TUMORI DELL'ENDOMETRIO E DELLA CERVICE

Informazioni per le pazienti

A cura di: *Carmela Pisano*

20 luglio 2015

Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2014
"NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE"

Coordinatore: *Sandro Pignata*
Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli

Segretario scientifico: *Carmela Pisano*
Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli

Estensori:

Alessandro Colombo
Radioterapia - Azienda Ospedaliera della Provincia - Lecco

Nicoletta Colombo
Ginecologia Oncologica Medica - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Stefano Greggi
Chirurgia Oncologica Ginecologica - Fondazione Pascale Istituto nazionale Tumori - Napoli

Ketta Lorusso
Ginecologia Oncologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

Antonella Savarese
Oncologia Medica A - I.F.O. Regina Elena - Roma

Roberto Sorio
Oncologia Medica - C.R.O. IRCCS - Aviano (PN)

Revisori:
AIOM: *Enrico Breda, Rocco De Vivo, Emanuele Naglieri, Giovanni Scambia*
AIRO: *Ines Cafaro*
SIOG: *Antonino Ditto*

Indice

TUMORI DELL'ENDOMETRIO. Introduzione 5

Dati epidemiologici 5

Cenni di anatomia: l'utero e l'endometrio 5

Il tumore dell'endometrio 6

I fattori di rischio 6

I sintomi 8

Come viene posta la diagnosi? 8

Quali sono gli stadi del tumore? 10

Quali sono i tipi di trattamento usati? 13

Chirurgia 14

Chemioterapia 16

Radioterapia 18

Terapia ormonale 20

Nuove prospettive terapeutiche 20

Trattamento in base allo stadio 21

Follow up 23

TUMORI DELLA CERVICE. Introduzione 24

Cenni di anatomia: la cervice uterina 24

Il tumore della cervice 25

I fattori di rischio 25

Screening 27

Il PAP-test, l'HPV-DNA test e le precancerosi 27

Il vaccino anti-HPV 29

Segni e sintomi 29

Diagnosi 30

Stadiazione 31

Trattamento 34

Chirurgia 34

Radioterapia 35

Chemioterapia 38

Trattamento in base allo stadio 41

Nuove prospettive terapeutiche 43

Follow up 43

TUMORI DELL'ENDOMETRIO. Introduzione

Dati epidemiologici

Il cancro endometriale è il cancro più comune degli organi del sistema riproduttivo femminile. Attualmente, è al quarto posto tra i tumori del sesso femminile dopo il carcinoma della mammella, del colon e del polmone. In Europa, su 100 donne, 1- 2 donne svilupperanno questo tumore nella loro vita e sono oltre 88.000 le diagnosi di cancro dell'endometrio ogni anno. Questo numero è in aumento nella maggior parte dei paesi europei. Tra le neoplasie della sfera ginecologica è il più rappresentato nei Paesi Industrializzati, e ciò fa ipotizzare che fattori ambientali e dietetici possano favorire un aumento del rischio di sviluppare questa neoplasia.

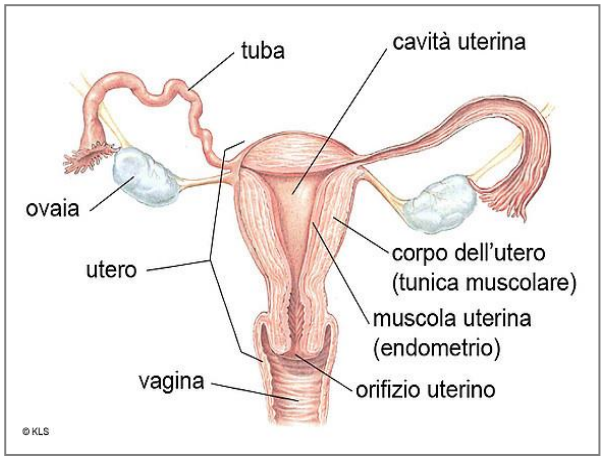
L'incidenza di questo tumore è maggiore nelle donne di età superiore a 50 anni, nel periodo che segue la menopausa. Tuttavia, esiste una piccola percentuale di diagnosi (25%) in fase pre-menopausale. Al momento della diagnosi, circa il 75% delle donne ha un cancro confinato all'utero (stadio I). Per queste donne, la prognosi * è buona e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 90%.

Cenni di anatomia: l'utero e l'endometrio

L'utero è un organo cavo posto nella pelvi, la parte inferiore dell'addome, tra vescica, con cui prende contatto anteriormente, e retto, localizzato posteriormente (*Figura 1*).

L'utero è formato da due parti principali: **1.** Il **corpo** che rappresenta la parte superiore; **2**. la **cervice**, che è l'estremità inferiore e si estende nella vagina. Anche se la cervice è tecnicamente parte dell'utero, quando si parla di utero, di solito si fa riferimento al corpo, non alla cervice.

