oncologici promettenti in termini di controllo regionale e tassi di recidiva: il tasso di fallimento del trattamento nella regione paraaortica è risultato essere basso (2.5%). [111] Infatti è riportato nello studio EMBRACE che nelle pazienti con linfonodi positivi il 68% dei fallimenti del trattamento a livello linfonodale insorgono nella regione paraaortica e molte di queste recidive sono localizzate al di fuori del volume target elettivo (41%, nel 39% proprio nella regione para aortica). [112]

L'irradiazione della piccola pelvi è supportata da dati clinici che dimostrano ragionevoli risultati oncologici a 2 e 5 anni con un controllo locale pari al 100% e 96.7%, una sopravvivenza libera da progressione di 93.8% e 90.6% e una overall survival di 93.9% e 93.9% rispettivamente. Riducendo il campo di irradiazione, inoltre, è stata riscontrata una riduzione delle tossicità di grado 3 o superiori a livello del piccolo intestino, retto e vescica [113].

Risk Group LN	Definition	EBRT lymph node regions
Low Risk (LR LN)	Tumour size ≤4cm AND stage IA/IB1/IIA1 AND N0 AND squamous cell carcinoma AND no uterine invasion	"Small Pelvis" internal iliac external iliac obturator presacral
Intermediate Risk (IR LN)	Not low risk No high risk features	"Large Pelvis" Nodes included in "Small Pelvis" and common iliac region (including the aortic bifurcation). In addition: <ul style="list-style-type: none"> • inguinal in case of distal vaginal involvement. • Mesorectal space in case of mesorectal nodes and advanced local disease
High Risk (HR LN)	Based on nodal pathology <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 pathologic node at common iliac or above • OR ≥ 3 pathologic nodes 	"Large Pelvis + Para-aortic" Nodes included in "Large Pelvis" and para-aortic region with the upper border of CTV minimum at the level of renal veins (usually incl. L2), and at least 3 cm cranial of the highest pathological node in case of para-aortic nodes].

Figura 5 Definizione delle stazioni linfonodali da includere nei clinical target volumes elettivi in base alla stratificazione del rischio di diffusione linfonodale. [109]

In presenza di malattia al terzo inferiore della vagina (stadio FIGO IIIA) c'è l'indicazione a includere nel volume elettivo irradiato anche i linfonodi inguinali [64].

Gli organi a rischio principali da contornare sono: vescica, retto, sigma, intestino, teste femorali, vagina. Nel caso che il campo di irradiazione sia esteso ai linfonodi para aortici si aggiungono reni, midollo spinale, duodeno (nel caso si arrivi ad irradiare al di sopra della vertebra L1). A quest'ultimi si aggiunge come organo a rischio il midollo emopoietico la cui preservazione riveste un'importanza primaria, in considerazione del fatto che sia il trattamento chemioterapico sia un'irradiazione estesa possono comportare con l'insorgenza di tossicità ematologica acuta.

La dose totale che ci si prefigge di erogare alla pelvi con l'EBRT per controllare la malattia microscopica è 45 Gy in 25 frazioni [109] o 46 Gy in 23 frazioni [65], ad una dose per singola frazione di 1.8-2 Gy. Le sedute sono giornaliere, 5 giorni alla settimana per una durata di 5 settimane. Sommando i volumi LR ITV-T e CTV-E si ottiene il volume ITV 45 cioè il volume target che deve essere trattato con la dose di prescrizione di 45 Gy. Un margine di 5 mm attorno all'ITV 45 è chiamato planning target volume (PTV 45), ed è necessario per tenere in considerazione gli eventuali errori di setup del paziente. Per quanto riguarda i linfonodi si applica al CTV-N un margine isotropico di 5 mm definito PTV-N. I PTV-N sono di solito inclusi nel PTV 45. Nel caso non lo fossero, si può considerare di applicare nella regione specifica un margine maggiore. [109]

Sui linfonodi macroscopicamente patologici si può considerare di erogare un sovradosaggio (boost), laddove possibile simultaneo (simultaneous integrated boost SIB) cioè erogato integrando la dose del boost nel trattamento di 5 settimane sulla pelvi. Lo scopo è raggiungere la dose totale senza andare incontro ad un prolungamento del tempo totale di trattamento (overall treatment time, OTT) [114], ossia la durata del trattamento comprensivo di EBRT e BT, che non dovrebbe complessivamente superare le 7 settimane secondo le linee guida [65]. Se l'OTT aumenta correla con un peggior controllo della malattia pelvica e, secondo alcuni studi, anche con una riduzione della sopravvivenza, dati confermati da numerosi studi retrospettivi soprattutto nel sottogruppo di pazienti con stadi avanzati FIGO IIB e III. [112] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123].

Questo vantaggio clinico ha una spiegazione di tipo radiobiologico: accorciare il tempo totale di trattamento permette di evitare il ripopolamento tumorale da parte dei cloni cellulari sopravvissuti al danno radio-indotto, particolarmente importante nel carcinoma della cervice in cui le cellule neoplastiche possiedono un elevato turn-over con un valore elevato del rapporto α/β [124], un breve tempo di raddoppiamento (doubling time) [125] e che, conseguentemente, possono dar luogo ad un ripopolamento accelerato dopo l'inizio della radioterapia. [126] Questo è il motivo principale per cui si preferisce erogare un boost simultaneo anziché sequenziale erogato dopo la brachiterapia. Esistono, inoltre, dei vantaggi dal punto di vista dosimetrico: uno studio ha effettuato un confronto dosimetrico tra boost sequenziale e simultaneo eseguiti con tecnica IMRT sui linfonodi PET positivi in 10 pazienti con tumore della cervice sottoposti a radioterapia esclusiva ed ha evidenziato come il SIB permette di raggiungere una copertura del volume target (il volume che riceve più del 90%-95% della dose prescritta, V90% e V95%) paragonabile al boost sequenziale riducendo però significativamente i "punti caldi" (V110% e V115%); inoltre sembrerebbe consentire una piccola (3.9-4.8%) ma significativa riduzione delle alte dosi agli OAR come retto e intestino tenue, anche se lo stesso studio riporta che questo non si è tradotto in differenze significative di dose in EQD2. [127] Le dosi biologiche agli OAR quindi, conclude lo studio, possono essere quantomeno considerate sovrapponibili.

Tale intensificazione del trattamento nodale ha dimostrato di correlare con un aumento del tasso di controllo linfonodale: in uno studio su 23 pazienti con 74 linfonodi patologici sottoposti a SIB sino a 55 Gy in 25 frazioni il 99% è risultato in remissione completa alla TC-PET e RM a 3 mesi di follow up; a 9 mesi il 91% ha ottenuto il controllo della malattia pelvica. [128] Nello studio EMBRACE l'uso del

SIB è associato ad un tasso di controllo linfonodale a 5 anni del 87%. [129] La dose di prescrizione e il frazionamento sono solitamente variabili in base all'esperienza del centro, alla dimensione del linfonodo e, nel caso si tratti di un linfonodo del livello I, deve tenere in considerazione anche il contributo di dose atteso dalla successiva BT nella specifica sede. Sommando il contributo di dose dato dall'EBRT e dalla BT, si dovrebbe raggiungere una dose totale di 55-65 Gy in EQD2, compatibilmente con la tolleranza degli organi a rischio. Alcuni frazionamenti che possono essere utilizzati sono 55 Gy in 25 frazioni, dose per frazione di 2.2 Gy, per i linfonodi patologici situati nella piccola pelvi (in questo caso la dose equivalente in frazioni da 2 Gy sarebbe 56 Gy in EBRT con un contributo di 3-4 Gy dalla BT) oppure 57.5 Gy in 25 frazioni, dose per frazione di 2.3 Gy, per i linfonodi iliaci comuni o paraaortici (equivalente a 56 Gy in EQD2 senza contributo dalla BT). [109]

La dose al PTV dovrebbe essere omogenea e la copertura ideale del target, seguendo le raccomandazioni dell'ICRU Report 50 [130], si raggiunge quando almeno il 95% del PTV è coperto dal 95% della dose prescritta, la dose massima (Dmax) non deve superare il 107% della dose prescritta. [109] L'utilizzo di sistemi di pianificazione 3D fornisce una valutazione precisa della distribuzione di dose ai volumi di interesse (bersaglio e organi critici) mediante la produzione di istogrammi dose-volume (DVH).

La tecnica storicamente utilizzata è la 3D Conformazionale (3DCRT), oggi si usano preferibilmente l'IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata) / VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), per una migliore conformazione della dose alle strutture bersaglio e la limitazione di essa agli organi sani con lo scopo di ridurre le tossicità correlate al trattamento. [65] L'IMRT utilizza a tale scopo multipli fasci di varie intensità o archi in combinazione con sofisticati algoritmi di ottimizzazione.

Per l'utilizzo dell'IMRT sono necessarie, tuttavia, alcune precauzioni tecniche. Si è già evidenziato come sia importante considerare il movimento interno degli organi target dovuto al riempimento vescicale che può avere un impatto dosimetrico significativo in quanto può verificarsi una copertura non ottimale del volume bersaglio, specialmente con l'utilizzo di tecniche altamente conformate. [107] Oltre al già citato utilizzo di un protocollo specifico di preparazione vescicale, altre strategie per limitare il più possibile questa problematica sono l'utilizzo di margini personalizzati e di un protocollo di radioterapia guidata dalle immagini (Image-guided radiotherapy, IGRT) che preveda una verifica giornaliera della corrispondenza tra l'immagine acquisita in fase di simulazione e un'immagine (2D portale o 3D cone-beam CT) acquisita prima della seduta

giornaliera con un detettore incorporato alla struttura di sostegno del gantry nei LINAC di ultima generazione. In questo modo è possibile controllare il posizionamento (setup) del paziente, la posizione degli organi target e degli organi sani prima dell'erogazione della dose; questo consente una limitazione degli errori e, conseguentemente, di ridurre i margini di sicurezza applicati al target (ITV e PTV) senza comprometterne la copertura. Ciò si traduce in una minore irradiazione degli organi a rischio che si trovano nelle vicinanze della sede da trattare (principalmente vescica, retto, intestino tenue) e una minore probabilità di insorgenza di tossicità acute o tardive. [107] [131] Nel caso si rendano necessari, sono possibili in questa fase eventuali correzioni del posizionamento mediante spostamento del lettino.

TOSSICITA'

Le tossicità acute più frequenti durante un trattamento radiochemioterapico sono di tipo ematologico, gastrointestinale e genitourinario. Sintomi più generici come la fatigue, linfedema, dolore, parestesie e danni vascolari possono associarsi sia con la radioterapia sia con la chemioterapia. Una fatigue persistente G1 e G2 sono riferite rispettivamente da circa un terzo e dal 7% delle pazienti dopo il trattamento. [132] [133]

La leucopenia è riportata in un range che va dal 4% al 47%. L'anemia e la piastrinopenia non sono comuni. [134]

Le tossicità acute del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale comprendono principalmente nausea e vomito (9-12% delle pazienti), soprattutto dopo l'uso di cisplatino.

I sintomi gastrointestinali del tratto inferiore sono causati da processi multifattoriali che coinvolgono il sistema immunitario, enzimatico e ormonale. I sintomi che coinvolgono l'intestino tenue e crasso includono diarrea, flatulenza, gonfiore, dolore addominale, crampi che possono essere presenti da soli o in combinazione tra loro. [133] La diarrea e crampi addominali sono riportati nel 8-10% delle pazienti. L'interessamento della parete anorettale, dello sfintere anale e del muscolo elevatore dell'ano e dell'innervazione neurologica possono dar luogo a sintomi come proctiti (\geq G2 nel 4.5%), incontinenza anale (\geq G2 nel 3.2%) [135] e urgenza alla defecazione. [136]

La tossicità urinaria si manifesta più frequentemente con: frequenza minzionale (incidenza 14%), incontinenza urinaria (12%), cistite (9.4%), sanguinamento (2.8%). [137] Si tratta in genere di tossicità che nel tempo si autolimitano. [134]

Le tossicità tardive (dai 3 mesi sino ad anni dalla fine del trattamento radiochemioterapico) riportate sono principalmente gastrointestinali, urologiche. La diarrea è uno dei sintomi gastrointestinali tardivi più frequenti ($\geq G2$ nel 10%). [138] Essa può avere multiple cause sistemiche o locali come proliferazione batterica, alterato transito e motilità gastrointestinali, sindrome da malassorbimento [134] [133] che può essere parzialmente dovuta ad una sofferenza ileale. Le stenosi, dovute all'instaurarsi di un processo fibroso, possono coinvolgere: il piccolo intestino ($\geq G3$ nello 1%), colon ($\geq G3$ nello 0.3%), sigma ($\geq G3$ nello 0.8%), anoretto ($\geq G3$ nello 0.3%) e possono predisporre a sintomi come diarrea, gonfiore, dolore e crampi (questi ultimi due nel caso di una subocclusione). [133]

Altri sintomi possono includere sanguinamento (più frequente anorettale ($\geq G2$ nel 4.7%) e fistole che coinvolgono il retto ($\geq G3$ nello 0.8%) o intestino tenue-colon-sigma ($\geq G3$ nello 1.1%) [138] Uno studio di fase II ha riportato che il 3.3% dei pazienti ha avuto tossicità intestinali G4 al follow up medio di 3.8 anni. [134] [139] [140] [141]

Con l'utilizzo dell'IMRT si riduce significativamente rispetto alla tecnica conformazionale il volume di tessuti sani che viene irradiato ed esso si associa ad una riduzione del tasso di incidenza di tossicità acute (G2) e tardive gastrointestinali (11% vs 50% nelle pazienti che hanno ricevuto un'irradiazione pelvica senza utilizzare l'IMRT). Allo stesso modo l'IMRT, rispetto alla tecnica 3D conformazionale, riduce l'irradiazione del midollo osseo lombosacrale e pelvico irradiato ad alte dosi, con conseguente riduzione della tossicità ematologica. [142] [143] [144] [145] [146] [147]

Per quanto riguarda le tossicità urologiche una review riporta un'incidenza di tossicità severe che varia da 0-15%. Se la vescica riceve una dose massima di 65-75 Gy (dose totale in EQD2) il tasso di complicanze si attesta tra 5-10%, mentre sale al 10-20% per dosi massime superiori a 80 Gy. [148]

Le pazienti con infiltrazione tumorale della vescica al momento della diagnosi hanno un'incidenza significativamente alta di morbidità urinaria per i maggiori volumi di vescica che ricevono alte dosi. [137]

La stenosi dell'uretere ($\geq G3$) è rara nelle pazienti con stadio FIGO I-II (1%), mentre nelle pazienti che alla diagnosi presentano infiltrazione parametricale fino alla

parete pelvica o idronefrosi l'incidenza aumenta al 4% e 11% rispettivamente. [149] Tali tossicità sono di solito permanenti.

Le tossicità che si osservano dopo il trattamento brachiterapico in parte si sovrappongono a quelle precedentemente esposte in riferimento alla radioterapia a fasci esterni per quanto riguarda l'ambito gastrointestinale e urologico in quanto il timing con cui la brachiterapia si embrica al precedente trattamento deve essere il più stretto possibile. La brachiterapia, tuttavia, erogando la massima dose nei tessuti posti a stretto contatto e seguendo la formula dell'inverso del quadrato della distanza permette un maggiore risparmio degli organi sani circostanti. La formula è la seguente:

$$D = \frac{1}{d^2}$$

Inoltre, l'irradiazione avviene in senso centrifugo, rispetto alla radioterapia a fasci esterni, in questo caso le radiazioni non attraversano gli organi e tessuti prima di giungere al target. Le tossicità che possono derivare da tale trattamento sono per questo molto ridotte e consistono, oltre alle tossicità urologiche e gastrointestinali, nelle tossicità vaginali. La vagina, in particolare il III superiore, e i tessuti circostanti ricevono un'alta dose di radiazioni che può causare morbidità vaginale e problemi sessuali. Sanguinamento vaginale e mucosite sono in genere lievi e transitori. [133] Sono frequenti le tossicità vaginali tardive ($\geq G2$ nel 29%). [150] La stenosi causata dalle aderenze fibrotiche del tessuto connettivo è la più frequente, seguita dalla secchezza vaginale causata dal danneggiamento dell'epitelio e ridotta lubrificazione. [150] Questi effetti avversi, se non prevenuti, con la ripresa dei rapporti o con l'utilizzo di dilatatori vaginali, possono comportare dispareunia fino all'impossibilità ad avere rapporti sessuali o a eseguire visite ginecologiche nel follow up. A queste si aggiungono l'atrofia della mucosa e la comparsa di teleangectasie. Sono rare le ulcere e le fistole dovute al danno vascolare radio-indotto. [133]

LA CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia concomitante che si associa alla radioterapia dovrebbe prevedere la somministrazione settimanale di farmaci a base di platino a dosi radiosensibilizzanti (40 mg/m^2) per almeno 5 cicli [31].

LA BRACHITERAPIA

La brachiterapia riveste un ruolo cardine nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. Consente, come precedentemente esposto, di erogare un'alta dose al volume bersaglio con risparmio degli organi sani circostanti (vescica, retto, sigma e intestino tenue) in virtù del suo rapido gradiente di dose. [151] La dose erogata è inversamente proporzionale al quadrato della distanza dalla sorgente e pertanto la maggior parte di essa viene rilasciata nei tessuti posti a stretto contatto e rende ragione della rapida caduta di distribuzione di radiazione per unità di massa nei tessuti circostanti. In questo ambito si utilizza una sorgente radioattiva sigillata ad alta intensità di dose come l'Iridio 192; essa decade principalmente in Platino e in Osmio essa liberando particelle β e raggi γ . [99] L'emivita della sorgente è pari a 73.83 giorni.

Questa sorgente sigillata è saldata sulla punta di un cavo contenuto in una cassaforte schermata all'interno della macchina che eroga il trattamento. Quando viene avviato il trattamento un motore dedicato srotola questo cavo consentendo alla sorgente di fuoriuscire dalla cassaforte per passare, attraverso un tubo di trasferimento, nell'applicatore dove sosterrà il tempo prescritto (after-loading). La dose erogata ai tessuti è direttamente proporzionale al tempo.

$$X/T = \Gamma A/D^2$$

X: dose T: tempo A: attività della sorgente D: distanza dalla sorgente Γ : costante che rappresenta il tipo di radiazione

La radiochemioterapia concomitante seguita da BT pianificata su RM o su TC rappresenta il trattamento standard per le pazienti con carcinoma della cervice > 4 cm (FIGO IB2-IV4 secondo le raccomandazioni del GYN GEC-ESTRO del 2005 [152], attualmente nella nuova classificazione FIGO del 2018 i tumori >4 cm sono classificati come IB3).