Figura 1 **Anatomia uterina**



Il corpo dell'utero si compone di 2 strutture: un rivestimento interno chiamato **endometrio** (tessuto direttamente coinvolto nelle varie fasi del ciclo mestruale in seguito all'attività degli ormoni femminili) ed uno esterno noto come **miometrio** (muscolo fondamentale nella spinta del feto durante il parto). Il tessuto di rivestimento all'esterno dell'utero viene detto **sierosa**.

Il tumore dell'endometrio

Il cancro dell'endometrio è un tumore che origina da cellule "alterate" o "cancerose" che appartengono al rivestimento interno dell'utero (endometrio). La maggior parte di queste cellule sono ghiandolari ed il tumore che ne deriva è definito *adenocarcinoma*. Pertanto, il tipo più comune di tumore dell'endometrio è detto ***adenocarcinoma***.

Oltre l'80% dei tumori endometriali sono costituiti da cellule ghiandolari che sembrano molto simili al rivestimento uterino normale (endometrio) e sono altresì definiti ***adenocarcinomi tipici o endometrioidi***. Altri istotipi meno frequenti sono: 1. *carcinoma a cellule squamose* (<1%) ; 2. *Adenocarcinoma sieroso-papillare* (<10%); 3. *Adenocarcinoma a cellule chiare* (2-4%); 4. *Adenocarcinoma mucinoso* (<1%) 5. *Adenocarcinoma indifferenziato* (<1%).

I fattori di rischio

Ogni condizione che aumenta il rischio di sviluppare un tumore è definito *fattore di rischio*. Esistono diversi tipi di fattori di rischio. Alcuni, come l'età o la razza, non è possibile modificarli. Altri sono legati a scelte personali, come il fumo, l'esercizio fisico, il peso corporeo, il bere o l'alimentazione. Alcune donne con tumore endometriale non hanno fattori di rischio noti. È importante sapere che avere un fattore di rischio non equivale a sviluppare un tumore e, non averlo, non esclude questa eventualità.

L'equilibrio ormonale di una donna sembra svolgere un ruolo nello sviluppo della maggior parte dei tumori dell'endometrio.

Fattori ormonali

Molti dei fattori di rischio per il cancro endometriale sono legati alla presenza di elevati livelli di estrogeni (ormoni sessuali femminili) nel sangue.

Prima della menopausa, le ovaie sono la fonte principale dei due ormoni femminili più rappresentativi (estrogeni e progesterone). L'equilibrio tra questi ormoni è alla base dei cambiamenti mensili del ciclo mestruale di una donna, e mantengono l'endometrio sano. L'alterazione del rapporto tra estrogeni e progesterone a vantaggio degli estrogeni può aumentare il rischio per la donna di sviluppare il cancro dell'endometrio. Nonostante dopo la menopausa le ovaie smettano di produrre estrogeni, una piccola quantità di questi è ancora naturalmente prodotta dal tessuto adiposo (il grasso corporeo) e sembra avere un impatto maggiore dopo la menopausa rispetto a quanto non abbia prima di essa.

L'endometrio è un tessuto la cui crescita è, infatti, legata all'esposizione agli ormoni estrogeni ("ormono-dipendente") e sembra che il rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio sia maggiore nei casi in cui la donna è più esposta agli estrogeni.

Tra le condizioni di rischio rientrano:

a. prima mestruazione in giovanissima età (*menarca precoce*);

b. menopausa in età avanzata (*menopausa tardiva; >52 anni*);

c. assenza di prole o "*nulliparità"* (rischio aumentato di 2-3 volte);

d. obesità e sindromi associate ad essa (Sindrome dell'ovaio policistico e Sindrome metabolica). Si associano ad un'aumentata produzione di estrogeni da parte del grasso corporeo (tessuto adiposo). Il rischio di sviluppo del tumore sembra aumentare parallelamente al grado di obesità. Rispetto alle donne che mantengono il loro peso-forma, quelle in sovrappeso hanno un rischio raddoppiato di sviluppare il tumore, rischio che diventa ancora maggiore nelle donne obese (da 3 a 5 volte superiore);

e. terapie ormonali. Il rischio di sviluppare un cancro dell'endometrio sembra aumentato nelle donne che si sottopongono al trattamento con soli estrogeni (di solito utilizzati dopo la menopausa come terapie ormonali sostitutive); al contrario, l'assunzione di estrogeni in combinazione con gli ormoni progestinici non aumenta tale rischio;

f. Diabete mellito

g. Consumo di carni rosse

Anche un farmaco utilizzato nel trattamento dei tumori mammari: il *tamoxifene,* per il suo effetto pro-estrogenico sull'endometrio, è associato ad un rischio aumentato di sviluppare carcinoma endometriale. Questo rischio è, tuttavia, relativamente basso (meno dell'1% all'anno). È importante che le donne che assumono tamoxifene per un tumore mammario discutano con il proprio medico sul rapporto tra il vantaggio che ne deriva, nel trattamento e nella prevenzione del cancro al seno con l'aumentato rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio. Per tale motivo, le donne in trattamento con tamoxifene, devono sottoporsi a controlli ginecologici annuali e rivolgersi al proprio medico per qualsiasi sanguinamento vaginale anomalo, in quanto questo è uno dei segni di tumore dell'endometrio.

Fattori eredo-familiari

Tra i fattori di rischio meritano di essere menzionati anche quelli ereditari e familiari. Esiste infatti una condizione di maggiore predisposizione genetica a sviluppare tumori dell'endometrio ma anche di altri organi. Questa condizione è nota come Sindrome di Lynch, ed è caratterizzata dall'associazione di tumore alla mammella, endometrio, colon ed ovaio. Nelle donne con sindrome di Lynch il rischio correlato all'insorgenza di tumori maligni è del 40-80% per carcinoma del colon, 40-60% per carcinoma dell'endometrio e 10-12% per carcinoma ovarico.

I sintomi

L'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato, nella grande maggioranza dei casi (90%), da un sanguinamento vaginale anomalo, sia esso una perdita ematica vaginale in menopausa, sia un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale regolare in età fertile (*metrorragia intermestruale*). Assai raramente, infatti, la neoplasia decorre in maniera asintomatica e la diagnosi viene posta in modo accidentale. In considerazione dell'aumentata incidenza del carcinoma endometriale e dell' età di insorgenza, è necessario sottoporre a controllo clinico strumentale tutte le pazienti in età feconda che presentino una *metrorragia intermestruale* o perdite vaginali (non ematiche) anomale associate o meno ad altri disturbi quali: difficoltà nell'urinare, dolore durante i rapporti sessuali. Dolori addominali, pelvici, la perdita di peso non intenzionale o alterazioni dell'alvo (in termini di stipsi) sono sintomi più frequentemente legati a stadi avanzati di malattia; così come il gonfiore (*edema*) agli arti inferiori, al pube o alla vagina può essere legato all'estensione ai linfonodi pelvici (fase di malattia localmente avanzata). Dolori ossei e difficoltà respiratorie sono, al contrario, segni tardivi di diffusione a distanza della malattia (fase di malattia metastatica). Anche se ciascuno di questi sintomi può non essere necessariamente legato alla presenza di un cancro, è importante consultare sempre il proprio medico di fiducia; qualsiasi ritardo nella diagnosi può favorire l'ulteriore progressione del tumore, riducendo proporzionalmente le probabilità di successo del trattamento.

Come viene posta la diagnosi?

Non esiste, ad oggi, uno screening validato per il tumore dell'endometrio. La maggior parte delle diagnosi vengono fatte dal medico curante o dallo specialista in seguito alla comparsa di sintomi.

Esami del sangue

Non è possibile, ad oggi, arrivare alla diagnosi di tumore dell'endometrio attraverso un semplice esame del sangue. Esiste, però, un marcatore tumorale noto come Ca125 che, se dosato nel sangue delle pazienti con tumore dell'endometrio, risulta spesso alterato (valori superiori a 35 UI/ml). Tuttavia, vista la scarsa specificità e sensibilità di questo marcatore, non si può utilizzare come strumento per escludere o confermare la diagnosi. Vi sono, inoltre, altri parametri di laboratorio che possono alterarsi in donne affette da un tumore endometriale. Poiché il tumore si associa spesso a sanguinamento vaginale si può trovare all'esame emocromocitometrico una riduzione dell'emoglobina (anemia) o alterazioni dei parametri di funzionalità renale e/o epatica che indicano la diffusione del tumore agli altri organi (fegato, rene) .Questi esami anche se nella norma, non escludono al contrario la diagnosi di tumore.

Visita Ginecologica ed ecografia trans-vaginale

A differenza dei tumori di partenza dalla cervice uterina che sono più facilmente diagnosticabili con il ***Pap-test*** (striscio colpo-citologico), il carcinoma dell'endometrio nasce e si sviluppa all'interno dell'utero e, pertanto, non si evidenzia quasi mai al ***Pap-test***. In ogni donna che lamenti una perdita ematica vaginale anomala, il primo passaggio da seguire è quello di una visita ginecologica che consente una prima valutazione clinica della presenza di anomalie del corpo dell'utero e dell'estensione di malattia ai tessuti vicini (cervice uterina). Tuttavia, solo attraverso l'*ecografia trans-vaginale* è possibile visualizzare la presenza di una massa sospetta per tumore dell'endometrio. Rispetto all'ecografia pelvica trans-addominale (nella quale la sonda ecografica viene appoggiata sull'addome inferiore), in quella trans-vaginale la sonda viene posizionata all'interno della vagina. Questa metodica permette di valutare lo spessore endometriale (sospetto se >5mm in post-menopausa o >14mm in donne in età fertile) e l' eventuale presenza di ispessimenti focali sospetti.