La regressione del tumore durante le 5 settimane di radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia porta a minimizzare il volume residuo (HR-CTV) che rappresenta uno dei fattori prognostici maggiori. [153] [154] [155] [156] Inoltre la riduzione del volume è importante anche per poter facilitare il raggiungimento di una copertura di dose adeguata del target, in quanto volumi minori consentono di raggiungere una migliore distribuzione di dose. La massima regressione tumorale si raggiunge dopo che il paziente ha ricevuto attraverso la radioterapia transcutanea una dose >36 Gy. Pertanto, è accettabile, secondo gli indicatori di

qualità ESGO/ESTRO per la radioterapia del tumore della cervice, schedulare la brachiterapia precocemente durante la radioterapia a fasci esterni in pazienti con carcinomi a volume ridotto o che rispondono bene alla terapia. [107] In queste pazienti la brachiterapia intracavitaria è di solito sufficiente a ottenere una copertura adeguata del target. Questa raccomandazione ha l'ulteriore vantaggio di ridurre al minimo l'OTT per questi pazienti. Per pazienti con tumori di dimensioni maggiori o con una malattia avanzata, per ottenere la massima regressione del volume tumorale al momento della brachiterapia dovrebbe essere erogata la dose massima di radioterapia a fasci esterni (45 Gy). [107] L'avvio della brachiterapia quindi può essere, a seconda del volume e della risposta del tumore, o verso la fine della EBRT (l'ultima settimana) o subito successivo al termine di essa. Considerato che il tempo totale di trattamento (OTT), che è un parametro prognostico, comprensivo di EBRT e BT non dovrebbe complessivamente superare le 7 settimane (<50 giorni) [64] [107] la brachiterapia dovrebbe essere terminata non più tardi della settima settimana dall'inizio dell'EBRT. Infatti il prolungamento dell'OTT correla con un aumentato rischio di recidiva locale. [155] [157]

Quindi per ogni paziente viene definito un programma personalizzato basato sulle caratteristiche del tumore alla visita ginecologica e all'imaging, sulla scheda di frazionamento prevista e sulla strategia con cui embricare EBRT e BT. La brachiterapia intracavitaria è la più diffusa nel trattamento di questa patologia e prevede il posizionamento, in ambiente sterile e, in alcuni centri, in sedazione, di applicatori dedicati. Ne esistono di diversi tipi tutti costituiti essenzialmente da due componenti: una porzione centrale con una lunghezza ed un'angolatura variabili che viene inserita nella cervice uterina; una porzione che può avere una forma ad anello che vada ad appoggiarsi alla superficie vaginale della portio o due ovoidi che vengono posizionati nella vagina ai lati del collo.

Prima di posizionare l'applicatore si procede all'inserimento del catetere vescicale e riempimento vescicale con quantità prestabilita di soluzione fisiologica allo scopo di rettilineizzare il canale cervicale in caso di utero antiverso, allontanare le anse intestinali e la parete antero-superiore della vescica, nonché di avere una replezione vescicale riproducibile; successivamente si procede alla visita ginecologica e isterometria e alla conseguente scelta dell'applicatore adeguato. Il posizionamento dell'applicatore intrauterino in certi casi può richiedere la guida ecografica. La procedura di posizionamento termina con l'inserimento di un distanziatore rettale che, come suggerisce il nome, ha la funzione di distanziare il retto dall'applicatore e ridurre la dose assorbita.

Per immobilizzare l'applicatore rendendolo solidale alla vagina della paziente si procede a tamponamento vaginale con garza. Allo scopo di eliminare eventuale gas intestinale accumulatosi nel retto la procedura si conclude inserendo una sonda rettale per eliminarla.

Una volta posizionato l'applicatore si passa alla simulazione (tramite RM o, in alternativa, TC).

La paziente viene trasportata in TC o RM e, in alcuni centri come quelli in esame in questo lavoro, viene riempita la vescica con una quantità definita di soluzione fisiologica e mezzo di contrasto per migliorarne l'identificazione all'imaging. Nei centri di Cuneo e Genova si acquisisce una TC pelvica con uno spessore di fetta di 2 mm con la paziente in posizione di trattamento.

La pianificazione su RM senza mezzo di contrasto (sequenze T2 pesate, parasassiali, para-sagittali, para-coronali) con applicatore RM-compatibile in sede e spessore di fetta ≤ 5 mm è ritenuta il gold standard e presente negli indicatori di qualità ESTRO-ESGO. [152] [158] [159] [107] Questo perché è noto che la TC ha una definizione di contrasto limitata sui tessuti molli e dunque porta a una sovrastima sistematica delle dimensioni e del volume del tumore e senza consentire la visualizzazione dell'infiltrazione parametricale o vaginale. [160] Con l'utilizzo della RM, invece, la migliore definizione del volume target ad alto rischio e l'ottimizzazione della dose hanno portato ad un miglioramento negli outcome clinici con una riduzione delle tossicità.[161] [162] [163]

La BT eseguita con la combinazione di pianificazione del trattamento in 3D e delineazione adattiva del volume target clinico ad alto rischio in ogni frazione è chiamata BT adattiva guidata dalle immagini (image guided adaptive brachytherapy IGABT).

Successivamente all'acquisizione dell'immagine TC o RM si passa all'individuazione dei volumi di interesse clinico. La delineazione dei volumi target si avvale delle informazioni raccolte nel corso della visita ginecologica alla diagnosi e al momento della brachiterapia e di quelle derivanti dall'imaging RM diagnostico e di simulazione della brachiterapia. Secondo le raccomandazioni GEC-ESTRO che si riferiscono all'individuazione dei volumi su RM [152] i volumi target sono principalmente due: un CTV ad alto rischio (HR-CTV) e un CTV a rischio intermedio (IR CTV). Per definirli si devono considerare il GTV alla diagnosi (GTV D) cioè l'estensione tumorale macroscopica al momento della diagnosi valutato con visita ginecologica e RM diagnostica; il GTV al momento della brachiterapia (GTV B1-B2-B3-B4) che è il corrispettivo del precedente ma valutato alla visita ginecologica e RM di simulazione.

L'HR-CTV è il volume a maggior rischio di recidiva locale per la presenza di residuo macroscopico di malattia. Include il GTV-B, l'intera cervice e la presunta estensione extracervicale di malattia al tempo della brachiterapia. Tiene in considerazione la diffusione tumorale alla diagnosi. Vengono inoltre inclusi nel volume tutti i riscontri clinici o radiologici di sospetto tessuto patologico residuo. L'IR-CTV è il volume che corrisponde all'iniziale estensione macroscopica di malattia (GTV D) che al momento della brachiterapia è interessata al massimo da malattia microscopica residua. Esso comprende l'HR-CTV con un margine di 5-15 mm. Il contornamento del target deve rispettare i naturali limiti anatomici (parete anteriore e parete vescica; parete posteriore della cervice e retto/sigma, margini dei parametri). Nel caso che ci sia stata una completa regressione del tumore, l'IR-CTV include l'HR-CTV e l'iniziale estensione macroscopica tumorale alla diagnosi che viene sovrapposta all'immagine acquisita al momento della brachiterapia, senza aggiunta di margini. Nel caso di una scarsa risposta tumorale con una regressione inferiore a 10 mm e in presenza di malattia residua extracervicale (ad es nei parametri) all'HR-CTV si applica un margine minimo di 10 mm nella direzione della potenziale diffusione.

Esiste, in teoria, un terzo CTV a basso rischio (LR-CTV) che corrisponde alle sedi di potenziale diffusione microscopica del tumore, che solitamente viene trattato con la radioterapia a fasci esterni.

L'HR-CTV e l'IR-CTV cambiano in modo significativo nei pazienti che fanno radioterapia a fasci esterni e possono essere molto diversi tra la diagnosi ed ogni frazione di BT. Per questo si rende necessario acquisire un'immagine RM e delineare il CTV per la brachiterapia a ogni seduta di trattamento. [152]

Nella pratica clinica, tuttavia, l'accesso alla RM è limitato rispetto alla TC e quindi la simulazione TC è spesso usata in alternativa alla RM per la pianificazione. Ci sono diversi studi che rivelano come la TC sia la metodica di imaging più utilizzata per la pianificazione della brachiterapia. [164] [165] [166]

Sono state pubblicate linee guida per adattare i concetti di volumi target basati sulla RM all'imaging TC. [160] Studi che mettono a confronto il volume e le dimensioni del target delineato su TC e su RM riportano una sovrastima del volume e della larghezza e una sottostima dell'altezza verso l'utero. [167] [168] Questo può essere compensato se si esegue una RM di rivalutazione a ridosso dell'avvio del trattamento brachiterapico. Le informazioni derivanti dalla visita ginecologica (soprattutto il "near maximum distance" NMD cioè la misura dell'estensione laterale della malattia rispetto al canale cervicale, utile a definire la larghezza del target ad alto rischio su TC), dalla RM diagnostica e dalla RM pre-

brachiterapia (sequenze T2 pesate) riguardo il tumore cervicale residuo, i tessuti patologici residui a livello dei parametri, vagina e corpo dell'utero vengono utilizzate per delineare l'HR-CTV sulla TC di simulazione con applicatore in sede. I margini superiore e inferiore dell'HR-CTV su TC tengono in considerazione la presenza di malattia vaginale e invasione del corpo uterino alla diagnosi e al momento della brachiterapia. Il margine inferiore nel caso che non ci sia coinvolgimento vaginale corrisponde all'applicatore vaginale; nel caso in cui la vagina sia coinvolta dal residuo di malattia dovrebbe essere guidato dall'esame clinico e dalla documentazione clinica della malattia vaginale e paravaginale. Eventualmente per definire il margine inferiore della malattia residua ci si può avvalere di markers radiopachi posizionati durante l'inserimento degli applicatori. Per compensare eventuali incertezze nella delineazione si può estendere di pochi millimetri il margine caudale. Durante la pianificazione per ridurre le incertezze è necessario assicurarsi che i tessuti paravaginali nei 2 cm superiori della vagina ricevano dosi significative. Per la definizione del margine superiore dell'HR-CTV ci si basa sull'estensione della malattia alla RM pre-brachiterapia. Nei pazienti con tumore residuo a livello dei parametri l'estensione del margine craniale del volume target ad alto rischio può essere approssimata a 3-5 mm al di sopra delle arterie uterine. Per quanto riguarda il margine anteriore e posteriore dell'HR-CTV essi includono la parete della cervice, nei casi in cui non ci sia infiltrazione di vescica o retto. Nel caso ci sia infiltrazione di vescica o retto va inclusa nel volume target ad alto rischio la parete dell'organo coinvolto con almeno 2 cm di margine. [160]

Gli organi a rischio che vengono delineati sono: vescica, retto, sigma e anse dell'intestino tenue, parete vaginale.

Storicamente si utilizzava una pianificazione 2D basata su immagini radiografiche in proiezione latero-laterale e antero-posteriore dove la prescrizione di dose si faceva su specifici punti di riferimento spaziali che erano surrogati convenzionali (sistema di Manchester), basati sulla radiografia, per il tumore (punti A) e per i tessuti normali (punti vescica e retto definiti dall'ICRU 38). I punti A erano definiti come i punti in cui l'uretere incrocia l'arteria uterina ed erano situati 2 cm lateralmente alla porzione intrauterina dell'applicatore posizionato nel canale cervicale e 2 cm superiormente rispetto al piano passante per la mucosa del fornice vaginale laterale, seguendo l'asse dell'utero. Essi erano localizzati nel cosiddetto "triangolo paracervicale" e venivano scelti per permettere l'ottimizzazione della prescrizione basata su punti. Erogando ad essi una dose ottimale si poteva conseguire un trattamento efficace sul controllo di malattia con minimi effetti avversi. Venivano inoltre identificati dei punti B, situati 3 cm

lateralmente ai punti A, come riferimento surrogato del livello di dose assorbita dai linfonodi otturatori. [169] [170] Gli organi sani venivano individuati con l'impiego di reperi (es. catetere vescicale e sonda rettale).

Al giorno d'oggi si utilizza invece la pianificazione 3D basata sull'utilizzo di immagini TC o RM di simulazione e di software dedicati per il calcolo della dose con generazione di istogrammi dose volume (DVH) per gli organi a rischio. Questo consente di ottimizzare la distribuzione di dose al volume e, mediante le immagini acquisite prima di ogni trattamento, adattare la dose somministrata tenendo conto non solo della posizione degli organi a rischio ma anche della regressione tumorale in corso di trattamento. Permette inoltre una stima migliore delle dosi assorbite dagli organi a rischio con una conseguente riduzione delle tossicità. Per generare il piano di trattamento occorre innanzitutto ricostruire l'applicatore utilizzato, manualmente o attraverso delle librerie digitali già presenti nel sistema di pianificazione, per simulare il percorso che sarà compiuto dalla sorgente nell'applicatore e conseguentemente quella che sarà la distribuzione di dose alle strutture circostanti. Questo permette di calcolare il contributo di dose assorbita dato da ogni singola posizione della sorgente per ogni voxel anatomico.[170] Successivamente si decide se la prescrizione della dose deve essere fatta a specifici punti definiti (punti A) o al volume target. [158] È in uso in alcuni centri un sistema ibrido di pianificazione brachiterapico con prescrizione e normalizzazione della dose ai punti A ed ottimizzazione sulla base del volume target e organi sani.

Pertanto si individuano: il punto A; il punto B; il punto T (localizzato all'altezza di 1 cm e 1 cm lateralmente rispetto al canale intrauterino). A questo punto, inizialmente si procede alla prescrizione della dose ai punti A e si decide, in base alla distribuzione di dose desiderata, le posizioni che la sorgente dovrà assumere e il tempo di stazionamento in ciascuna di esse. Successivamente, si ottimizza la distribuzione di dose ottenuta sulla base dell'imaging 3D e quindi modificando la forma geometrica delle curve di isodose in base all'estensione dell'HR-CTV e della posizione degli organi a rischio da preservare. Lo scopo è ottenere una copertura ottimale dell'HR-CTV evitando di superare i limiti di dose raccomandati per gli organi a rischio, anche in considerazione della dose già erogata in fase di radioterapia a fasci esterni. La copertura del volume ad alto rischio viene espressa, nel DVH che risulta, dalla D90 (ossia la dose erogata al 90% del volume HR-CTV) e dalla D100 [171]. La D90 risulta essere un parametro più affidabile in quanto meno influenzato dalla delineazione del target rispetto alla D100. La V100 (il volume HR-CTV che riceve più del 100% della dose prescritta) viene utilizzata per identificare la presenza di aree sottodosate rispetto alla dose prescritta,

mentre la V150-V200 sono parametri da tenere in considerazione per valutare i volumi che ricevono alte dosi (punti caldi). I limiti di dose per gli organi a rischio sono espressi principalmente dalla $D2\text{cm}^3$, $D1\text{ cm}^3$, $D0.1\text{ cm}^3$ (ossia la dose erogata a volumi di 2 cm^3 , 1 cm^3 , 0.1 cm^3 agli organi sani. [158] Questo deriva dalla considerazione che i tipici eventi avversi correlati alla brachiterapia insorgono soprattutto in piccoli volumi strettamente adiacenti all'applicatore i quali ricevono alte dosi ($>70\text{-}80\text{ Gy}$). Quindi considerato il ripido gradiente di dose vicino alla sorgente, soprattutto in piccoli volumi di organi a rischio adiacenti, la valutazione della dose agli organi a rischio usa come riferimento dei punti in volumi definiti. [158]

Nel caso della pianificazione basata su RM la migliore definizione anatomica permette di ottimizzare la distribuzione di dose assicurando la copertura di tutto l'HR-CTV.

Molti studi hanno paragonato la copertura del volume target e il risparmio degli organi a rischio ottenuti grazie alla brachiterapia basata su immagini 3D rispetto a quella storicamente pianificata in 2D riportando un vantaggio nel primo caso. [172] [173] [174] [175] [176] [177] [178] Questo è dovuto al fatto che è riportato che la pianificazione 2D sovrastima la dose al tumore, soprattutto negli stadi avanzati. [172] Inoltre uno studio dell'Università di Pittsburg ha dimostrato che la $D90$ media risulta essere significativamente maggiore rispetto alla dose media ai punti A ($83.2 \pm 4.3\text{ Gy}$ vs $78.6 \pm 4.4\text{ Gy}$). [174] D'altro canto è stato dimostrato come l'utilizzo dei punti ICRU sottostima la dose al retto e alla vescica, soprattutto quest'ultima, se paragonato alla pianificazione basata su TC. [179] [180]

Nell'IGABT lo scopo dovrebbe essere erogare una dose di brachiterapia di 40-45 Gy in EQD2, di solito in 3-4 frazioni (bisettimanali o monosettimanali). [64] Le linee guida ASTRO del 2020 definiscono che la dose ottimale complessiva erogata in EQD2 al 90% dell'HR-CTV debba essere almeno di 80 Gy, considerando il contributo di dose della radioterapia a fasci esterni e delle sedute di brachiterapia, per ottenere il controllo della malattia. Definiscono altresì i constraints di dose che non devono essere superati dagli organi a rischio espressi in funzione della $D2\text{cc}$. [171] Recentemente è stato definito un constraint di dose per il punto retto-vaginale (posizionato all'altezza dell'intersezione tra applicatore intrauterino e ring, 5 mm dorsalmente alla parete vaginale posteriore) la cui dose assorbita deve essere $<65\text{ Gy}$ in EQD2 per ridurre il rischio di stenosi vaginale. [181]

Il piano di trattamento viene trasmesso all'unità di trattamento composta dalla console di comando e dalla macchina contenente la sorgente sigillata. Al termine della terapia, una volta che la sorgente è rientrata nel contenitore schermato, si può rimuovere l'applicatore.