Diagnosi istologica

Nonostante sia possibile attraverso l'ecografia trans-vaginale distinguere noduli endometriali con caratteristiche di malignità da quelli benigni, la certezza della diagnosi (presenza di eventuali cellule tumorali) viene posta solo ed esclusivamente attraverso l'esame istologico che viene effettuato dal ginecologo e che consiste nel prelievo di un campione di tessuto endometriale, successivamente analizzato al microscopio. Per effettuare quest'operazione il ginecologo può scegliere tra due tecniche:

- ***biopsia endometriale:*** consiste nell'introduzione di uno strumento flessibile all'interno della cavità uterina, con il quale si preleva delicatamente piccole quantità di tessuto dalla parete dell'utero da analizzare al microscopio;
- ***dilatazione e curettage (D & C):*** dopo aver dilatato la cervice, il ginecologo inserisce nella cavità uterina uno strumento chirurgico a forma di cucchiaio tramite il quale vengono prelevati campioni di tessuto di maggiori dimensioni.
- Come già riportato prima, i tipi principali di cancro dell'endometrio sono:
- l' ***adenocarcinoma tipico o endometrioide*** rappresenta l'80% dei tumori dell'endometrio, è costituito da cellule ghiandolari molto simili al rivestimento uterino normale (endometrio):
- Altre forme meno comuni: **1. *carcinoma a cellule squamose*** (<1%) ; 2**. *Adenocarcinoma sieroso-papillare*** (<10%); ***3. Adenocarcinoma a cellule chiare*** (2-4%); **4. *Adenocarcinoma mucinoso*** (<1%) **5. *Adenocarcinoma indifferenziato*** (<1%).

Il referto istologico può fornire anche altre informazioni importanti, quali il grado di aggressività delle cellule tumorali (*o grading*) e la dimostrazione che le cellule tumorali hanno raggiunto i vasi sanguigni (*infiltrazione degli spazi linfovascolari*). Il termine **grado** si riferisce ad un parametro usato convenzionalmente per indicare in che misura le cellule tumorali si differenziano da quelle del tessuto sano e per dare un'idea della velocità con cui il tumore si sviluppa. Come lo stadio, anche il **grado** è molto importante per stabilire la **prognosi** (previsione sul probabile andamento della malattia) ed individuare il trattamento più adeguato per il singolo caso. Secondo il sistema di stadiazione più diffuso, i carcinomi dell'endometrio si suddividono in tre gradi (G1-2-3) che corrispondono a tumori ben differenziati e, quindi, meno aggressivi fino a tumori scarsamente differenziati (più aggressivi).

Quali sono gli stadi del tumore?

Una volta ottenuta la conferma istologica della presenza di cellule tumorali maligne da carcinoma dell'endometrio, è necessario valutare le dimensioni del tumore, il rapporto con gli organi vicini (cervice uterina, retto, ovaie, vescica) ed eventuali diffusioni del tumore a distanza (metastasi). Questa procedura viene definita **stadiazione**. È una fase che è comune a tutte le diagnosi di tumore in quanto il medico deve, in base a questi dati, stabilire il trattamento migliore. Il cancro dell'endometrio tende a diffondersi più spesso ai tessuti vicini situati nella pelvi, tuttavia può estendersi anche ai ***linfonodi*** o ad organi distanti dalla pelvi (polmoni e meno frequentemente fegato e ossa). È importante sottolineare che, se il tumore si diffonde ad altri organi (es. polmoni o ossa), queste lesioni, conosciute con il nome di metastasi, sono costituite dalle stesse cellule di cancro dell'endometrio e vanno trattate come tali (tumore dell'endometrio in fase metastatica).

Per effettuare la stadiazione il medico si avvale dei seguenti esami radiologici:

- **Tomografia assiale computerizzata (TAC)**: si effettua grazie ad un macchinario che emette raggi x e consente di acquisire immagini ad alta risoluzione dei vari organi (cervello, torace, addome superiore e inferiore). La risoluzione è aumentata dall'utilizzo del mezzo di contrasto che fornisce informazioni particolarmente importanti per lo studio di aree anomale. Permette di valutare l'estensione del tumore nella pelvi (con minore dettaglio ed accuratezza rispetto alla RMN), e l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi nonché degli organi a distanza, in particolare è utile nello studio dei linfonodi e del fegato.
- **Risonanza magnetica nucleare (RMN):** si effettua non utilizzando radiazioni bensì un potente magnete collegato a un computer. È un esame particolarmente indicato per lo studio degli organi pelvici, rispetto alla TC consente di valutare meglio i rapporti con distretti gli organi circostanti e il grado di infiltrazione locale del tumore. È spesso richiesto dai ginecologi prima dell'intervento chirurgico o dai radioterapisti prima della radioterapia ed è fondamentale per valutare alcune caratteristiche del tumore che definiscono lo stadio (in termini di estensione di malattia):

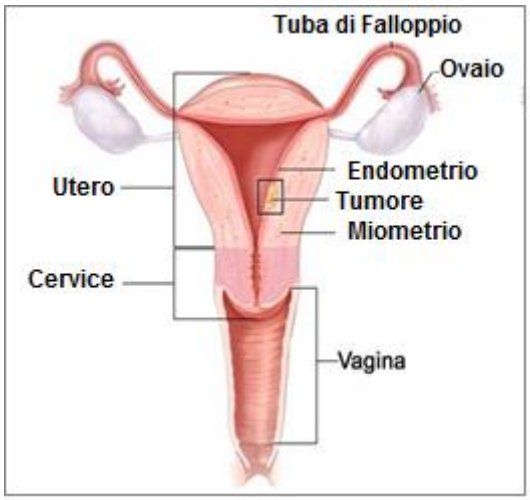
1. l'estensione alla vagina **2.** L'invasione di organi e/o strutture adiacenti la cervice (tessuto adiposo dei parametri) **3.** Linfonodi pelvici e lobo-aortici.

- **Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata (PET/C):** a differenza degli esami precedenti che descrivono la forma e le dimensioni di noduli sospetti e di eventuali metastasi e la loro vascolarizzazione, la PET consente di visualizzarne l'attività in termini di captazione o "consumo" di un tracciante radioattivo: il glucosio (zucchero). Il glucosio è uno zucchero normalmente utilizzato anche dai tessuti sani, tuttavia le cellule tumorali per la loro proliferazione e crescita incontrollata ne consumano molto di più e presenteranno una captazione abnorme alla PET. È definita esame strumentale di II livello, cioè viene di solito richiesta in caso di dubbi alla TAC o alla RMN (come noduli sospetti per metastasi di cui si voglia accertare la natura).
- **Scintigrafia ossea:** è un esame che, mediante l'iniezione in vena di un tracciante marcato con isotopi radioattivi, detto radiofarmaco, consente di individuare la presenza di metastasi allo scheletro. La tecnica è sicura, al punto che può essere utilizzata anche sui bambini: la quantità di radiofarmaco iniettata è infatti proporzionale al peso corporeo. Non si effettua di routine ma solo nei casi di sintomi clinici (dolore osseo o fratture patologiche) che pongano il sospetto di metastasi ossee.

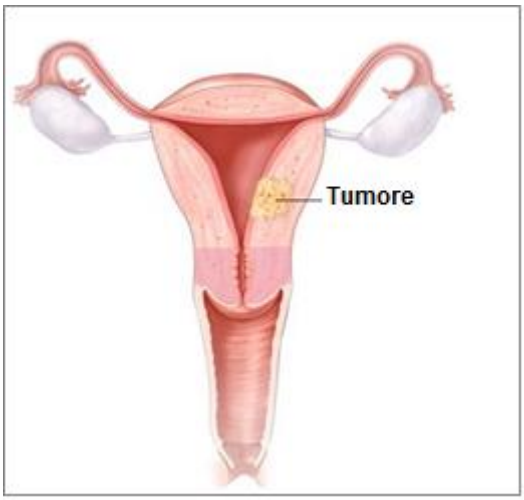
Una volta effettuati: visita ginecologica, biopsia con esame istologico ed esami radiologici, la stadiazione è completata e la malattia rientrerà in uno dei 4 "stadi" utilizzando il sistema di classificazione più utilizzato che prende nome dalla International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO):

- **stadio I:** il tumore è limitato al corpo dell'utero. Si suddivide in stadio **IA** e **IB** in funzione della profondità d'infiltrazione della parte muscolare.