In pazienti con un'anatomia sfavorevole, target asimmetrici, con ampi residui tumorali parametriali al momento della brachiterapia, la sola brachiterapia intracavitaria può non consentire una distribuzione di dose sufficiente per raggiungere una buona copertura dei volumi target. Pertanto, può rendersi necessario effettuare una brachiterapia endocavitaria combinata con una brachiterapia interstiziale in >40% delle pazienti. [182] L'utilizzo di una tecnica combinata intracavitaria e interstiziale si è dimostrato correlare significativamente con un miglioramento del 10% del tasso di controllo locale a 3 anni per HR-CTV $\geq 30 \text{ cm}^3$. [183] Come dimostrato dallo studio RETROEMBRACE ed altri studi l'utilizzo di una tecnica combinata intracavitaria/interstiziale nei tumori di grandi dimensioni aumenta significativamente il controllo locale senza comportare un aumento della morbidità. [161] [184] Questo vantaggio è stato maggiormente evidente nelle pazienti con stadi avanzati di malattia o che hanno avuto una scarsa risposta alla radiochemioterapia. [154]

La dose di radiazioni correla con il controllo locale. Infatti, la radiochemioterapia seguita dall'IGABT basata su RM (compresa la brachiterapia interstiziale) con dosi totali di 85 Gy in EQD2, porta ad un tasso di controllo locale a 3 anni del 95-100% negli stadi FIGO IB/IIB e dell'85-90% negli stadi IIB/III/IV. Rispetto alle casistiche storiche c'è inoltre una riduzione relativa nel tasso di recidive pelviche del 65-70% e una riduzione nella morbidità. Questo si accompagna ad un aumento del 20-30% nella sopravvivenza malattia specifica e sopravvivenza complessiva. [162]

Nello studio RETROEMBRACE che prende in considerazione pazienti trattate con la IGABT basata su RM è stato dimostrato un eccellente controllo locale e pelvico: a 5 anni il tasso di controllo locale è risultato l'89%, il controllo pelvico l'84%, la sopravvivenza cancro specifica il 73%, la sopravvivenza complessiva il 65%. Il beneficio in termini di sopravvivenza globale è stato di circa il 10% rispetto alle coorti storiche in cui la BT è stata eseguita con una tecnica 2D. Questo a fronte di una tossicità severa (G3-G5) a 5 anni limitata (5% per la tossicità urologica, 7% per quella gastrointestinale e 5% per quella vaginale). [161]

Lo studio EMBRACE I del 2021 è il primo studio prospettico, multicentrico sull'utilizzo della RM-IGABT dopo trattamento radiochemioterapico concomitante che si proponeva di valutare il controllo di malattia su una popolazione di 1341 pazienti con carcinoma della cervice FIGO IB-IVA o FIGO IVB con metastasi ai

linfonodi paraaortici. Il controllo locale (LC) a 5 anni è stato il 92%. La RM-IGABT migliora il LC rispetto alle serie storiche in cui la brachiterapia veniva pianificata con tecnica 2D negli stadi FIGO IB-IIB e IIIB (in quest'ultimo caso migliora anche il controllo pelvico). [161] [185]

Il controllo pelvico (CP), il controllo nodale (CN) e l'OS a 5 anni sono stati, rispettivamente, l'87%, l'87% e il 74%; la DFS a 5 anni il 68%. La presenza di linfonodi patologici alla diagnosi si associa ad un peggior controllo nodale a 5 anni (81% vs 93%). L'OS a 5 anni rispetto a precedenti studi sulla IGABT [161] è migliorata dal 67% al 74%.

Lo studio conclude che la RM-IGABT è un trattamento efficace e consente un miglioramento del tasso di controllo locale e pelvico e della sopravvivenza a lungo termine in tutti gli stadi FIGO con un'incidenza di morbidità severa per organo limitata.

DISEGNO DELLO STUDIO

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo lavoro è di valutare il tasso di controllo tumorale locale, a sopravvivenza e la morbilità in una popolazione di pazienti affette da carcinoma della cervice uterina localmente avanzata sottoposte al trattamento standard radioterapico a fasci esterni (EBRT) associato a chemioterapia a base di platino seguita da brachiterapia endouterina adattiva guidata dalle immagini (IGABT).

MATERIALI E METODI

È stata condotta una raccolta dati retrospettiva, multicentrica effettuata parallelamente presso due centri. Sono stati raccolti i dati delle pazienti trattate nel periodo tra il 2010 e il 2022 presso le SC di Radioterapia dell'AO S.Croce e Carle di Cuneo e dell'IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino di Genova.

I criteri di inclusione sono stati: pazienti con età > 18 anni, con diagnosi istologica di carcinoma squamoso o adenocarcinoma della cervice uterina, con stadio FIGO da IB-IVA, sottoposte a trattamento chemioradioterapico esclusivo, seguite in follow up da almeno un anno. Sono stati raccolti in un database digitale dati riguardanti: età alla diagnosi; esame obiettivo ginecologico; stadiazione tramite indagini di imaging; stadio FIGO; esame istologico; terapia sistemica; tecniche, volumi target, dosi di prescrizione e schedule di frazionamento utilizzate nella terapia radiante esterna; RM effettuata prima dell'inizio della brachiterapia; dosi di prescrizione e frazionamento della brachiterapia pianificata su TC o RM con tecnica 3D adaptive; OTT comprensivo del trattamento EBRT e BT; tossicità acute e tardive; eventuale riscontro durante il follow up di recidive locoregionali o metastasi a distanza; stato di malattia all'ultima visita di controllo.

I criteri di esclusione sono stati: pazienti che hanno effettuato un trattamento radiante ad intento diverso da quello radicale (adiuvante o palliativo), pazienti che non hanno eseguito la brachiterapia ma il solo trattamento EBRT per questioni logistiche o complicanze sopraggiunte o non fattibilità del trattamento, pazienti con recidive postchirurgiche di carcinoma della cervice operato, casi in cui la brachiterapia sia stata pianificata con tecnica 2D, pazienti con follow up inferiore ad un anno.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a visita ginecologica nel corso della quale sono stati valutati e registrati nel database la dimensione del tumore, la presenza o assenza di infiltrazione dei parametri e della vagina (fornici, 2/3 superiori, 1/3 inferiore). Sono state successivamente stadiate localmente con la RM pelvica dalla quale sono stati estrapolati dati sul numero, sede, dimensione dei linfonodi pelvici sospetti mentre la stadiazione sistemica è avvenuta tramite PET-TC e/o TC torace addome che hanno fornito informazioni circa il coinvolgimento degli organi pelvici, dei linfonodi pelvici e lomboaortici, la eventuale presenza di idronefrosi alla TC ed hanno consentito di escludere sospette metastasi a distanza. Alcune pazienti (15/58, 25.8%) sono state inoltre sottoposte a stadiazione chirurgica dei linfonodi lomboaortici.

Alcuni fattori anatomopatologici raccolti retrospettivamente sulla base del loro valore prognostico sono stati l'istotipo, il grading e la presenza di invasione degli spazi linfovaskolari (LVSI).

È stata usata la stadiazione dell'International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) del 2009 per le pazienti che hanno ricevuto la diagnosi prima del 2018, anno in cui è stata introdotta la classificazione FIGO revisionata e che è progressivamente entrata nella pratica clinica a partire dal 2018.

Le pazienti hanno effettuato un trattamento costituito da EBRT (erogata una dose totale alla pelvi di 45-50.4 Gy in frazioni giornaliere da 1.8 Gy, 5 giorni a settimana) associata a chemioterapia intravenosa settimanale a base di composti del platino (cisplatino o, in alternativa, carboplatino), seguita dall'esecuzione di IGABT endocavitaria. Le tecniche utilizzate sono state differenti in base alla diversa distribuzione di acceleratori disponibili nei due centri: laddove era disponibile un apparecchio di tomoterapia è risultato più frequente l'utilizzo di una tecnica elicoidale; negli altri casi le tecniche che sono state usate sono soprattutto la tecnica VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) e la tecnica 3D conformazionale. In caso di linfonodi sospetti o infiltrazione dei parametri è stato previsto un boost (simultaneo o sequenziale) su tali sedi sino a 50-60 Gy.

In prossimità del termine della radioterapia a fasci esterni o subito dopo le pazienti sono state in molti casi sottoposte a una rivalutazione imaging attraverso RM pelvica per valutare la risposta al trattamento a fasci esterni in termini di regressione dimensionale del volume di malattia iniziale e la fattibilità tecnica della brachiterapia intracavitaria successiva (in particolare la pervietà del collo uterino e il volume della malattia residua). Nei casi in cui non è stato possibile eseguire una RM, tutte le pazienti hanno in ogni caso eseguito una TC addome-pelvi di rivalutazione della risposta.

Successivamente è stata eseguita la brachiterapia endouterina pianificata nella maggioranza dei casi su TC o, quando disponibile, su RM ed erogazione di una dose totale pari a 28-30 Gy in 4-5 frazioni da 6-7 Gy ciascuna, mono o bisettimanali a seconda delle schedule di frazionamento utilizzate nei due centri.

Un parametro molto importante per il raggiungimento del controllo locale della malattia che è stato valutato è la dose complessiva erogata in EQD2 al CTV ad alto rischio sommando la dose erogata dalla radioterapia a fasci esterni e quella erogata in fase di trattamento brachiterapico come boost. Lo scopo della terapia è stato raggiungere al termine del trattamento radiante una dose totale erogata al CTV ad alto rischio pari a 80 e 90 Gy in EQD2.

Un altro parametro preso in considerazione è stato l'overall treatment time (OTT). Essendo l'OTT correlato all'outcome del trattamento è stata fatta un'analisi della popolazione per valutare in quante pazienti la durata complessiva della radioterapia a fasci esterni e della brachiterapia rientrava in 7 settimane o le superava. Per poter meglio descrivere il dato, è stato registrato anche il numero di pazienti che hanno avuto durante l'intera durata del trattamento e per qualsiasi motivo (condizioni cliniche, motivi personali, motivi logistici, festività intercorse, guasti/manutenzione delle macchine, ripianificazioni) delle interruzioni, escludendo i pazienti che hanno avuto una interruzione infrasettimanale recuperata in un giorno feriale (es il sabato).

Sono stati retrospettivamente raccolti i dati riguardanti sia la tossicità acuta presente al termine del trattamento radiante sia i dati relativi alla tossicità che la paziente ha manifestato all'ultima visita di follow up come espressione della tossicità tardiva, suddividendole in base al tipo di tossicità riscontrata. I dati sono stati espressi secondo la scala CTCAE v.5.

All'ultimo follow up è stato inoltre registrato lo stato di malattia: assente (NED) o in progressione (PD).

Per ogni paziente sono stati registrati nel corso del periodo di follow up gli eventuali episodi di recidiva locoregionale (inserendo sede e eventuale chirurgia di salvataggio) o di progressione a distanza della malattia per poter calcolare la sopravvivenza libera da progressione e da metastasi.

Le variabili stadio FIGO, la presenza di linfonodi positivi alla diagnosi, un'Hb alla diagnosi <10 g/dl, la chemioterapia, la dose prescritta a utero e/o parametri e/o vagina e linfonodi patologici ed erogata mediante boost (SIB o sequenziale), l'OTT superiore alle 7 settimane sono state inserite in un'analisi univariata e

multivariata ed è stata analizzata la loro correlazione con gli endpoints scelti per lo studio.

Oltre alle variabili riportate è stato ipotizzato che ci potesse essere una relazione nel campione esaminato tra l'aver eseguito una brachiterapia adattiva guidata dalle immagini (IGABT) basata sulla RM e gli endpoints oncologici selezionati. Questa ipotesi è stata vagliata tramite un'analisi univariata.

È stato, inoltre, valutato se la BT pianificata su RM potesse essere correlata ad un minor tasso di incidenza di tossicità acute (secchezza vaginale, sanguinamento, o disordini urinari).

È stata infine analizzata e confrontata l'incidenza di tossicità tardive severe ($G \geq 3$) tra le pazienti che hanno eseguito BT pianificata su TC rispetto a pazienti che hanno effettuato BT pianificata su RM.

Gli endpoints valutati sono stati: il tasso di controllo locale (LCR) inteso come assenza di recidiva o PD nel corpo, cervice, vagina, parametri; la sopravvivenza libera da metastasi (MFS) intesa come il tempo tra la fine del trattamento e lo sviluppo di metastasi a distanza o la morte da ogni causa; la sopravvivenza libera da progressione (PFS) intesa come il tempo tra la fine del trattamento e la progressione di malattia o la morte; l'overall survival (OS) cioè l'assenza di morte da ogni causa e la morbilità dopo chemioradioterapia e brachiterapia.

Le curve di sopravvivenza sono state calcolate secondo il metodo Kaplan-Meier.

RISULTATI

La popolazione complessiva è risultata essere, dopo aver escluso le pazienti che non incontravano i criteri di inclusione, di 58 pazienti trattate presso l'AO S. Croce e 64 pazienti trattate presso il Policlinico S. Martino. La popolazione totale analizzata è stata, dunque, di 122 pazienti con un'età media alla diagnosi di 55 anni (range 25-90 anni). Il follow up medio è stato di 94 mesi (range 0-316).

Sono stati raccolti i dati degli esami laboratoristici eseguiti alla diagnosi o prima dell'inizio del trattamento radio-chemioterapico: il valore medio del rapporto neutrofili/linfociti nella popolazione è risultato essere 3.7 (DS +/-3.27); il Ca125 medio è stato 41.2 (range 2.6-445).

Il valore dell'Hb è stato stratificato in base al cut off di 10 g/dl ed ha evidenziato che l'87.1% delle pazienti alla diagnosi avesse valori di Hb >10 g/dl ed il 12.9% invece valori di Hb <10 g/dl.

Infine, è stato registrato lo status HPV che è risultato negativo nel 70.5% (86/122 pazienti) della casistica e positivo nel 29.5% (36/122).

All'esame obiettivo ginecologico è stata rilevata un'infiltrazione parametriale clinicamente evidente in 63 pazienti (51.6%). Questo dato risulta coerente con la percentuale di pazienti stadiate come FIGO IIB nella popolazione (48.4%).

Nella popolazione in esame 80 pazienti (65.6%) presentavano linfonodi patologici alla RM dell'addome inferiore diagnostica mentre 42 pazienti (34.4%) non presentavano uno status linfonodale sospetto.

Le stazioni linfonodali coinvolte erano distribuite come segue: 71 pazienti (58.2%) avevano linfonodi positivi a livello pelvico; 6 pazienti (4.9%) avevano linfonodi a livello paraaortico; 2 pazienti (1.6%) presentavano interessamento sia dei linfonodi pelvici, sia dei paraaortici; 1 paziente (0.8%) aveva linfadenopatie sia pelviche sia inguinali.

Sul totale delle pazienti in esame 15 (12.3%) sono state sottoposte a stadiazione chirurgica: in una paziente all'esame istologico è stato riscontrato un linfonodo presacrale un iliaco esterno patologici mentre nessuno dei linfonodi lomboaortici asportati è risultato positivo per cellule di carcinoma; in un'altra paziente è stato evidenziato un linfonodo iliaco esterno patologico. In tutti gli altri casi la stadiazione chirurgica non ha riscontrato linfonodi patologici.

Le pazienti con diagnosi istologica di carcinoma della cervice ad istotipo squamoso sono risultate essere 115 (94.3%), mentre 7 pazienti (5.7%) presentavano un adenocarcinoma.

Il 2.5% delle neoplasie sono risultate essere ben differenziate (G1); il 40.7% moderatamente differenziate (G2) e il 56.8% scarsamente differenziate (G3).

Nell'85.7% della popolazione non era descritto nell'istologico un coinvolgimento degli LVSI dalla malattia, nel 14.3% dei casi era segnalata la presenza di LVSI positivi.

La distribuzione per stadi del nostro campione è: IB1 (1.6%); IB2 (0%); IB3 (1.6%); IIA (1.6%); IIA1 (0.8%), IIA2 (3.3%); IIB (49.2%); IIIA (2.5%); IIIB (8.2%); IIIC (0.8%); IIIC1 (15.6%); IIIC2 (5.7%); IV (0.8%); IVA (6.6%); IVB (1.6%). Le pazienti con carcinoma della cervice in stadio FIGO IB3-IVA sono state il 95.9% (117 pazienti)

del campione; il restante 4.1 % (5 pazienti) avevano linfonodi positivi alla diagnosi seppur con uno stadio FIGO IB1-IIA1 oppure erano state stadiate inizialmente come IVB ma sottoposte a CT neoadiuvante e successivamente a trattamento radiochemioterapico con intento radicale.

Stratificando in base allo stadio precoce (I-II) oppure avanzato (III-IV) le percentuali sono rispettivamente 58.2% e 41.8%.

Il 92.6% delle pazienti è stato sottoposto a chemioterapia a base di platino intravenosa a schedula settimanale concomitante al trattamento radioterapico.

Il numero di cicli che sono stati completati è risultato variabile nella popolazione in studio con una mediana di 5 cicli.

11 pazienti (il 9.7% di tutte le pazienti che han fatto terapia sistemica) sono state sottoposte prima a CT neoadiuvante con carboplatino e taxolo a cadenza ogni 21 giorni per 4 cicli e successivamente a trattamento radiochemioterapico radicale.

Il trattamento di radioterapia a fasci esterni ha avuto una durata media di 43 giorni (DS +/- 8.53). La dose totale e le schedule di frazionamento utilizzate sono state: dose focoloio totale (DFT) ≤ 45 Gy (range 39.6-45) /25 frazioni, dose per frazione 1.8 Gy nel 84.4% del campione (103 pazienti); tra 48-50.4 Gy/27-28 sedute, dose per frazione 1.8 Gy nel 14.7% (18 pazienti); in una paziente sono stati prescritti 55.8 Gy/29 frazioni.

Le tecniche utilizzate sono state: 3D conformazionale nel 25% delle pazienti, RapidArc o VMAT nel 42.5%, tecnica elicoidale nel 32.5%.

Circa metà della popolazione, 64 pazienti (il 52.5%), ha eseguito un boost simultaneo integrato (SIB) di cui: 34 pazienti (il 53.1%) sui parametri, 25 (il 38.5%) sui parametri e sui linfonodi patologici, 5 pazienti (il 7.7%) solo sui linfonodi. La restante metà della popolazione, 50 pazienti (il 41%), è stata sottoposta a boost sequenziale di cui: 23 pazienti (il 46%) su utero e/o parametri, 22 pazienti (il 44.9%) sui parametri e i linfonodi, 5 pazienti (il 10.2%) solo sui linfonodi.

Le pazienti che hanno effettuato SIB sui parametri hanno raggiunto una dose, a seconda del quadro clinico, di 50 Gy/25 frazioni con dose per frazione 2 Gy (1 paziente, il 2.9%); 53.75 Gy/25 frazioni con dose per frazione 2.15 Gy (1 paziente, il 2.9%); sino a 56 Gy in 28 frazioni con dose per frazione 2 Gy (1 paziente, il 2.9%). Una paziente ha effettuato SIB su un linfonodo alla dose di 50 Gy/25 frazioni, dose per frazione 2 Gy ed ha successivamente effettuato due boost sequenziali: uno su utero, parametri, 2/3 sup vagina con dose prescritta di 9 Gy/5 frazioni mentre il boost sul linfonodo 10 Gy/5 frazioni.

Nelle 45 pazienti che hanno effettuato boost sequenziale su utero e/o sui parametri, talora più boost nella stessa paziente, sono state utilizzate schedule di frazionamento pari a 5.4 Gy in 3 frazioni, dose per frazione 1.8Gy (33 pazienti, il 73.3%); 3.6-4 Gy/2 frazioni con dose per frazione di 1.8-2 Gy (10 pazienti, il 22.2%); 9-10-10.8 Gy/5-6 frazioni con dose per frazione di 1.8-2 Gy (7 pazienti, il 15.6%); 6 Gy/3 frazioni con dose per frazione 2 Gy (2 pazienti, il 4.4%); 1.8 Gy in singola frazione (2 pazienti, il 4.4%); 8 Gy/4 frazioni (1 paziente, il 2.2%); altri (1 paziente, il 2.2%).

Nelle 27 pazienti che hanno eseguito boost sequenziale sui linfonodi patologici i frazionamenti più comunemente utilizzati sono stati: 5.4 Gy/3 frazioni con dose totale di 1.8 Gy (11 pazienti, il 40.7%); 4 Gy/2 frazioni con dose per frazione 2 Gy (4 pazienti, il 14.8%); 10-10.8 Gy/5-6 frazioni con dose per frazione 1.8-2 Gy (3 pazienti, l'11.1%); 6 Gy/3 frazioni con dose per frazione 2 Gy (3 pazienti, l'11.1%); 15 Gy/5 frazioni con dose per frazione 3 Gy (2 pazienti, il 7.4%); 8 Gy/4 frazioni con dose per frazione 2 Gy (1 paziente, 3.7%); altro (1 paziente, il 3.7%).

62 pazienti (il 50.8%) hanno effettuato una rivalutazione con RM dell'addome inferiore per valutare la risposta al trattamento radiante esterno prima di avviare il trattamento brachiterapico allo scopo di quantificare l'eventuale residuo di malattia ed eventualmente verificare la pervietà del canale cervicale. Le restanti 60 pazienti (49.2%) sono state sottoposte a rivalutazione tramite TC.

Per 34 pazienti (27.9%) l'elaborazione del piano di cura brachiterapico è stata basata sulla RM mentre la maggior parte delle pazienti, cioè 88 pazienti (72.1%), ha effettuato il trattamento brachiterapico simulato con TC.

I frazionamenti maggiormente utilizzati per la brachiterapia nella popolazione in esame sono stati: 24-25-26 Gy/4 frazioni con dose per frazione variabile tra 6-7 Gy (38 pazienti, il 31.1%); 28 Gy/4 frazioni con dose per frazione di 7 Gy (50 pazienti, il 41%); 30 Gy/5 frazioni con dose per frazione 6 Gy (9 pazienti, il 7.4%). In un sottogruppo di 14 pazienti (11.5%) non è stato possibile completare il trattamento previsto di 4 frazioni con raggiungimento di una dose totale inferiore a quelle sopracitate.

L'overall treatment time (OTT) medio, comprensivo di radioterapia transcutanea e brachiterapia, è stato rispettivamente di 58 e 52 giorni nei due centri con una media complessiva di 55 giorni (range 41-141).

Nel 26.2% dei casi il trattamento è stato completato entro le 7 settimane mentre nel 73.8% delle pazienti la durata è stata superiore.

Nel nostro campione 106 pazienti (l'86.9%) hanno avuto interruzioni lungo il corso del trattamento: le cause più frequentemente riportate sono state indipendenti dall'insorgenza di tossicità (in 67 pazienti, 63.2%) mentre le interruzioni correlate alla comparsa di effetti avversi da chemioradioterapia sono state riportate da una minor percentuale di pazienti (24 pazienti, il 22.6%).

Il valore medio erogato al CTV cervicale espresso in EQD2 è stato di 82 Gy (DS +/- 5.33, range 64-96.6 Gy).

Al termine del trattamento radioterapico le tossicità ematologiche acute registrate sono state: anemia nel 57.3% delle pazienti (70 pazienti) di cui G1 nell'87.1%, G2 nell'11.4%, G3 nell'1.4%; leucopenia nel 50% delle pazienti (61 pazienti); neutropenia nel 19.7 % (24 pazienti) di cui il 79.2% G1, il 4.2% G2, il 12.5% G3, il 4.2% G4; piastrinopenia nel 26.2% (32 pazienti) di cui il 93.8% G1, il 3.1% G2, il 3.1% G3.

Per quanto riguarda le tossicità a carico dell'apparato gastrointestinale sono state riferite dal 32.8% del campione (40 pazienti) e tra queste il 50% di grado 1, il 47.5% di grado2, il 2.5% di grado3.

Il 16.4% (20 pazienti) della popolazione ha riportato astenia: nel 60% dei casi G1, nel 35% dei casi G2, nel 5% dei casi G3.

Nel 26.2% (32 pazienti) della popolazione sono stati riscontrati disturbi genitourinari di cui il 50% G1, il 46.9% G2, il 3.1% G3.

La secchezza vaginale in acuto è stata riferita da 3 pazienti: 2 pazienti han riportato un sintomo di grado G1, una paziente ha riferito un quadro valutato come G2. La presenza di sanguinamento vaginale è stata riportata dal 6.5% della popolazione (8 pazienti).

Nel nostro campione 31 pazienti (il 25.4%) hanno avuto una recidiva di malattia locoregionale: 19 di queste pazienti (il 61.3%) su cervice e/o vagina; 13 (il 41.9%) sui linfonodi locoregionali (11 a carico dei linfonodi pelvici, 1 sui paraaortici, 2 livello inguinale, 1 in sede retroperitoneale); 2 (il 6.5%) a carico dei tessuti limitrofi. Tra le pazienti recidivate a livello locoregionale 11 (il 35.5%) sono state sottoposte a chirurgia di salvataggio.

Le pazienti che hanno avuto una progressione di malattia a distanza sono state 31 (il 25.4% della popolazione) e le sedi di progressione riscontrate sono state eterogenee: 12 a livello polmonare (il 38.7%); 11 nel mediastino (il 35.5%); 4 nei linfonodi claveari (il 12.9%); 3 (il 9.7%) sui tessuti molli; 4 (il 12.9%) sul fegato; 3

(il 9.7%) sull'encefalo; 1 (il 3.2%) sul surrene; 6 (il 19.4%) su sedi ossee (vertebre dorsali, lombari, sacro, bacino, parete toracica e altre).

All'ultima visita di follow up lo stato di malattia era: "non evidenza di malattia"(NED) per 79 pazienti (il 64.8%); malattia stabile (SD) o in progressione (PD) per 41 pazienti (il 33.6%). Una paziente è deceduta dopo un mese dal termine del trattamento radiante per scadimento delle condizioni generali, un'altra paziente è andata incontro a chirurgia di salvataggio ad un mese dal termine ed è stata seguita in follow up dai colleghi ginecologi.

Per quanto riguarda le tossicità tardive registrate all'ultimo follow up esse sono distribuite come segue: il 4.9% (6 pazienti) ha manifestato un quadro di anemia G1, non sono state riscontrate nelle pazienti anemie di grado superiore; una paziente (0.8%) ha avuto leucopenia; una paziente (0.8%) ha avuto neutropenia G4; non sono stati riportati di piastrinopenia di nessun grado; il 17.2% (21 pazienti) ha riferito disturbi gastrointestinali di cui il 66.6% G1, il 19% G2, il 14.3% G3; il 5.7% della popolazione ha riferito astenia (7 pazienti) di cui l'85.7% di grado G1, il 14.3% G2; il 14.8% del campione (18 pazienti) ha riferito disturbi urinari di cui il 77.8% G1, il 16.7% G2, il 5.6% G3; una paziente cioè lo 0.8% ha riferito secchezza vaginale; il 5.7% (7 pazienti) ha riferito la presenza di sanguinamento vaginale. Oltre a queste tossicità è stata registrata l'incidenza nella popolazione di studio della stenosi vaginale, complicanza tardiva che si è manifestata nel 19.7% (24 pazienti).

Al termine del periodo di follow up esaminato le pazienti vive sono state 88 (il 72.1% del campione) mentre 32 risultano decedute (26.2%): di quest'ultime 30 (il 93.8%) per progressione di malattia o complicanze legate ad essa; delle restanti 2 pazienti non è nota la causa di morte. Due pazienti sono risultate perse al follow up.

All'analisi univariata la presenza di uno stadio FIGO precoce (I-II vs III-IV) risulta correlata ad un miglior LCR (HR 2.17, 95%CI 1.04-4.54) in modo statisticamente significativo (p value <0.05, 0.040). Anche la dose totale prescritta al volume linfonodale risulta essere correlata ad un miglior controllo locale (HR 1.04, 95%CI 1.01-1.06) e la relazione è statisticamente significativa (p value 0.004). Tutte le altre variabili non risultano correlate in modo significativo con l'outcome considerato. È stata quindi eseguita un'analisi multivariata alla quale nessuna delle variabili si è confermata essere statisticamente significativa.

La stratificazione dell'LCR a 5 anni in base allo stadio FIGO è riportata in tabella:

FIGO	Number of patients	LCR: total number of events	LCR: at risk at 5 year (estimate with std.error)	Survival time, months Means with 95%CI
I	4	3	25.0% (21.7%)	32.25 (11.27 – 53.23)
II	67	10	85.1% (4.6%)	103.09 (90.96 – 115.23)
III	39	13	59.7% (0.09%)	68.61 (52.24 – 84.98)
IV	11	3	72.7% (13.4%)	49.55 (32.70 – 66.39)

Tabella 1 Stratificazione del LCR in base allo stadio FIGO.

Per quanto riguarda la MFS all'analisi univariata le variabili che correlano con essa in modo statisticamente significativo sono lo stadio (HR 2.28, 95%CI 1.13-4.61) (p value 0.022), la presenza di linfonodi patologici alla diagnosi (HR 2.56, 95%CI 1.05-6.23) (p value 0.038), la dose totale prescritta ai linfonodi clinicamente positivi (HR 1.03, 95%CI 1.00-1.05) (p value 0.019), l'OTT superiore a 7 settimane (HR 6.48, 95%CI 1.55-27.11) (p value 0.011). Di queste variabili alla successiva analisi multivariata si sono mantenuti statisticamente significativi lo stadio FIGO (HR 4.37, 95%CI 1.12-17.03) (p value 0.034) e l'OTT (HR 6.87, 95%CI 1.44-32.77) (p value 0.016).

Andando ad analizzare l'MFS in base allo stadio FIGO otteniamo il seguente grafico:

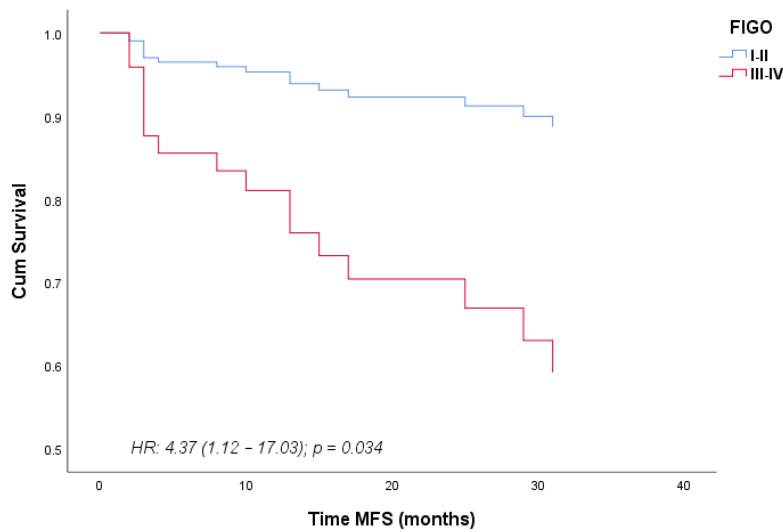


Figura 6 MFS in base allo stadio FIGO (I-II vs III-IV).

Per gli stadi FIGO precoci (I-II), la MFS a 30 mesi risulta essere il 92% rispetto agli stadi avanzati (III-IV) dove si riduce al 62%. Quindi il 92% delle pazienti con uno stadio FIGO I-II sono vivi a 30 mesi senza la comparsa di metastasi contro il 62% delle pazienti con FIGO III-IV. L'azard ratio (HR) è 4.4 (95%CI 1.12-17.03) e il risultato raggiunge la significatività statistica (p value 0.034).

Il grafico sottostante esprime la correlazione tra MFS e OTT.

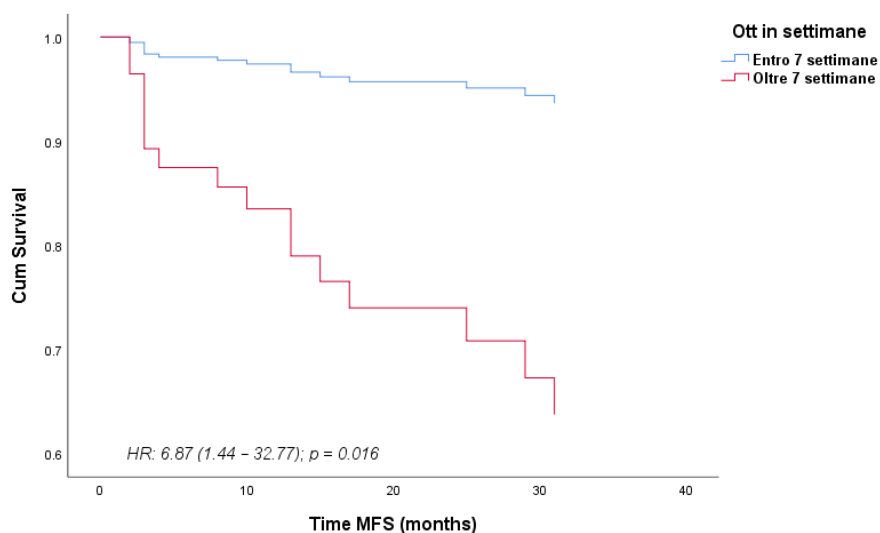


Figura 7 MFS in base all'overall treatment time (OTT).

La MFS a 30 mesi nelle pazienti che hanno completato il trattamento entro le 7 settimane è del 95% contro il 67% riscontrato nelle pazienti per le quali l'OTT si prolunga oltre tale periodo. L'HR è 6.9 (95%CI 1.44-32.77) ed è un risultato statisticamente significativo (p value 0.016).

Passando alla PFS l'analisi univariata ha restituito come variabili correlate ad essa in modo statisticamente significativo lo stadio FIGO (HR 1.95, 95%CI 1.09-3.50) (p value 0.024), la presenza di linfonodi positivi alla diagnosi (HR 2.48, 95%CI 1.19-5.15) (p value 0.015), la dose totale prescritta ai linfonodi clinicamente positivi (HR 1.02, 95%CI 1.00-1.04) (p value 0.021) e l'OTT prolungato (HR 2.42, 95%CI 1.08-5.41) (p value 0.032). All'analisi multivariata le variabili che si sono confermate correlate alla PFS in modo statisticamente significativo sono lo stadio FIGO (HR 3.00, 95%CI 1.04-8.65) (p value 0.042), la presenza di linfonodi positivi alla diagnosi (HR 3.70, 95%CI 0.99-13.90) (p value 0.05) e l'OTT oltre le 7 settimane (HR 3.05, 95%CI 1.06-8.79) (p value 0.039).

Valutando la PFS stratificata in relazione allo stadio FIGO si è ottenuto il seguente grafico

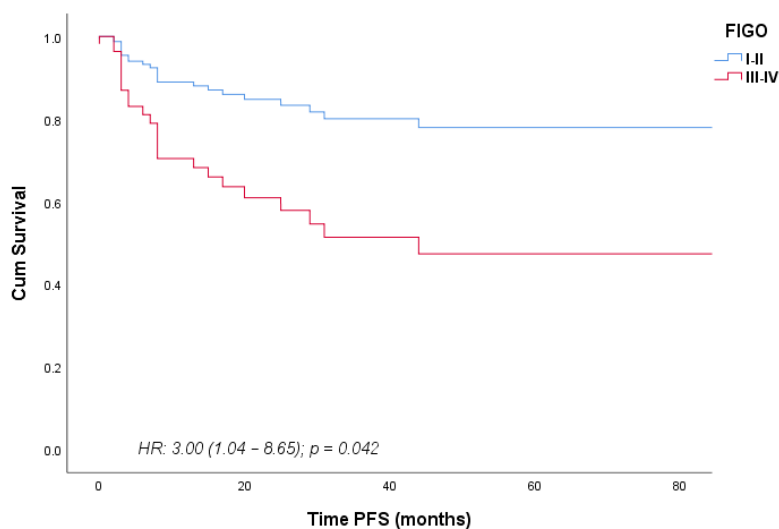


Figura 8 PFS in base allo stadio FIGO.

La PFS a 5 anni si attesta per le pazienti con stadio FIGO I-II sul valore di 78%, mentre per le pazienti con stadio FIGO III-IV risulta essere il 50%. L'HR è 3.00 (95%CI 1.04-8.65) ed è statisticamente significativo (p value 0.042).

La PFS a 5 anni suddivisa nel dettaglio per stadio FIGO è mostrata nella tabella:

FIGO	Number of patients	PFS: total number of events	PFS: at risk at 5 year (estimate with std.error)	Survival time, months Means with 95%CI
I	4	3	25.0% (21.7%)	25.25 (5.34 – 45.16)
II	66	18	73.0% (0.06%)	84.49 (99.79 – 96.00)
III	39	17	45.6% (0.10%)	56.34 (73.17 – 44.00)
IV	11	7	36.4% (0.15%)	28.36 (10.90 – 45.83)

Tabella 2 PFS a 5 anni stratificata per stadio FIGO.

Si è andati a valutare come varia la PFS in base allo status linfonodale al momento della diagnosi:

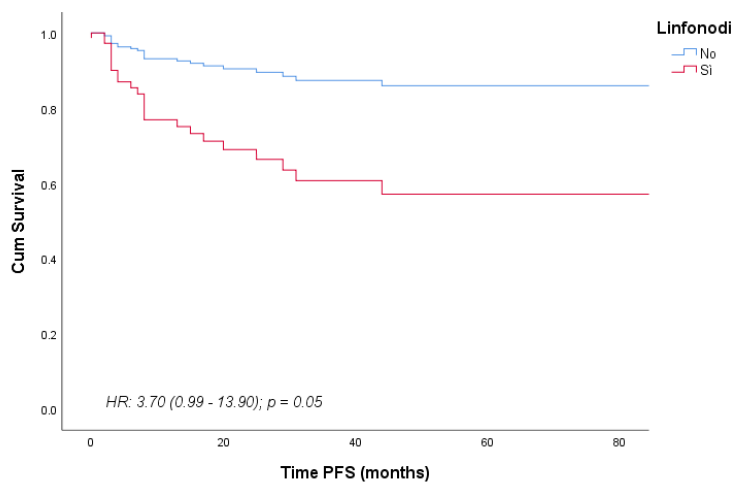


Figura 9 PFS in relazione alla presenza di linfonodi patologici alla diagnosi.

Come si può notare la PFS a 5 anni per le pazienti che hanno avuto riscontro di linfonodi patologici alla diagnosi risulta essere il 60% mentre sale all'87% nelle pazienti con linfonodi negativi. L'HR è pari a 3.70 (95%CI 0.99-13.90) ed è risultato essere ai limiti della significatività ma comunque significativo (p value 0.05).