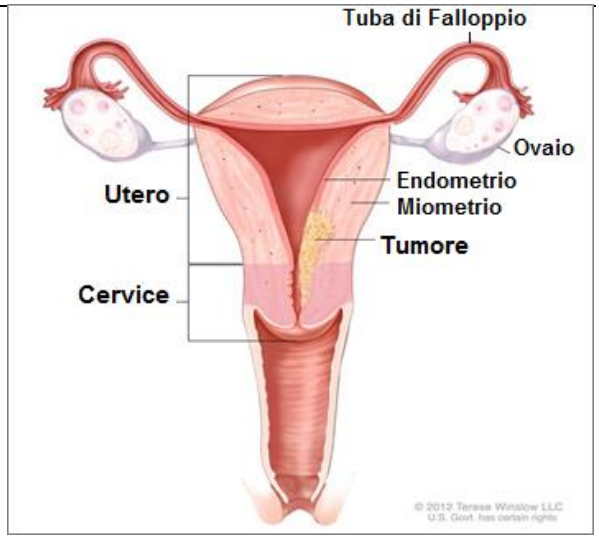
Stadio FIGO **IA**



Stadio FIGO **IB**

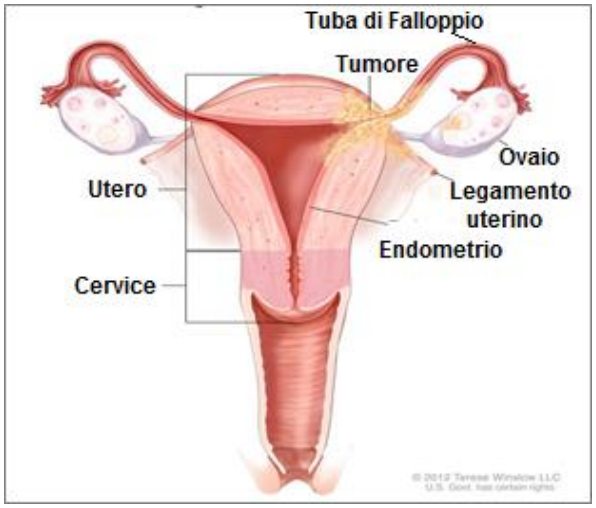


- **stadio II:** il tumore si estende dall'endometrio alla cervice, senza superarla

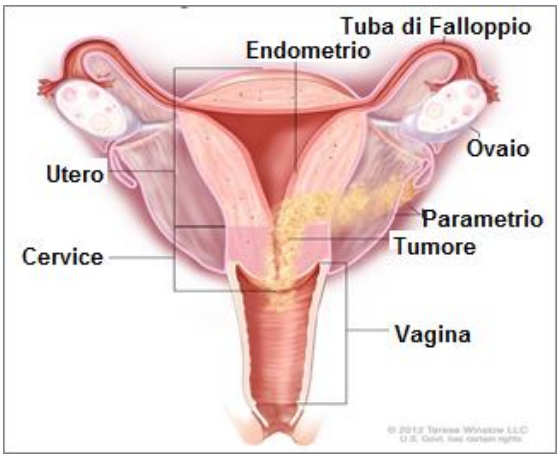


Stadio FIGO **IIIA**

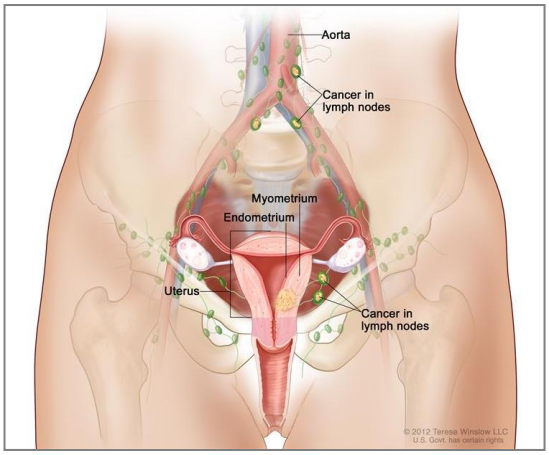
- **stadio III:** il tumore si estende oltre l'utero e la cervice, ma rimane confinato nella pelvi. Si suddivide in stadio **IIIA**, **IIIB** e **IIIC** a seconda che si sia esteso alle ovaie, alla vagina e alle tube di Falloppio o ai linfonodi.



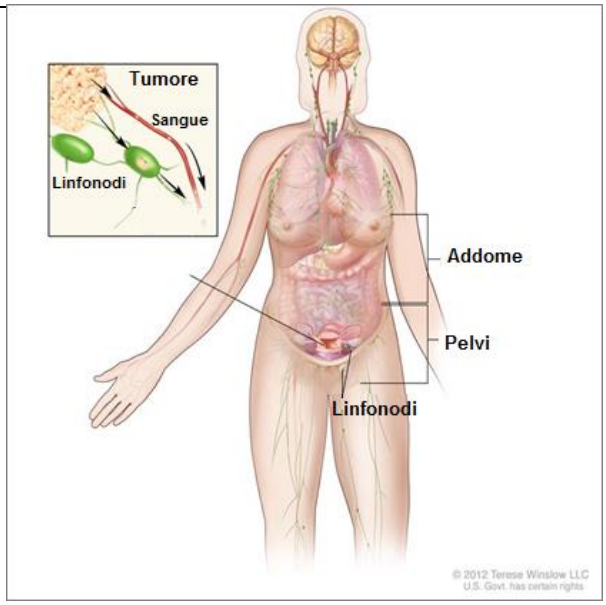
Stadio FIGO **IIIB**



Stadio FIGO **IIIC**



- **stadio IV:** il tumore si diffonde (metastatizza) ad altri organi addominali o esterni alla cavità addomino-pelvica (vescica, dell'intestino o distanza organi a distanza).