La PFS è stata anche stratificata in base alla durata dell'OTT e i risultati sono riassunti nel seguente grafico:

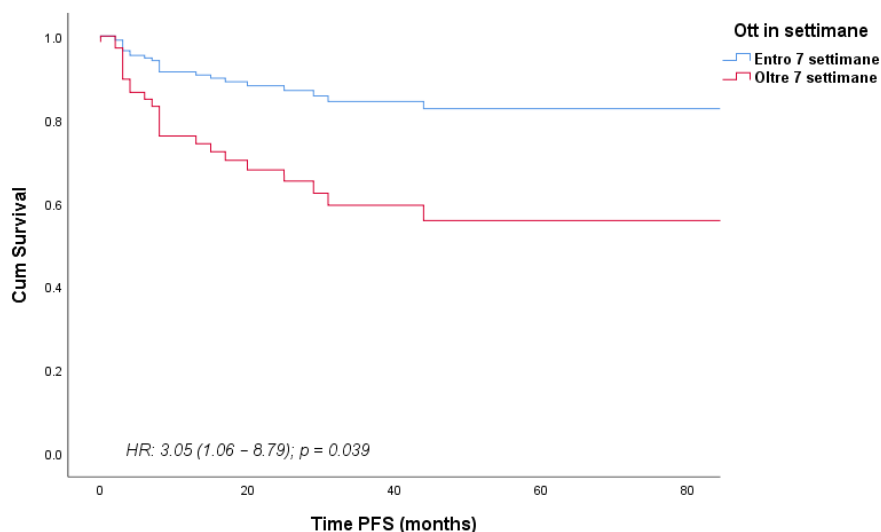


Figura 10 PFS in base alla durata dell'OTT.

La PFS a 5 anni nei pazienti che hanno effettuato un trattamento della durata complessiva di 7 settimane o inferiore risulta essere dell'85% a fronte di un 55% nelle pazienti che hanno avuto un OTT maggiore. L'HR è 3.05 (95%CI 1.06-8.79) ed è un risultato che raggiunge la significatività statistica (p value 0.039).

Infine, è stata valutata la correlazione delle variabili con l'OS. All'analisi univariata sono risultate significativamente correlate con la sopravvivenza globale lo stadio FIGO (HR 3.83, 95%CI 1.85-7.93) (p value <0.001) e la presenza di linfonodi positivi alla diagnosi (HR 2.61, 95%CI 1.08-6.33) (p value 0.034). All'analisi multivariata solo lo stadio FIGO si è confermato significativamente correlato alla OS (HR 6.76, 95%CI 2.24-20.41) (p value 0.001).

Stratificando la OS in relazione allo stadio FIGO (I-II vs III-IV) si ottiene il seguente grafico:

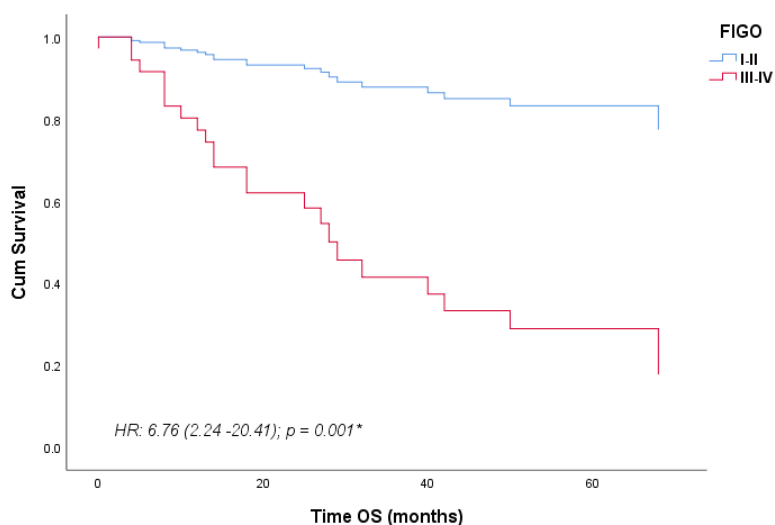


Figura 11 Relazione tra OS e stadio FIGO.

L'OS a 5 anni risulta essere l'85% negli stadi precocemente invasivi (FIGO I-II) mentre scende al 30% negli stadi avanzati (FIGO III-IV). L'HR è 6.7 (95%CI 2.24-20.41) e il risultato raggiunge la significatività statistica (p value 0.001).

I risultati delle analisi univariate e multivariate sono riassunti nella seguente tabella (Fig.6). L'asterisco contrassegna i risultati che hanno raggiunto la significatività statistica.

	LCR		MFS		PFS		OS	
	Univariate HR (95%CI)	Multivariate HR (95%CI)	Univariate HR (95%CI)	Multivariate HR (95%CI)	Univariate HR (95%CI)	Multivariate HR (95%CI)	Univariate HR (95%CI)	Multivariate HR (95%CI)
Figo (III-IV vs I-II)	2.17 (1.04 – 4.54); 0.040	1.59 (0.72 – 3.50); 0.25	2.28 (1.13 – 4.61); 0.022	4.37 (1.12 – 17.03); 0.034*	1.95 (1.09 – 3.50); 0.024	3.00 (1.04 – 8.65); 0.042*	3.83 (1.85 – 7.93); <0.001	6.76 (2.24 – 20.41); 0.001*
Linfonodi	2.43 (0.98 – 6.02); 0.06	1.44 (0.50 – 4.15); 0.50	2.56 (1.05 – 6.23); 0.038	2.28 (0.53 – 9.88); 0.27	2.48 (1.19 – 5.15); 0.015	3.70 (0.99 – 13.90); 0.05*	2.61 (1.08 – 6.33); 0.034	3.14 (0.81 – 12.20); 0.10
Hb < 10	0.04 (0.00 – 17.63); 0.30	-	0.94 (0.21 – 4.12); 0.93	0.57 (0.12 – 2.69) 0.48	0.59 (0.14 – 2.53); 0.48	0.39 (0.09 – 1.73); 0.21	1.38 (0.47 – 4.09); 0.56	0.83 (0.25 – 2.81); 0.77
Terapia sistemica CT	1.05 (0.25 – 4.43); 0.95	0.83 (0.18 – 3.77); 0.81	0.97 (0.23 – 4.07); 0.97	1.33 (0.20 – 9.04); 0.77	0.74 (0.27 – 2.08); 0.57	0.59 (0.14 – 2.50); 0.47	0.71 (0.22 – 2.35); 0.58	1.48 (0.28 – 7.91); 0.65
Dose boost T (conc/seq) Gy	1.00 (0.97 – 1.04); 0.84	1.00 (0.97 – 1.04); 0.84	1.00 (0.97 – 1.03); 0.90	1.03 (0.98 – 1.09); 0.27	1.00 (0.97 – 1.03); 0.96	1.02 (0.98 – 1.06); 0.39	0.99 (0.96 – 1.02); 0.63	0.99 (0.95 – 1.03); 0.56
Dose tot boost N (conc/seq) Gy	1.04 (1.01 – 1.06); 0.004	1.03 (1.00 – 1.06); 0.09	1.03 (1.00 – 1.05); 0.019	0.98 (0.94 – 1.03); 0.50	1.02 (1.00 – 1.04); 0.021	0.99 (0.96 – 1.03) 0.72	1.02 (1.00 – 1.04); 0.07	0.97 (0.94 – 1.01); 0.09
OTT oltre 7 settimane	1.49 (0.61 – 3.66); 0.38	1.61 (0.63 – 4.10); 0.32	6.48 (1.55 – 27.11); 0.011	6.87 (1.44 – 32.77); 0.016*	2.42 (1.08 – 5.41); 0.032	3.05 (1.06 – 8.79); 0.039*	0.86 (0.41 – 1.80); 0.68	1.09 (0.39 – 3.05); 0.87

Tabella 3 Analisi univariata e multivariata delle variabili associate a LCR, MFS, PFS, OS.

All'analisi univariata effettuata la BT guidata da RM non ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con LCR (p value=0.70), MFS (p value = 0.80), PFS (p value= 0.45), OS (p value= 0.96).

La BT basata su RM non è risultata correlata ad un minor tasso di tossicità acuta statisticamente significativo (p value= 0.40).

Nel gruppo di pazienti che hanno effettuato BT guidata da RM (34 pazienti) non sono state registrate tossicità G \geq 3 mentre nel gruppo BT guidata da TC sono state riscontrate: una paziente con neutropenia G4 che rappresentava anche l'unico episodio di neutropenia registrato all'ultimo follow up (100% dei casi di neutropenia); 3 pazienti con tossicità gastrointestinale G3 su 18 pazienti totali che han riferito disturbi di tal genere (il 16%); una paziente con sintomatologia urinaria di grado G3 su un totale di 15 pazienti che han riferito disturbi (il 6%). La differenza riscontrata in termini di tossicità G \geq 3 ematologica, gastrointestinale e urinaria è stata rispettivamente il 100%, il 16% ed il 6% a sfavore della pianificazione della brachiterapia su imaging TC.

Per la scarsa numerosità degli eventi non è stata calcolata la significatività statistica della differenza di incidenza di tossicità tardive tra RM-IGABT e TC-IGABT.

DISCUSSIONE

Questo lavoro ha accorpato le casistiche di due centri, l'AO S.Croce e Carle di Cuneo e l'IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino di Genova, raggiungendo una discreta numerosità campionaria di pazienti. Si tratta di una popolazione di pazienti che appartengono ad una fascia d'età in linea con i dati epidemiologici secondo cui il picco dell'incidenza del carcinoma della cervice sia tra i 40 e i 65 anni. [6]

Alla diagnosi la popolazione di pazienti presenta alcuni fattori che, secondo i dati di letteratura, impattano in modo negativo sulla prognosi[66]: il 51.6% di esse presenta all'esordio un coinvolgimento dei parametri evidente all'esame obiettivo ginecologico che correla con un basso tasso di sopravvivenza e minor controllo di malattia; il 41.8% ha uno stadio FIGO avanzato III-IV che correla con un rischio di morte da 5 volte a 10-20 volte superiore rispetto agli stadi precoci; nella maggioranza dei casi (il 65.6%) sono presenti linfonodi patologici che correlano con un aumentato tasso di recidive e una riduzione della sopravvivenza. [78]

L'istotipo di carcinoma della cervice maggiormente rappresentato è lo squamoso (94.3%), dato che rispecchia la prevalenza nella popolazione generale. [186] Nel 70.5% dei pazienti non è stato riscontrato un carcinoma HPV-relato. Questa percentuale però comprende sia le pazienti in cui il dato non era disponibile sia quelle in cui è riportata la negatività della proteina p16 che è un marker surrogato della presenza di un'infezione da HPV. È verosimile che la reale prevalenza di carcinomi non HPV-relati, che correlano con una prognosi peggiore [80] [187], sia inferiore.

Un'altra chiave interpretativa è che con le strategie di screening la maggior parte dei carcinomi HPV-relati siano individuati in fase precoce, quindi candidabili a solo trattamento chirurgico.

Altri fattori prognostici di rilievo non sono stati riscontrati in una quota significativa della popolazione o rivestono un'importanza relativa: il 12.9% ha valori di Hb bassi alla diagnosi; il 56.8% delle pazienti ha un carcinoma con grading elevato che però non è riconosciuto essere un fattore ad alto impatto prognostico. [31]

Presentando i due maggiori fattori prognostici negativi ossia uno stadio FIGO in molti casi avanzato e uno status linfonodale positivo alla diagnosi si tratta di pazienti ad alto rischio di avere una ridotta sopravvivenza che può pesare sul risultato del trattamento.

Per quanto riguarda il trattamento nel 92.6% dei casi le pazienti sono state sottoposte al trattamento gold standard per il tumore della cervice uterina localmente avanzato, cioè radiochemioterapia concomitante seguita da brachiterapia endocavitaria adattiva guidata dalle immagini. [65] Il numero di cicli di Cisplatino è risultato essere spesso non disponibile e molto variabile per via della natura retrospettiva della raccolta dati. Sembra tuttavia che la maggior parte delle pazienti per le quali il dato è disponibile abbiano eseguito un numero di cicli conforme a quanto raccomandato in letteratura (5-6 cicli). [31]

Undici pazienti sono state sottoposte a CT neoadiuvante con Carboplatino e Paclitaxel per 4 cicli, ad indicare che in questi pazienti era presente una malattia all'esordio probabilmente con caratteristiche prognosticamente negative (diametro >4 cm, linfonodi sospetti all'imaging o confermati all'istologico, G3, L1V1). [188] Questo potrebbe ancora una volta pesare sugli outcomes oncologici ma anche sull'insorgenza di tossicità acute.

Le dosi totali e i frazionamenti prescritti per il trattamento a fasci esterni e brachiterapico sono variabili in quanto influenzati dalle abitudini del centro e da

considerazioni cliniche specifiche; sono stati riportati suddivisi in base a quelli più utilizzati nel campione. Per quanto riguarda la dose totale erogata nel trattamento brachiterapico e la dose per frazione, in particolare, essa risponde alla necessità di raggiungere la dose biologicamente efficace per controllare la malattia tenendo, però, conto della dose totale già erogata durante la radioterapia esterna in EQD2 e rispettando i limiti di dose tollerati dagli organi sani (constraints di dose) per evitare di andare incontro a effetti avversi.

Il trattamento radioterapico a fasci esterni è stato erogato con tecniche altamente conformate (VMAT o IMRT elicoidale) che permettono di modellare la dose al volume target risparmiando il più possibile gli organi a rischio. Questo rispetta gli indicatori di qualità per la radioterapia pubblicati da ESGO/ESTRO nel 2023 che raccomandano di trattare le pazienti con carcinoma della cervice uterina con tecniche ad intensità modulata per ridurre la tossicità correlata all'irradiazione della zona pelvica e paraaortica. [107]

Nel campione sono state usate due diverse strategie per il sovradosaggio tramite radioterapia a fasci esterni di parametri e/o linfonodi patologici: metà delle pazienti (52.5%) ha eseguito un boost simultaneo integrato (SIB) alle 25-28 sedute sulla pelvi, strategia più frequentemente utilizzata presso il Policlinico S. Martino; il 41% ha fatto boost sequenziale su parametri, vagina e/o linfonodi e questo è avvenuto soprattutto tra le pazienti trattate presso l'AO S.Croce. In letteratura le due strategie hanno dimostrato di consentire, dal punto di vista dosimetrico, una copertura del volume target paragonabile seppur il SIB sembra associarsi a una minor presenza di punti caldi ma quello che cambia è l'OTT: nel caso del SIB questo comporta un accorciamento del tempo totale di trattamento, parametro che si è dimostrato in diversi studi correlare con un miglior controllo pelvico e miglior sopravvivenza. [114] [116]

Questo si riflette nell'OTT medio calcolato nelle popolazioni trattate nei due centri (58 giorni presso l'AO S.Croce e 52 giorni presso il Policlinico S. Martino). La media complessiva è stata di 55 giorni. Sulla base delle raccomandazioni contenute nelle linee guida ESGO/ESTRO/ESP recentemente aggiornate nel 2023 [65] la durata complessiva del trattamento calcolata dall'inizio della EBRT all'ultima seduta di BT non dovrebbe superare le 7 settimane e questo parametro rientra anche tra gli indicatori di qualità per la radioterapia del tumore della cervice. [107] Andando a confrontare l'OTT medio con il cut off riportato in quest'ultimo documento (≤ 50 giorni) si nota che nel nostro campione c'è stato complessivamente un tempo totale di trattamento allungato. Per contestualizzare meglio il dato si è calcolato quante pazienti hanno ricevuto un trattamento con OTT che rientrasse nelle 7 settimane (il 26.2%) e quante invece avessero ricevuto

un trattamento che le superava (il 73.8%). Le cause possono essere attribuite verosimilmente a due fattori: le scelte relative alla tempistica di erogazione dei boost nella radioterapia transcutanea (che comunque come si è visto possono spiegare un allungamento dell'OTT in una metà dei pazienti) e il numero di interruzioni che sono risultate essere piuttosto frequenti (l'86.9% del campione). La maggior parte di esse, tuttavia, non è risultata associata allo sviluppo di effetti avversi a seguito della radiochemioterapia (63.2%) riportati da una minor percentuale di pazienti (22.6%). Tuttavia, la natura del nostro lavoro retrospettivo ha fatto sì che a volte non fosse possibile risalire alle cause delle interruzioni.

Nella popolazione 34 pazienti (27.9%) hanno avuto piano di cura brachiterapico basato sulla RM, 88 pazienti (72.1%) hanno effettuato pianificazione su TC. Poiché la TC ha un contrasto limitato dei tessuti molli, che porta a una sovrastima delle dimensioni del tumore e ad una limitata visualizzazione dell'infiltrazione parametricale o vaginale [160], tra gli indicatori di qualità ESGO/ESTRO c'è il fatto che è raccomandata almeno per la prima seduta di brachiterapia una pianificazione su RM. [107] La brachiterapia adattiva guidata da RM permette di contornare sfruttando una migliore definizione dei tessuti e quindi di ridurre le dimensioni dei volumi target irradiato riducendo di conseguenza anche l'irradiazione degli OAR circostanti. Essa si associa ad un miglior controllo locale e pelvico e ad un beneficio in termini di sopravvivenza globale di circa il 10% rispetto alle coorti storiche dove la pianificazione era basata su tecnica 2D. [161] Tuttavia questo si scontra con il fatto che nella pratica clinica la RM sia spesso un esame più difficilmente accessibile rispetto alla TC che spesso viene usata in sostituzione di essa nella pianificazione. Nel caso della nostra popolazione le pazienti trattate con brachiterapia pianificata su RM sono state trattate presso il Policlinico S. Martino che disponeva di una RM utilizzata per la simulazione del trattamento brachiterapico fino al 2017.

Le schedule di frazionamento più utilizzate nel trattamento brachiterapico sono state 24-25-26 Gy/4 frazioni e 28 Gy/4 frazioni. Nel campione in esame 14 pazienti (11.5%) non hanno completato il trattamento previsto di 4 frazioni ed hanno raggiunto una dose totale inferiore a quelle sopracitate. Questo dato può aver influito sull'ottenimento del controllo locale di malattia.

La dose complessiva erogata in EQD2 al CTV ad alto rischio è stata in media 82 Gy. Secondo le raccomandazioni fornite dalle linee guida ASTRO per la radioterapia del carcinoma della cervice [171] per raggiungere un adeguato controllo della malattia la dose erogata al 90% del volume HR CTV (D90) dovrebbe essere ≥ 80 Gy pertanto la nostra casistica risulta in linea con quanto raccomandato in letteratura, anche considerato che nella media sono state calcolate anche le 14

pazienti che non hanno effettuato il trattamento brachiterapico originariamente programmato.

Le tossicità acute più frequenti (anche G3) sono state tossicità prevalentemente ematologiche; questo è verosimilmente dovuto alla tossicità causata sia dalla chemioterapia sia dall'irradiazione a fasci esterni del midollo emopoietico, pur avendo utilizzato tecniche, come si è visto in precedenza, ad alta conformazione del fascio. Al secondo posto per frequenza ci sono state tossicità genitourinarie e gastrointestinali dovute all'infiammazione locale causata dal trattamento radiante.

Durante il follow up il 25.4% delle pazienti è andata incontro ad una recidiva locoregionale, soprattutto a carico della cervice e/o vagina e sui linfonodi, prevalentemente in sede pelvica. Questo risulta coerente con l'aumentato rischio di recidiva linfonodale riscontrato in letteratura nelle pazienti con status linfonodale positivo alla diagnosi.

Il 25.4% della popolazione ha avuto la comparsa di metastasi a distanza: le sedi più interessate sono state polmone, mediastino e osso.

Al termine del periodo di follow up risulta vivo il 72.1% delle pazienti, mentre il 26.2% decedute. La causa di decesso più frequentemente riscontrata (93.8%) è secondaria a progressione di malattia o sviluppo di complicanze. I tassi di sopravvivenza riportati in letteratura a 5 anni dopo radiochemioterapia, che si attestano intorno al 70%, sono coerenti con questo dato. [189]

Nei 2/3 delle pazienti (64.8%) al termine del follow up si è avuta una risposta completa di malattia (NED), mentre l'1/3 restante (33.6%) ha avuto una scarsa risposta o, più frequentemente, è andato in progressione. Questo rispecchia i dati di letteratura nei quali è riportato che il 35% delle pazienti dopo radiochemioterapia vanno incontro a progressione e la prognosi risulta infausta. [190]

L'incidenza di tossicità tardive registrate è stata complessivamente bassa, anche in virtù della natura retrospettiva dello studio. Le più frequenti sono state, a differenza di quelle acute, di tipo genitourinario o gastrointestinale. Nel gruppo di pazienti trattate presso l'AO S. Croce è stato raccolto anche il dato relativo all'incidenza di stenosi vaginale, presente nel 19.7% delle pazienti, possibile complicanza tardiva per la quale recentemente è stata trovata in letteratura una correlazione con specifici parametri dosimetrici (dose al punto retto-vaginale ≤ 65 Gy in EQD2). [181]

Aver eseguito una brachiterapia pianificata su RM non sembra dai nostri dati correlare significativamente con LCR, PFS, MFS e OS. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che nella popolazione in esame non ci sono state pazienti sottoposte a brachiterapia interstiziale che contribuisce a migliorare il tasso di controllo locale e la sopravvivenza incrementando la dose erogata ai parametri coinvolti dalla malattia.[191] [184] Questo diventa particolarmente importante in una popolazione come quella in esame dove la percentuale di pazienti con interessamento dei parametri risulta importante (49.2%) in quanto la brachiterapia interstiziale aggiunta alla brachiterapia intracavitaria permette una distribuzione di dose migliore in pazienti con tumori di grandi dimensioni o con un residuo tumorale a livello parametrico al momento della brachiterapia senza un significativo incremento della dose agli organi a rischio. [192] [193]

In letteratura esistono poche pubblicazioni che prendono in esame i vantaggi in termini di outcome clinici della IGABT basata su RM rispetto a quella basata su TC. Lo studio di Potter et al. del 2007 [194] ha preso in considerazione pazienti trattate con RM-IGABT riportando un tasso di controllo locale (LC) a 3 anni dell'85% per l'intera coorte ma nelle pazienti con tumori voluminosi >5cm non c'è stato un miglioramento del controllo locale. Il LC a 3 anni in queste pazienti è successivamente passato dal 64% all'82% grazie all'introduzione della brachiterapia interstiziale. Questo si è tradotto in un vantaggio assoluto del LC a 3 anni del 20% con l'utilizzo della RM-IGABT e della brachiterapia interstiziale, quando appropriato, rispetto all'esperienza del centro nei precedenti anni. [195] Nella nostra casistica, dove nessuna paziente è stata sottoposta a brachiterapia interstiziale, il LCR calcolato a 5 anni nelle pazienti con tumori estesi in stadio FIGO II-III-IV è stato rispettivamente l'85%, il 59.7% e il 72.7%. Quindi nelle pazienti con interessamento parametrico (FIGO IIB) il LCR raggiunge un valore paragonabile al miglior risultato ottenuto in letteratura con RM-IGABT e brachiterapia interstiziale mentre esso risulta ridotto nelle pazienti con tumori più avanzati come riscontrato da Potter prima dell'introduzione della brachiterapia interstiziale.

Nel 2023 Laan et al. [196] hanno pubblicato un confronto tra CT-IGABT intracavitaria, RM-IGABT intracavitaria e RM-IGABT intracavitaria/interstiziale. Il LC e la DFS erano significativamente peggiori nel gruppo trattato con CT-IGABT rispetto a quello trattato con RM-IGABT intracavitaria/interstiziale ($p = 0,040$ e $p = 0,004$, rispettivamente). Il LC a 3 anni per i pazienti con stadio FIGO I/II è stato dell'86%, 97% e 95% nei gruppi TC-IGABT, RM-IGABT e RM-IGABT intracavitaria/interstiziale. Per lo stadio FIGO III/IV, il LC a 3 anni è stato rispettivamente del 79%, 88% e 86%. La sopravvivenza globale (OS) è stata

significativamente migliore nel gruppo trattato con RM-IGABT intracavitaria/interstiziale rispetto al gruppo CT-IGABT ($p = 0,003$) e RM-IGABT ($p < 0,001$). Sebbene nella nostra analisi non sia stato fatto un confronto diretto tra la TC-IGABT e la RM-IGABT dall'analisi univariata è risultato che quest'ultima non risulta correlare con un significativo miglioramento del tasso di controllo locale o della sopravvivenza. Questo potrebbe essere in parte attribuito al fatto che le pazienti hanno fatto solo brachiterapia intracavitaria e alla scarsa numerosità delle pazienti sottoposte a RM-IGABT (il 27.9%) che non ha permesso di raggiungere una significatività statistica. Questo potrebbe essere spunto per futuri studi. Nelle pazienti che hanno eseguito TC-IGABT il LC a 5 anni per gli stadi FIGO I/II e FIGO III/IV (85% e 72.7% rispettivamente) è risultato simile ai dati riportati nello studio di Laan.

In un'altra serie retrospettiva del 2017, Kamran et al. [197] hanno studiato pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato trattate con brachiterapia interstiziale guidata da TC o da RM ed hanno riportato che i tassi di controllo locale (LC) a 2 anni per i trattamenti basati su RM e CT sono stati rispettivamente del 96% e dell'87% (log-rank $p = 0,65$). La sopravvivenza globale (OS) a 2 anni era significativamente migliore nella coorte con RM rispetto a quella con CT (84% vs. 56%, $p = 0,036$). Nel nostro studio il LCR risulta un dato eterogeneo in base allo stadio FIGO, nello stadio maggiormente rappresentato nella popolazione (IIB 49.2 %) raggiunge l'85% e quindi risulta sovrapponibile al dato riportato da Kamran et al.

Non è stata evidenziata in coloro che sono state sottoposte a BT guidata da RM una minore incidenza di tossicità acute mentre essa sembra dare un vantaggio lieve ma non statisticamente significativo (riduzione del 16% della tossicità gastrointestinale e del 6% di quella urinaria) nell'incidenza di tossicità severe $G \geq 3$ tardive rispetto al trattamento brachiterapico basato su TC. Questo potrebbe essere spiegato da un lato dalla natura retrospettiva della raccolta dati che è soggetta inevitabilmente a dei limiti procedurali, dall'altro dalla ridotta incidenza di tossicità tardive riportate, infine i dati potrebbero essere influenzati dal numero piuttosto ridotto di pazienti che hanno effettuato brachiterapia basata su RM o dall'assenza di una raccolta strutturata dei dati sulla tossicità al follow-up.

In letteratura Kamran et al [197] nel loro studio retrospettivo hanno riportato di non aver riscontrato alcuna differenza significativa nelle tossicità rettale e urinaria tra CT- e RM-IGABT al follow up medio rispettivamente di 18.4 mesi e 19.7 mesi, rispettivamente. Potter et al. [194] hanno riportato un'incidenza bassa di tossicità tardive G3-G4 a 3 anni nelle pazienti sottoposte a brachiterapia

guidata da RM: 4% per quanto riguarda le tossicità gastrointestinali, 4% per le tossicità urologiche e 5% per le tossicità vaginali.

Per quanto riguarda gli endpoints valutati nella popolazione nessuna variabile analizzata risulta correlare in modo statisticamente significativo con il tasso di controllo locale di malattia.

La PFS dai 50 mesi correla con lo stadio FIGO in modo statisticamente significativo all'analisi multivariata. In particolare, per stadi precoci FIGO I-II essa risulta essere del 78% rispetto al 50% degli stadi avanzati FIGO III-IV. Dall'analisi statistica risulta che avere uno stadio FIGO avanzato aumenta il rischio di andare incontro a progressione di malattia di 3 volte rispetto ad avere una malattia precocemente invasiva (FIGO I-II).

La PFS a 5 anni correla con lo status linfonodale alla diagnosi in quanto risulta essere 87% nelle pazienti con linfonodi negativi ma scende a 60% se vi è il riscontro di linfonodi patologici. Lo status linfonodale positivo aumenta di circa 3.7 volte il rischio di andare incontro a progressione di malattia.

La PFS a 5 anni correla con la durata dell'OTT: se esso è inferiore o uguale a 7 settimane è pari all'85% mentre scende a 55% nel caso in cui questo superi le 7 settimane. Quindi l'OTT superiore alle 7 settimane comporta un aumento del rischio di progressione di malattia di 3 volte.

La MFS a 30 mesi correla significativamente con lo stadio: negli stadi precoci FIGO I-II è il 92% rispetto agli stadi avanzati FIGO III-IV dove si abbassa al 62%. Avere uno stadio FIGO alto fa aumentare di 4.4 volte il rischio di comparsa di metastasi.

La MFS a 30 mesi correla inoltre con l'OTT. Se esso è entro le 7 settimane è il 95% mentre se esso è superiore è il 67%. Un trattamento il cui OTT supera le 7 settimane pone un rischio di comparsa di metastasi di 6.9 volte.

Infine dalle nostre analisi si conferma il dato di letteratura per cui l'OS a 5 anni correla con lo stadio FIGO: negli stadi FIGO I-II è pari all'85% mentre negli stadi FIGO III-IV è pari a 30%. Quindi le pazienti con un FIGO I-II hanno una sopravvivenza 6.7 volte superiore rispetto alle pazienti con FIGO III-IV.

CONCLUSIONI

Nella popolazione in esame sottoposta al trattamento standard per il carcinoma della cervice uterina localmente avanzato i principali risultati di sopravvivenza e controllo di malattia sono in linea con quanto riportato in letteratura.

Dalle nostre analisi lo stadio FIGO, dato prognostico riconosciuto come impattante sulla sopravvivenza, è risultato significativamente correlato la PFS, MFS e OS.

L'OTT si conferma, coerentemente con i risultati di numerosi studi retrospettivi, correlare con il controllo pelvico di malattia, quindi con la PFS, e con la sopravvivenza valutata come MFS.

Lo status linfonodale alla diagnosi risulta correlare con il tasso di recidiva espresso nella nostra popolazione come PFS.

La brachiterapia basata su RM è riconosciuta in letteratura come il gold standard nel trattamento di questa tipologia di pazienti; tuttavia, essa nella nostra popolazione non è risultata correlata a nessuno degli endpoints oncologici esaminati. È verosimile che questo sia dovuta al fatto che nella popolazione non sia stata eseguita brachiterapia interstiziale che, soprattutto in una popolazione dove il 49.2% delle pazienti risulta avere alle indagini di stadiazione un coinvolgimento dei parametri, potrebbe significativamente migliorare gli outcome. Un confronto diretto tra gli endpoints oncologici ottenuti tramite la RM-IGABT e la TC-IGABT potrebbe essere spunto per nuovi studi.

La RM-IGABT non si è dimostrata correlare significativamente con una riduzione delle tossicità acute.

Le tossicità evidenziate in acuto sono principalmente esiti dell'effetto del trattamento radiochemioterapico sul midollo emopoietico, nonostante l'impiego di tecniche altamente conformate che risparmiano maggiormente tale organo rispetto alle tecniche convenzionali. La natura retrospettiva della raccolta dati ha comportato un riscontro di bassa incidenza di tossicità tardive severe; pertanto, il confronto fra la tossicità tardiva attesa con la RM-IGABT rispetto a quella della TC-IGABT necessita di futura indagine.

BIBLIOGRAFIA

- [1] «2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf».
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, e A. Jemal, «Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries», *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, fasc. 6, pp. 394–424, nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] H. Sung *et al.*, «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries», *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, fasc. 3, pp. 209–249, mag. 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, e A. Jemal, «Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012», *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, fasc. 2, pp. 87–108, mar. 2015, doi: 10.3322/caac.21262.
- [5] B. J. Willoughby, K. Faulkner, E. C. Stamp, e C. J. Whitaker, «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*, vol. 28, fasc. 4, pp. 355–360, dic. 2006, doi: 10.1093/pubmed/fdl062.
- [6] «2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf». Consultato: 28 maggio 2023. [Online]. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
- [7] N. Bhatla, D. Aoki, D. N. Sharma, e R. Sankaranarayanan, «Cancer of the cervix uteri: 2021 update», *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 155, fasc. Suppl 1, pp. 28–44, ott. 2021, doi: 10.1002/ijgo.13865.
- [8] C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin, e N. Colombo, «Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up», *Ann. Oncol.*, vol. 28, pp. iv72–iv83, lug. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx220.
- [9] A. P. Vizcaino, V. Moreno, F. X. Bosch, N. Muñoz, X. M. Barros-Dios, e D. M. Parkin, «International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas», *Int. J. Cancer*, vol. 75, fasc. 4, pp. 536–545, feb. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980209)75:4<536::AID-IJC8>3.0.CO;2-U.
- [10] H. Mitchell, G. Medley, I. Gordon, e G. Giles, «Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit», *Br. J. Cancer*, vol. 71, fasc. 4, pp. 894–897, apr. 1995, doi: 10.1038/bjc.1995.172.
- [11] M. Zappa, C. B. Visioli, S. Ciatto, A. Iossa, E. Paci, e P. Sasiene, «Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case–control study in Florence», *Br. J. Cancer*, vol. 90, fasc. 9, pp. 1784–1786, mag. 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6601754.
- [12] O. Adegoke, S. Kulasingam, e B. Virnig, «Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis», *J. Womens Health*, vol. 21, fasc. 10, pp. 1031–1037, ott. 2012, doi: 10.1089/jwh.2011.3385.
- [13] «Cancer of the Cervix Uteri - Cancer Stat Facts», SEER. Consultato: 4 giugno 2023. [Online]. Disponibile su: <https://seer-cancer.gov.bvsp.idm.oclc.org/statfacts/html/cervix.html>

- [14] G. C. Alfsen, S. Thoresen, G. B. Kristensen, E. Skovlund, e V. M. Abeler, «Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: A population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990», *Cancer*, vol. 89, fasc. 6, pp. 1291–1299, set. 2000, doi: 10.1002/1097-0142(20000915)89:6<1291::AID-CNCR14>3.0.CO;2-O.
- [15] S. S. Wang, M. E. Sherman, A. Hildesheim, J. V. Lacey, e S. Devesa, «Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000», *Cancer*, vol. 100, fasc. 5, pp. 1035–1044, mar. 2004, doi: 10.1002/cncr.20064.
- [16] F. Bray *et al.*, «Incidence Trends of Adenocarcinoma of the Cervix in 13 European Countries», *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 14, fasc. 9, pp. 2191–2199, set. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0231.
- [17] A. Castanon, R. Landy, e P. D. Sasieni, «Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix?: Cervical screening leads to early diagnosis and down-staging of adenocarcinoma», *Int. J. Cancer*, vol. 139, fasc. 5, pp. 1040–1045, set. 2016, doi: 10.1002/ijc.30152.
- [18] H. Mitchell, J. Hocking, e M. Saville, «Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening», *Cancer*, vol. 99, fasc. 6, pp. 336–341, ott. 2003, doi: 10.1002/cncr.11835.
- [19] «Cervical screening in Australia 1999-2000, Table of contents», Australian Institute of Health and Welfare. Consultato: 3 giugno 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-1999-2000/contents/table-of-contents>
- [20] «HPV and Cancer - NCI». Consultato: 11 giugno 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
- [21] J. M. M. Walboomers *et al.*, «Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide», *J. Pathol.*, vol. 189, fasc. 1, pp. 12–19, set. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [22] F. X. Bosch *et al.*, «Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective», *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, fasc. 11, pp. 796–802, giu. 1995, doi: 10.1093/jnci/87.11.796.
- [23] N. Li, S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. F. Snijders, e G. M. Clifford, «Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication», *Int. J. Cancer*, vol. 128, fasc. 4, pp. 927–935, feb. 2011, doi: 10.1002/ijc.25396.
- [24] «2007 Smith - Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade.pdf».
- [25] S. Stolnicu, K. J. Park, T. Kiyokawa, E. Oliva, W. G. McCluggage, e R. A. Soslow, «Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma: Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists», *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 40, fasc.