- **Recidiva:** è la condizione in cui il tumore si ripresenta dopo il trattamento (chirurgia, chemioterapia o radioterapia). Il tumore, in questa fase, può ripresentarsi (metastatizzare) nella regione pelvica, nei linfonodi o in altri organi.

Quali sono i tipi di trattamento usati?

Chirurgia, radioterapia, chemioterapia ed ormonoterapia sono le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento del cancro dell'endometrio. La scelta è subordinata anche a fattori detti prognostici che consentono, cioè di fare una previsione sul probabile andamento della malattia. L'età, lo stadio della malattia, il tipo d'istologia, il grado istologico, l'infiltrazione del tessuto muscolare dell'utero (miometrio), il coinvolgimento delle strutture vascolari e linfonodali sono tutti considerabili fattori prognostici in base ai quali i pazienti sono suddivise in classi di rischio (basso-intermedio-alto- Tabella n°1)

Tabella n°1 Distribuzione in classi di rischio del tumore dell'endometrio

Classe di rischio	FIGO 2009	Grado	Istologia
Basso	IA	1-2	E
Intermedio	IB IA	1-2 3	E E
Alto	IB II-II-IV IA-IB	3 1-2-3 -	E E SP/CC

Legenda: **E:** endmoetrioide; **CC** cellule chiare; **SP** sieroso papillifero.

Chirurgia

La **chirurgia** è il trattamento cardine nei tumori dell'endometrio. La chirurgia primaria rappresenta il mezzo fondamentale ai fini stadiativi e terapeutici, ma richiede un accurato inquadramento preoperatorio della malattia (coinvolgimento o meno della cervice, istologia del tumore e grado di differenziazione, eventuale presenza di diffusione di malattia peritoneale) e della paziente, in quanto diverse sono le opzioni in termini di metodologia adottata (via di accesso) e radicalità chirurgica (asportazione completa di tutto il tumore visibile durante l'intervento).

Il chirurgo può decidere di asportare il tumore attuando uno dei seguenti tipi d'intervento:

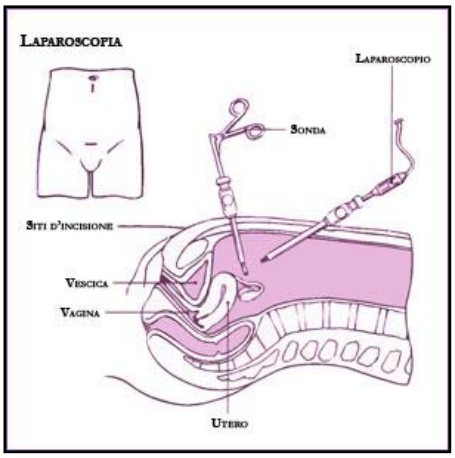
- ✓ **Isteroannessiectomia totale.** L'asportazione dell'utero, nota come isterectomia, rappresenta il trattamento cardine del tumore dell'endometrio in fase iniziale. Oltre all'utero, nella maggior parte dei casi, in base all'età della paziente e al rischio di ripresa di malattia, si effettua anche l'anniessectomia cioè l'asportazione delle ovaie, valutazione citologica del lavaggio peritoneale e la linfoadenectomia ovvero l'asportazione dei linfonodi della pelvi (indicata soprattutto nei tumori a rischio intermedio/alto con tumore limitato all'utero o in presenza di linfoadenomegalie clinicamente evidenti.

- ✓ **Isterectomia radicale:** è un intervento più esteso del precedente. Prevede, cioè, oltre alla rimozione di utero ed ovaie, anche della cervice, dei linfonodi pelvici e di una porzione di vagina.

L'intervento chirurgico può essere effettuato per via **laparotomica** o **laparoscopica**:

- ✓ **Isterectomia Laparotomica:** è l'isterectomia classica in cui si pratica un taglio in addome che può essere verticale sulla linea mediana o trasversale (incisione "bikini"). Entrambe le incisioni di solito guariscono lasciando una cicatrice molto piccola. Una variante è costituita dall'**isterectomia vaginale** in cui l'utero viene rimosso per via vaginale, in tal caso le cicatrici sono vaginali e non visibili.