- Supplement 1, pp. S75–S91, mar. 2021, doi:
10.1097/PGP.0000000000000751.
- [26] E. C. Pirog *et al.*, «HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases», *Mod. Pathol.*, vol. 27, fasc. 12, pp. 1559–1567, dic. 2014, doi:
10.1038/modpathol.2014.55.
- [27] E. R. Unger e E. Barr, «Human Papillomavirus and Cervical Cancer1», *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, fasc. 11, pp. 2031–2032, nov. 2004, doi:
10.3201/eid1011.040623_09.
- [28] G. Y. F. Ho, R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang, e R. D. Burk, «Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women», *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, fasc. 7, pp. 423–428, feb. 1998, doi:
10.1056/NEJM199802123380703.
- [29] M. Plummer, M. Schiffman, P. E. Castle, D. Maucort-Boulch, C. M. Wheeler, e ALTS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study) Group, «A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion», *J. Infect. Dis.*, vol. 195, fasc. 11, pp. 1582–1589, giu. 2007, doi:
10.1086/516784.
- [30] A. Ferrero, G. Valabrega, e P. Zola, «LA GESTIONE DELLE NEOPLASIE DELLA CERVICE UTERINA», 2019.
- [31] «2022-AIOM_Ca-Cervice-Endometrio.pdf».
- [32] M. della Salute, «Adolescenti 11-18 anni». Consultato: 18 giugno 2023. [Online]. Disponibile su:
<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4806&area=vaccinazioni&menu=fasce>
- [33] K. Gavinski e D. DiNardo, «Cervical Cancer Screening», *Med. Clin. North Am.*, vol. 107, fasc. 2, pp. 259–269, mar. 2023, doi:
10.1016/j.mcna.2022.10.006.
- [34] «Corso: 346ME - TECNICHE DI SCREENING DEI TUMORI AL COLLO DELL'UTERO 2019». Consultato: 18 giugno 2023. [Online]. Disponibile su: <https://moodle2.units.it/course/view.php?id=4388>
- [35] «Screening per il tumore della cervice uterina». Consultato: 18 giugno 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/guida-agli-screening/collo-utero>
- [36] D. Teoh, F. Musa, R. Salani, W. Huh, e E. Jimenez, «Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations», *Obstet. Gynecol.*, vol. 135, fasc. 4, pp. 869–878, apr. 2020, doi: 10.1097/AOG.0000000000003761.
- [37] S. C. Plaxe e S. L. Saltzstein, «Estimation of the Duration of the Preclinical Phase of Cervical Adenocarcinoma Suggests That There Is Ample Opportunity for Screening», *Gynecol. Oncol.*, vol. 75, fasc. 1, pp. 55–61, ott. 1999, doi: 10.1006/gyno.1999.5524.
- [38] «Il Nuovo Programma di Screening con il Test HPV sostituisce il Pap-test». Consultato: 18 giugno 2023. [Online]. Disponibile su:

<https://www.gisci.it/il-nuovo-programma-di-screening-con-il-test-hpv-sostituisce-il-pap-test?jjj=1687083340894>

- [39] «NCCN Guidelines Version 1.2023 Cervical Cancer.pdf».
- [40] T. Inoue e M. Okumura, «Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation», *Cancer*, vol. 54, fasc. 8, pp. 1714–1719, ott. 1984, doi: 10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1714::AID-CNCR2820540838>3.0.CO;2-S.
- [41] «The Spread and Staging of Cervical Cancer | GLOWM». Consultato: 15 luglio 2023. [Online]. Disponibile su: <http://www.glowm.com/section-view/heading/The Spread and Staging of Cervical Cancer/item/231>
- [42] P. Benedetti-Panici e G. D'Andrea, «Lymphatic Spread of Cervical Cancer: An Anatomical and Pathological Study Based on 225 Radical Hysterectomies with Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy».
- [43] H. J. Buchsbaum, «Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 133, fasc. 7, pp. 814–824, apr. 1979, doi: 10.1016/0002-9378(79)90118-2.
- [44] B. Paño *et al.*, «Pathways of Lymphatic Spread in Gynecologic Malignancies», *RadioGraphics*, vol. 35, fasc. 3, pp. 916–945, mag. 2015, doi: 10.1148/rg.2015140086.
- [45] E. P. Olthof *et al.*, «The role of lymph nodes in cervical cancer: incidence and identification of lymph node metastases—a literature review», *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 26, fasc. 9, pp. 1600–1610, set. 2021, doi: 10.1007/s10147-021-01980-2.
- [46] J. Cai *et al.*, «Topographic distribution of lymph node metastasis in patients with stage IB1 cervical cancer: an analysis of 8314 lymph nodes», *Radiat. Oncol. Lond. Engl.*, vol. 16, fasc. 1, p. 54, mar. 2021, doi: 10.1186/s13014-021-01781-x.
- [47] H. P. Fontanilla *et al.*, «Anatomic distribution of [18 F] fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes in patients with cervical cancer», *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 3, fasc. 1, pp. 45–53, gen. 2013, doi: 10.1016/j.prro.2012.02.003.
- [48] V. Takiar *et al.*, «Anatomic Distribution of Fluorodeoxyglucose-Avid Para-aortic Lymph Nodes in Patients With Cervical Cancer», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 85, fasc. 4, pp. 1045–1050, mar. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.032.
- [49] M. Miccò, M. Lupinelli, M. Mangialardi, B. Gui, e R. Manfredi, «Patterns of Recurrent Disease in Cervical Cancer», *J. Pers. Med.*, vol. 12, fasc. 5, p. 755, mag. 2022, doi: 10.3390/jpm12050755.
- [50] V. Carlson, L. Delclos, e G. H. Fletcher, «Distant Metastases in Squamous-Cell Carcinoma of the Uterine Cervix», *Radiology*, vol. 88, fasc. 5, pp. 961–966, mag. 1967, doi: 10.1148/88.5.961.
- [51] M. Raggio e A. L. Kaplan, «Carcinoma of the cervix metastatic to the liver presenting with obstructive jaundice», *Gynecol. Oncol.*, vol. 13, fasc. 2, pp. 269–270, apr. 1982, doi: 10.1016/0090-8258(82)90039-7.

- [52] F. W. Abdul-Karim *et al.*, «Bone metastasis from gynecologic carcinomas: A clinicopathologic study», *Gynecol. Oncol.*, vol. 39, fasc. 2, pp. 108–114, nov. 1990, doi: 10.1016/0090-8258(90)90414-G.
- [53] G. Cormio *et al.*, «Brain metastases from cervical carcinoma», *Tumori*, vol. 82, fasc. 4, pp. 394–396, 1996, doi: 10.1177/030089169608200420.
- [54] A. S. Fulcher, S. G. O’Sullivan, E. M. Segreti, e B. D. Kavanagh, «Recurrent Cervical Carcinoma: Typical and Atypical Manifestations», *RadioGraphics*, vol. 19, fasc. suppl_1, pp. S103–S116, ott. 1999, doi: 10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc19s103.
- [55] U. Agarwal, P. Dahiya, A. Chauhan, K. Sangwan, e P. Purwar, «Scalp Metastasis in Carcinoma of the Uterine Cervix—A Rare Entity», *Gynecol. Oncol.*, vol. 87, fasc. 3, pp. 310–312, dic. 2002, doi: 10.1006/gyno.2002.6829.
- [56] S. Babar, A. Rockall, A. Goode, J. Shepherd, e R. Reznick, «Magnetic resonance imaging appearances of recurrent cervical carcinoma», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 17, fasc. 3, pp. 637–645, mag. 2007, doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00849.x.
- [57] G. diSibio e S. W. French, «Metastatic Patterns of Cancers: Results From a Large Autopsy Study», *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 132, fasc. 6, pp. 931–939, giu. 2008, doi: 10.5858/2008-132-931-MPOCRF.
- [58] D. Thanappapasr *et al.*, «Bone Metastasis in Cervical Cancer Patients Over a 10-Year Period», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 20, fasc. 3, pp. 373–378, apr. 2010, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181d4a0a1.
- [59] M. Ishikawa *et al.*, «[A case of stage IVb cervical carcinoma in which survival was prolonged by two different chemotherapies and CCRT]», *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 39, fasc. 3, pp. 451–455, mar. 2012.
- [60] H. Li, X. Wu, e X. Cheng, «Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer», *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 27, fasc. 4, p. e43, 2016, doi: 10.3802/jgo.2016.27.e43.
- [61] K. Kim, S. Y. Cho, B.-J. Kim, M.-H. Kim, S.-C. Choi, e S.-Y. Ryu, «The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer», *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 21, fasc. 3, p. 186, 2010, doi: 10.3802/jgo.2010.21.3.186.
- [62] N. Bhatla *et al.*, «Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri», *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 145, fasc. 1, pp. 129–135, apr. 2019, doi: 10.1002/ijgo.12749.
- [63] A. B. Olawaiye, T. P. Baker, M. K. Washington, e D. G. Mutch, «The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer», *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, fasc. 4, pp. 287–298, lug. 2021, doi: 10.3322/caac.21663.
- [64] D. Cibula *et al.*, «ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 33, fasc. 5, pp. 649–666, mag. 2023, doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
- [65] «Cibula et al. - 2023 - ESGOESTROESP Guidelines for the management of pa.pdf». Consultato: 14 agosto 2023. [Online]. Disponibile su: <https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/33/5/649.full.pdf>
- [66] M. A. Quinn *et al.*, «Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer», *Int. J.*

- Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 95 Suppl 1, pp. S43-103, nov. 2006, doi: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
- [67] E. Canaz *et al.*, «Preoperatively Assessable Clinical and Pathological Risk Factors for Parametrial Involvement in Surgically Treated FIGO Stage IB–IIA Cervical Cancer», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 27, fasc. 8, ott. 2017, doi: 10.1097/IGC.0000000000001060.
- [68] N. Bhatla, D. Aoki, D. N. Sharma, e R. Sankaranarayanan, «Cancer of the cervix uteri», *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 143 Suppl 2, pp. 22–36, ott. 2018, doi: 10.1002/ijgo.12611.
- [69] J. D. Wright *et al.*, «Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines», *Obstet. Gynecol.*, vol. 134, fasc. 1, pp. 49–57, lug. 2019, doi: 10.1097/AOG.00000000000003311.
- [70] C. K. Chung, W. A. Nahhas, J. A. Stryker, S. L. Curry, A. B. Abt, e R. Mortel, «Analysis of factors contributing to treatment failures in Stages IB and IIA carcinoma of the cervix», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 138, fasc. 5, pp. 550–556, nov. 1980, doi: 10.1016/0002-9378(80)90285-9.
- [71] M. Frumovitz *et al.*, «Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer», *Obstet. Gynecol.*, vol. 114, fasc. 1, pp. 93–99, lug. 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ab474d.
- [72] T. Kato *et al.*, «Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A)», *Gynecol. Oncol.*, vol. 137, fasc. 1, pp. 34–39, apr. 2015, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.548.
- [73] A. Covens *et al.*, «How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix?», *Gynecol. Oncol.*, vol. 84, fasc. 1, pp. 145–149, gen. 2002, doi: 10.1006/gy.2001.6493.
- [74] J. D. Wright *et al.*, «Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy», *Cancer*, vol. 110, fasc. 6, pp. 1281–1286, set. 2007, doi: 10.1002/cncr.22899.
- [75] «Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study - PubMed». Consultato: 19 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357798/>
- [76] G. Delgado, B. Bundy, R. Zaino, B. U. Sevin, W. T. Creasman, e F. Major, «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.*, vol. 38, fasc. 3, pp. 352–357, set. 1990, doi: 10.1016/0090-8258(90)90072-s.
- [77] «Derks et al. - 2018 - Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer.pdf». Consultato: 19 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://ijgc-bmj-com.bvsp.idm.oclc.org/content/ijgc/28/4/757.full.pdf>
- [78] Y. Liu, L.-J. Zhao, M.-Z. Li, M.-X. Li, J.-L. Wang, e L.-H. Wei, «The Number of Positive Pelvic Lymph Nodes and Multiple Groups of Pelvic Lymph Node Metastasis Influence Prognosis in Stage IA-IIIB Cervical Squamous Cell Carcinoma», *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 128, fasc. 15, pp. 2084–2089, ago. 2015, doi: 10.4103/0366-6999.161372.
- [79] D. Cibula *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*, vol. 28, fasc. 4, pp. 641–655, mag. 2018, doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.
- [80] G. Riou, M. Favre, D. Jeannel, J. Bourhis, V. Le Doussal, e G. Orth, «Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 335, fasc. 8699, pp. 1171–1174, mag. 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)92693-c.
- [81] G. D. Higgins, D. M. Uzelin, G. E. Phillips, M. Davy, D. Roder, e C. J. Burrell, «Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA», *The Lancet*, vol. 338, fasc. 8772, pp. 910–913, ott. 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)91773-N.
- [82] «2014 Rodriguez-Carunchio HPV-negative carcinoma of the uterine cervix a distinct type of cervical cancer with poor pro.pdf».
- [83] «Nicolás et al. - 2019 - HPV-negative tumors of the uterine cervix.pdf».
- [84] A. G. Waxman, D. Chelmow, T. M. Darragh, H. Lawson, e A.-B. Moscicki, «Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix», *Obstet. Gynecol.*, vol. 120, fasc. 6, pp. 1465–1471, dic. 2012.
- [85] A. Ørbo, T. Arnesen, M. Arnes, e B. Straume, «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.*, vol. 93, fasc. 2, pp. 479–483, mag. 2004, doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.010.
- [86] L. S. Massad *et al.*, «2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors», *Obstet. Gynecol.*, vol. 121, fasc. 4, pp. 829–846, apr. 2013, doi: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
- [87] «Lesioni preneoplastiche del collo dell’utero e loro trattamento», Istituto Clinico Catanese - Humanitas Catania. Consultato: 19 settembre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.humanitascatania.it/malattie/lesioni-preneoplastiche-del-collo-dell-utero-e-loro-trattamento/>
- [88] H. A. Katki *et al.*, «Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results», *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 17, fasc. 5 0 1, pp. S50–S55, apr. 2013, doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854282.
- [89] J. Melnikow, J. Nuovo, A. R. Willan, B. K. Chan, e L. P. Howell, «Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis», *Obstet. Gynecol.*, vol. 92, fasc. 4 Pt 2, pp. 727–735, ott. 1998, doi: 10.1016/s0029-7844(98)00245-2.
- [90] M. I. Hunter, B. J. Monk, e K. S. Tewari, «Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 199, fasc. 1, pp. 3–9, lug. 2008, doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.010.
- [91] M. E. Sherman, S. S. Wang, J. Carreon, e S. S. Devesa, «Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival», *Cancer*, vol. 103, fasc. 6, pp. 1258–1264, mar. 2005, doi: 10.1002/cncr.20877.

- [92] D. Querleu, D. Cibula, e N. R. Abu-Rustum, «2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy», *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 24, fasc. 11, pp. 3406–3412, ott. 2017, doi: 10.1245/s10434-017-6031-z.
- [93] «NCI Press Office. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer: Chemotherapy plus Radiation Improves Survival. Available at URL: <http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>.»
- [94] M. Morris, C. Levenback, e D. G. Mutch, «Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer», *N. Engl. J. Med.*, 1999.
- [95] P. G. Rose e M. A. Maiman, «Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer», *N. Engl. J. Med.*, 1999.
- [96] H. M. Keys e W. E. Chafe, «Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma», *N. Engl. J. Med.*, 1999.
- [97] C. W. Whitney *et al.*, «Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study», *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, fasc. 5, pp. 1339–1339, mag. 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
- [98] W. A. P. Iii *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».
- [99] Renzo Corvò; Filippo Grillo Ruggieri, Paolo Ricci, *La radioterapia oncologica: ruolo, indicazioni, evoluzione tecnologica.*, II. Omicron Editrice, 2011.
- [100] D. Cibula *et al.*, «Surgical treatment of “intermediate risk” lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy—a retrospective cohort study and review of the literature.», *Gynecol. Oncol.*, vol. 151, fasc. 3, pp. 438–443, dic. 2018, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.018.
- [101] «Rogers et al. - 2012 - Radiotherapy and chemoradiation after surgery for .pdf».
- [102] A. Sedlis, B. N. Bundy, M. Z. Rotman, S. S. Lentz, L. I. Muderspach, e R. J. Zaino, «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.*, vol. 73, fasc. 2, pp. 177–183, mag. 1999, doi: 10.1006/gyno.1999.5387.
- [103] L. Burgess *et al.*, «Evaluation of Surgical Approaches and Use of Adjuvant Radiotherapy with Respect to Oncologic Outcomes in the Management of Clinically Early-Stage Cervical Carcinoma», *Curr. Oncol.*, vol. 29, fasc. 12, pp. 9525–9534, dic. 2022, doi: 10.3390/curroncol29120748.
- [104] M. Rotman *et al.*, «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.*, vol. 65, fasc. 1, pp. 169–176, mag. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019.
- [105] Y. Zhou *et al.*, «Current Standards in the Management of Early and Locally Advanced Cervical Cancer: Update on the Benefit of Neoadjuvant/Adjuvant Strategies», *Cancers*, vol. 14, fasc. 10, p. 2449, mag. 2022, doi: 10.3390/cancers14102449.
- [106] M. Gultekin *et al.*, «Role of vaginal brachytherapy boost following adjuvant external beam radiotherapy in cervical cancer: Turkish Society for Radiation Oncology Gynecologic Group Study (TROD 04-002)», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 31, fasc. 2, pp. 185–193, feb. 2021, doi: 10.1136/ijgc-2020-001733.
- [107] C. Chargari *et al.*, «ESGO/ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer», *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 33, fasc. 6, pp. 862–875, giu. 2023, doi: 10.1136/ijgc-2022-004180.
- [108] «Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHYtherapy in locally advanced Cervical cancer EMBRACE II Protocol.pdf».
- [109] «EMBRACE II study protocol v.1.0.pdf».
- [110] G. Eminowicz *et al.*, «Improving target volume delineation in intact cervical carcinoma: Literature review and step by-step pictorial atlas to aid contouring», 2016.
- [111] J. A. Vargo *et al.*, «Extended Field Intensity Modulated Radiation Therapy With Concomitant Boost for Lymph Node–Positive Cervical Cancer: Analysis of Regional Control and Recurrence Patterns in the Positron Emission Tomography/Computed Tomography Era», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 90, fasc. 5, pp. 1091–1098, dic. 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.013.
- [112] C. N. Nomden *et al.*, «Nodal failure after chemo-radiation and MRI guided brachytherapy in cervical cancer: Patterns of failure in the EMBRACE study cohort», *Radiother. Oncol.*, vol. 134, pp. 185–190, mag. 2019, doi: 10.1016/j.radonc.2019.02.007.
- [113] Y. Yoshimoto *et al.*, «A retrospective study of small-pelvis radiotherapy plus image-guided brachytherapy in stage I–II non-bulky cervical squamous cell carcinoma», *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, vol. 63, fasc. 2, pp. 290–295, feb. 2022, doi: 10.1093/jrr/rnac001.
- [114] J. F. Fowler, «Biological Factors Influencing Optimum Fractionation in Radiation Therapy», *Acta Oncol.*, vol. 40, fasc. 6, pp. 712–717, gen. 2001, doi: 10.1080/02841860152619124.
- [115] S.-W. Chen, J.-A. Liang, S.-N. Yang, H.-L. Ko, e F.-J. Lin, «The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy», *Radiother. Oncol.*, vol. 67, fasc. 1, pp. 69–76, apr. 2003, doi: 10.1016/S0167-8140(02)00439-5.
- [116] S. Song *et al.*, «The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy», *Cancer*, vol. 119, fasc. 2, pp. 325–331, gen. 2013, doi: 10.1002/cncr.27652.
- [117] N. Shaverdian *et al.*, «Effects of Treatment Duration During Concomitant Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 86, fasc. 3, pp. 562–568, lug. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.037.

- [118] «The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 25, fasc. 3, pp. 391–397, feb. 1993, doi: 10.1016/0360-3016(93)90058-4.
- [119] T. Girinsky *et al.*, «Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 27, fasc. 5, pp. 1051–1056, dic. 1993, doi: 10.1016/0360-3016(93)90522-W.
- [120] A. Fyles, T. J. Keane, M. Barton, e J. Simm, «The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer», *Radiother. Oncol.*, vol. 25, fasc. 4, pp. 273–279, dic. 1992, doi: 10.1016/0167-8140(92)90247-R.
- [121] T. Sugawara *et al.*, «The effect of treatment time on pelvic recurrence in patients with stage III-IV uterine cervix cancer», *soc. Ther. Radiol. Oncol.* 5:117-123, 1993.
- [122] C. A. Perez, P. W. Grigsby, H. Castro-Vita, e M. A. Lockett, «Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 32, fasc. 5, pp. 1275–1288, lug. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(95)00220-S.
- [123] D. G. Petereit *et al.*, «The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 32, fasc. 5, pp. 1301–1307, lug. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00635-X.
- [124] H. D. Thames, S. M. Bentzen, I. Turesson, M. Overgaard, e W. Van den Bogaert, «Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data», *Radiother. Oncol.*, vol. 19, fasc. 3, pp. 219–235, nov. 1990, doi: 10.1016/0167-8140(90)90149-Q.
- [125] R. W. Tsang *et al.*, «Proliferation measurements with flow cytometry Tpot in cancer of the uterine cervix: Correlation between two laboratories and preliminary clinical results», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 32, fasc. 5, pp. 1319–1329, lug. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(95)00201-9.
- [126] H. R. Withers, J. M. G. Taylor, e B. Maciejewski, «The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy», *Acta Oncol.*, vol. 27, fasc. 2, pp. 131–146, gen. 1988, doi: 10.3109/02841868809090333.
- [127] C. H. Feng, Y. Hasan, M. Kopec, e H. A. Al-Hallaq, «Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer», *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 17, fasc. 5, pp. 76–89, set. 2016, doi: 10.1120/jacmp.v17i5.6123.
- [128] J. Chr. Lindegaard, M. Assenholt, A. Ramlov, L. U. Fokdal, M. Alber, e K. Tanderup, «Early clinical outcome of coverage probability based treatment planning for simultaneous integrated boost of nodes in locally advanced cervical cancer», *Acta Oncol.*, vol. 56, fasc. 11, pp. 1479–1486, nov. 2017, doi: 10.1080/0284186X.2017.1349335.
- [129] R. Pötter *et al.*, «MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study», *Lancet Oncol.*, vol. 22, fasc. 4, pp. 538–547, apr. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
- [130] «ICRU Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy – ICRU». Consultato: 22 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su:

<https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50/>

- [131] L. V. Laursen *et al.*, «Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 105, fasc. 2, pp. 220–225, nov. 2012, doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.012.
- [132] K. Kirchheiner *et al.*, «Late, Persistent, Substantial, Treatment-Related Symptoms After Radiation Therapy (LAPERS): A New Method for Longitudinal Analysis of Late Morbidity-Applied in the EMBRACE Study», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 106, fasc. 2, pp. 300–309, feb. 2020, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.027.
- [133] K. Tanderup *et al.*, «Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined With Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer», *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 30, fasc. 4, pp. 311–327, ott. 2020, doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008.
- [134] J. H. Maduro, E. Pras, P. H. B. Willemse, e E. G. E. De Vries, «Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer», *Cancer Treat. Rev.*, vol. 29, fasc. 6, pp. 471–488, dic. 2003, doi: 10.1016/S0305-7372(03)00117-8.
- [135] S. Putta e H. J. N. Andreyev, «Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy», *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.*, vol. 17, fasc. 6, pp. 469–477, set. 2005, doi: 10.1016/j.clon.2005.02.008.
- [136] R. Mazon *et al.*, «Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose-volume effect relationships for the rectum and bladder», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 116, fasc. 2, pp. 226–232, ago. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.027.
- [137] L. Fokdal *et al.*, «Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 127, fasc. 3, pp. 423–430, giu. 2018, doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.002.
- [138] N. B. K. Jensen *et al.*, «Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 127, fasc. 3, pp. 431–439, giu. 2018, doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.016.
- [139] B. W. Corn *et al.*, «Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis», *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 12, fasc. 3, pp. 510–515, mar. 1994, doi: 10.1200/JCO.1994.12.3.510.
- [140] C. L. Creutzberg *et al.*, «The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 51, fasc. 5, pp. 1246–1255, dic. 2001, doi: 10.1016/s0360-3016(01)01765-5.

- [141] A. Snijders-Keilholz, G. Griffioen, J. Davelaar, J. B. Trimpos, e J. W. Leer, «Vitamin B12 malabsorption after irradiation for gynaecological tumours», *Anticancer Res.*, vol. 13, fasc. 5C, pp. 1877–1881, 1993.
- [142] L. K. Mell, H. Tiryaki, K.-H. Ahn, A. J. Mundt, J. C. Roeske, e B. Aydogan, «Dosimetric Comparison of Bone Marrow-Sparing Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Conventional Techniques for Treatment of Cervical Cancer», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 71, fasc. 5, pp. 1504–1510, ago. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.046.
- [143] J. C. Roeske, A. Lujan, J. Rotmensch, S. E. Waggoner, D. Yamada, e A. J. Mundt, «Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 48, fasc. 5, pp. 1613–1621, dic. 2000, doi: 10.1016/s0360-3016(00)00771-9.
- [144] A. J. Mundt, J. C. Roeske, e A. E. Lujan, «Intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies», *Med. Dosim. Off. J. Am. Assoc. Med. Dosim.*, vol. 27, fasc. 2, pp. 131–136, 2002, doi: 10.1016/s0958-3947(02)00095-x.
- [145] A. J. Mundt *et al.*, «Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies», *Gynecol. Oncol.*, vol. 82, fasc. 3, pp. 456–463, set. 2001, doi: 10.1006/gyno.2001.6250.
- [146] A. J. Mundt *et al.*, «Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 52, fasc. 5, pp. 1330–1337, apr. 2002, doi: 10.1016/s0360-3016(01)02785-7.
- [147] A. J. Mundt, L. K. Mell, e J. C. Roeske, «Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 56, fasc. 5, pp. 1354–1360, ago. 2003, doi: 10.1016/S0360-3016(03)00325-0.
- [148] L. B. Marks, P. R. Carroll, T. C. Dugan, e M. S. Anscher, «The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 31, fasc. 5, pp. 1257–1280, mar. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00431-J.
- [149] L. Fokdal *et al.*, «Risk Factors for Ureteral Stricture After Radiochemotherapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy in Cervical Cancer: Results From the EMBRACE Studies», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 103, fasc. 4, pp. 887–894, mar. 2019, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.006.
- [150] K. Kirchheiner *et al.*, «Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 89, fasc. 1, pp. 88–95, mag. 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.032.
- [151] Gerbaulet A, Potter R, Haie-Meder C. Cervix cancer, *GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Brussels: ESTRO: Gerbaulet A, Potter R, Haie-Meder C, editors., 2002.
- [152] C. Haie-Meder *et al.*, «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.*, vol. 74, fasc. 3, pp. 235–245, mar. 2005, doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.015.
- [153] R. Pötter *et al.*, «The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies», *Clin. Transl. Radiat. Oncol.*, vol. 9, pp. 48–60, feb. 2018, doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
- [154] A. Schernberg *et al.*, «Tumor Shrinkage During Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer Patients: Prognostic Significance, and Impact for Image-Guided Adaptive Brachytherapy», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 102, fasc. 2, pp. 362–372, ott. 2018, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.014.
- [155] K. Tanderup *et al.*, «Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 120, fasc. 3, pp. 441–446, set. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.014.
- [156] C. Chargari *et al.*, «Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Patterns of relapse by brachytherapy planning parameters», *Brachytherapy*, vol. 15, fasc. 4, pp. 456–462, 2016, doi: 10.1016/j.brachy.2016.04.006.
- [157] R. Mazon *et al.*, «Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 114, fasc. 2, pp. 257–263, feb. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.045.
- [158] R. Pötter *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.*, vol. 78, fasc. 1, pp. 67–77, gen. 2006, doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014.
- [159] J. C. A. Dimopoulos *et al.*, «Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy», *Radiother. Oncol.*, vol. 103, fasc. 1, pp. 113–122, apr. 2012, doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.024.
- [160] «IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer - PubMed». Consultato: 27 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsp.idm.oclc.org/34019918/>
- [161] A. Sturdza *et al.*, «Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study», *Radiother. Oncol.*, vol. 120, fasc. 3, pp. 428–433, set. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- [162] R. Pötter *et al.*, «Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer»,

- Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 100, fasc. 1, pp. 116–123, lug. 2011, doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.012.
- [163] U. Mahantshetty *et al.*, «Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: An Experience From a Tertiary Cancer Center in a Low and Middle Income Countries Setting», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 99, fasc. 3, pp. 608–617, nov. 2017, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.010.
- [164] T. Phan *et al.*, «The changing landscape of brachytherapy for cervical cancer: a Canadian practice survey», *Curr. Oncol. Tor. Ont.*, vol. 22, fasc. 5, pp. 356–360, ott. 2015, doi: 10.3747/co.22.2562.
- [165] S. Grover *et al.*, «Image Guided Cervical Brachytherapy: 2014 Survey of the American Brachytherapy Society», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 94, fasc. 3, pp. 598–604, mar. 2016, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.024.
- [166] «International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) - PubMed». Consultato: 29 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsp.idm.oclc.org/21183288/>
- [167] A. N. Viswanathan, J. Dimopoulos, C. Kirisits, D. Berger, e R. Pötter, «Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 68, fasc. 2, pp. 491–498, giu. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.021.
- [168] N. Hegazy *et al.*, «High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination», *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 52, fasc. 7, pp. 1345–1352, ott. 2013, doi: 10.3109/0284186X.2013.813068.
- [169] G. Schwarz, «AN EVALUATION OF THE MANCHESTER SYSTEM OF TREATMENT OF CARCINOMA OF THE CERVIX», *Am. J. Roentgenol.*, vol. 105, fasc. 3, pp. 579–585, mar. 1969, doi: 10.2214/ajr.105.3.579.
- [170] «International Commission on Radiation Units and Measurements», *J. ICRU*, vol. 13, fasc. 1–2, p. NP.2-NP, apr. 2013, doi: 10.1093/jicru/ndw028.
- [171] J. Chino *et al.*, «Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline», *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 10, fasc. 4, pp. 220–234, lug. 2020, doi: 10.1016/j.prro.2020.04.002.
- [172] R. Y. Kim e P. Pareek, «Radiography-based treatment planning compared with computed tomography (CT)-based treatment planning for intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix: analysis of dose-volume histograms», *Brachytherapy*, vol. 2, fasc. 4, pp. 200–206, 2003, doi: 10.1016/j.brachy.2003.06.001.
- [173] D. Zwahlen *et al.*, «Magnetic resonance imaging-guided intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 74, fasc. 4, pp. 1157–1164, lug. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.010.
- [174] H. Kim, S. Beriwal, C. Houser, e M. S. Huq, «Dosimetric analysis of 3D image-guided HDR brachytherapy planning for the treatment of cervical cancer: is point A-based dose prescription still valid in image-guided

- brachytherapy?», *Med. Dosim. Off. J. Am. Assoc. Med. Dosim.*, vol. 36, fasc. 2, pp. 166–170, 2011, doi: 10.1016/j.meddos.2010.02.009.
- [175] R. Y. Kim, S. Shen, e J. Duan, «Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel», *Brachytherapy*, vol. 6, fasc. 3, pp. 187–194, 2007, doi: 10.1016/j.brachy.2006.11.005.
- [176] N. R. Datta, A. Srivastava, K. J. Maria Das, A. Gupta, e N. Rastogi, «Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intracavitary brachytherapy in cervical cancer», *Brachytherapy*, vol. 5, fasc. 4, pp. 223–229, 2006, doi: 10.1016/j.brachy.2006.09.001.
- [177] R. Yaparpalvi *et al.*, «Point vs. volumetric bladder and rectal doses in combined intracavitary-interstitial high-dose-rate brachytherapy: correlation and comparison with published Vienna applicator data», *Brachytherapy*, vol. 7, fasc. 4, pp. 336–342, 2008, doi: 10.1016/j.brachy.2008.05.005.
- [178] K. H. Shin *et al.*, «CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 64, fasc. 1, pp. 197–204, gen. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.015.
- [179] C. C. Ling *et al.*, «CT-assisted assessment of bladder and rectum dose in gynecological implants», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 13, fasc. 10, pp. 1577–1582, ott. 1987, doi: 10.1016/0360-3016(87)90327-0.
- [180] C. E. Pelloski, M. Palmer, G. M. Chronowski, A. Jhingran, J. Horton, e P. J. Eifel, «Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 62, fasc. 1, pp. 131–137, mag. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.059.
- [181] K. Kirchheiner *et al.*, «Dose–effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study», *Radiother. Oncol.*, vol. 118, fasc. 1, pp. 160–166, gen. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.025.
- [182] M. Serban *et al.*, «Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 106, fasc. 5, pp. 1052–1062, apr. 2020, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.019.
- [183] L. Fokdal *et al.*, «Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study», *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 120, fasc. 3, pp. 434–440, set. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
- [184] J. Itami *et al.*, «Combined Interstitial and Intracavitary High-Dose Rate Brachytherapy of Cervical Cancer», *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 809825, gen. 2022, doi: 10.3389/fonc.2021.809825.

- [185] S. Shrivastava *et al.*, «Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial», *JAMA Oncol.*, vol. 4, fasc. 4, pp. 506–513, apr. 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5179.
- [186] «Marth *et al.* - 2017 - Cervical cancer ESMO Clinical Practice Guidelines.pdf».
- [187] «Higgins *et al.* - 1991 - Increased age and mortality associated with cervic.pdf».
- [188] P. Mallmann e C. Mallmann, «Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy of Cervical Cancer», *Oncol. Res. Treat.*, vol. 39, fasc. 9, pp. 522–524, set. 2016, doi: 10.1159/000449023.
- [189] P. A. Cohen, A. Jhingran, A. Oaknin, e L. Denny, «Cervical cancer», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 393, fasc. 10167, pp. 169–182, gen. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
- [190] «Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials - PMC». Consultato: 27 ottobre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bvsp.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC2645100/>
- [191] L. C. Mendez, Y. Weiss, D. D'Souza, A. Ravi, L. Barbera, e E. Leung, «Three-dimensional-guided perineal-based interstitial brachytherapy in cervical cancer: A systematic review of technique, local control and toxicities», *Radiother. Oncol.*, vol. 123, fasc. 2, pp. 312–318, mag. 2017, doi: 10.1016/j.radonc.2017.03.005.
- [192] C. Kirisits, S. Lang, J. Dimopoulos, D. Berger, D. Georg, e R. Pötter, «The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, fasc. 2, pp. 624–630, giu. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.036.
- [193] C. N. Nomden, A. A. C. de Leeuw, M. A. Moerland, J. M. Roesink, R. J. H. A. Tersteeg, e I. M. Jürgenliemk-Schulz, «Clinical use of the Utrecht applicator for combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 82, fasc. 4, pp. 1424–1430, mar. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.044.
- [194] R. Pötter *et al.*, «Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer», *Radiother. Oncol.*, vol. 83, fasc. 2, pp. 148–155, mag. 2007, doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.012.
- [195] R. Pötter, T. H. Knocke, C. Fellner, M. Baldass, A. Reinthaller, e H. Kucera, «Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations», *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.*, vol. 4, fasc. 2, pp. 159–172, 2000, doi: 10.1016/S1278-3218(00)88900-3.
- [196] J. J. Laan *et al.*, «The Effect of Contemporary Brachytherapy Practices on Prognosis in Women with Locally Advanced Cervical Cancer», *Curr. Oncol.*, vol. 30, fasc. 4, pp. 4275–4288, apr. 2023, doi: 10.3390/curroncol30040326.

- [197] S. C. Kamran *et al.*, «Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix», *Gynecol. Oncol.*, vol. 145, fasc. 2, pp. 284–290, mag. 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.004.

RINGRAZIAMENTI

Alla S.C. di Radioterapia dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Desidero dire grazie per gli anni trascorsi insieme. Sono stati anni intensi che attraverso alti e bassi di emozioni mi hanno portato a conoscere ognuno di voi: dirigenti, specializzandi, tecnici, fisici, infermieri, segretarie. Di ognuno conservo un ricordo, un insegnamento diretto o attraverso un rimprovero (necessari anche quelli) che passo dopo passo mi hanno portata qui oggi. Non penso, in tutta onestà, di sentirmi pronta ad affrontare la grande responsabilità che avrò da domani ma spero di aver dato prova di aver almeno la buona volontà e la tenacia di arrivarci, spero presto. Un grazie per la pazienza, la disponibilità, i compleanni festeggiati insieme, le volte in cui ho avuto bisogno di consigli o di aiuto e mi è stato concesso. Tutti col tempo siete diventati come una famiglia.

Un ringraziamento particolare alla Prof.ssa Belgioia per il suo aiuto, i suoi insegnamenti, la sua costante disponibilità al confronto, il suo sostegno, la sua pazienza (soprattutto nell'ultimo periodo) e, in ultimo ma non meno importante, per il contributo all'analisi dei dati che hanno permesso di raggiungere i risultati di questo progetto di tesi. Ringrazio anche la Dott.ssa Coco per il contributo fondamentale dato nella raccolta dati.

Alla SC di Radioterapia dell'AO S.Croce

Desidero ringraziare tutti per questi ultimi 8 mesi. Mi sono serviti a rendermi conto di quanto si debba continuare imparare anche quando si pensa di aver già avuto una seppur minima esperienza perché accumularne in vari contesti ci permette di avere una visione più completa di ciò che serve per fare bene questo lavoro. I cambiamenti servono ad aumentare la consapevolezza di ciò che bisogna migliorare ma anche a darci la possibilità di acquisire delle capacità nuove e credo che il periodo trascorso presso di voi mi abbia dato entrambe queste cose. Ho trovato delle persone che sono state disponibili, presenti, pazienti e con i quali ho trascorso un periodo molto formativo, sotto tanti aspetti non solo clinici. Ringrazio anche il personale tecnico, fisico, infermieristico e amministrativo perché tutti, nessuno escluso, mi avete dato tanto e non vi siete mai risparmiati nelle spiegazioni o nell'aiuto. Anche se non so cosa mi riserverà il futuro, so che quello che ho ricevuto non era scontato e ringrazio per aver avuto questa opportunità che, mi rendo conto, non tutti hanno. Sono contenta di avervi conosciuto e di aver lavorato al vostro fianco.

Un ringraziamento particolare alla Dott.ssa Merlotti per avermi concesso di poter fare questa esperienza per la quale le sarò sempre grata e per esser stata aperta

a qualunque mio dubbio o necessità ed essere stata un punto di riferimento durante tutto questo periodo. Grazie per ogni insegnamento, ogni nuova sfida o ogni spunto di riflessione teso a farmi crescere. Grazie per essersi presa cura di me lavorativamente e umanamente.

Un grazie, infine, molto sentito al Dott. Olivero che mi ha insegnato e accompagnato per gran parte di questo percorso e che mi ha sempre aiutato in molteplici ambiti, tecnici o teorici, ben oltre il limite del suo orario e del suo dovere. Grazie davvero per esserci stato e per tutto quello che hai fatto per me, dall'inizio alla fine.