Figura 2 **Laparoscopia**



- ✓ **Isterectomia Laparoscopica:** la laparoscopia (*Figura 2*), LPS, è una tecnica chirurgica, minimamente invasiva, eseguita in anestesia generale che permette di "vedere" all'interno dell'addome attraverso uno strumento ottico chiamato laparoscopio; richiede solo 3-4 piccole incisioni addominali, attraverso cui s'introducono prima il laparoscopio, collegato ad una telecamera in sala operatoria, e poi gli altri strumenti chirurgici necessari (elettrodi, laser, strumenti, suture etc).

- ✓ Nell'**isterectomia vaginale laparoscopicamente assistita**, l'utero viene separato dagli organi vicini in laparoscopia ma rimosso attraverso la vagina. Si effettua in casi estremamente selezionati quali: paziente fragile per condizioni di salute generale affette per lo più da un tumore a basso rischio di ripresa di malattia.

- ✓ **Isterectomia robotica:** è l'evoluzione della laparoscopia, si esegue grazie a robot creati apposta per il tavolo operatorio; il robot è dotato di bracci meccanici che s'inseriscono in addome attraverso 3-4 piccole incisioni di 8 mm e agiscono guidati da una console pilotata dal chirurgo. Questa tecnica riduce i tempi dell'intervento e del recupero post-operatorio, le cicatrici residue sono minime tuttavia è una procedura a tutt'oggi effettuata in pochi centri e da pochi chirurghi esperti.

Qualunque sia la tecnica chirurgica utilizzata l'asportazione dell'utero ha come conseguenza l'impossibilità di avere gravidanze. Per le donne in età fertile (pre-menopausa) che effettuano una isterectomia radicale con asportazione delle ovaie s'instaurerà la cosiddetta menopausa chirurgica. Ciò può comportare a distanza, la comparsa di sintomi quali: vampate di calore, sudorazione notturna, secchezza vaginale e *osteoporosi* (patologia che provoca indebolimento delle ossa per perdita di calcio e minerali). In molti casi è possibile riscontrare un calo della *libido* (desiderio sessuale). Nelle donne sottoposte ad asportazione dei linfonodi pelvici si può determinare un aumento di volume degli arti inferiori per stasi di fluidi nelle gambe, condizione chiamata *linfedema*. Questa condizione si verifica più spesso quando la chirurgia è seguita dalla radioterapia. Come per qualsiasi altro intervento chirurgico le possibili complicanze dell'isterectomia possono essere l'infezione della ferita o difficoltà di guarigione della stessa. Altri possibili effetti riguardano la continenza urinaria. In particolare tra gli eventi più frequenti si annoverano:

- Infezione profonda o superficiale.
- Sanguinamento durante o dopo l'operazione. Ciò può richiedere una trasfusione di sangue.
- Rallentata cicatrizzazione della cicatrice chirurgica o dolore
- Comparsa a distanza di tempo di ernia addominale (laparocele)

Chemioterapia

La **chemioterapia** è la modalità terapeutica che distrugge le cellule tumorali attraverso la somministrazione di farmaci, che possono essere assunti per bocca in forma di compresse, oppure iniettati per via endovenosa o intramuscolare. La chemioterapia si definisce *trattamento sistemico*, perché il farmaco entra nella circolazione sanguigna, si diffonde nell'organismo e in questo modo può raggiungere e distruggere le cellule tumorali che si sono diffuse a distanza.

- ✓ **Chemioterapia adiuvante.** La chemioterapia per il trattamento del tumore dell'endometrio è indicata in associazione alla radioterapia pelvica dopo intervento chirurgico nelle pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia. In questa condizione il trattamento viene definito "adiuvante" o precauzionale ed ha la finalità di ridurre il rischio che il tumore si ripresenti. I farmaci più comunemente utilizzati sono il Carboplatino ed il Paclitaxel somministrati in associazione per 4 cicli ogni 21 giorni. Altri farmaci attivi sono la Doxorubicina (adriamicina) o la Doxorubicina liposomiale (Myocet), il cisplatino. Molto spesso si tende a combinare due farmaci tra di loro. Oltre all'associazione carboplatino/paclitaxel, l'associazione cisplatino /doxorubicina risulta molto attiva.
  Di solito il trattamento adiuvante (precauzionale) dopo l'intervento prevede prima la chemioterapia per 4 cicli seguita dalla radioterapia e, nella maggior parte dei casi dalla brachiterapia vaginale (trattamento sequenziale).

- ✓ **Chemioterapia esclusiva.** Il trattamento chemioterapico viene, inoltre, effettuato nei casi di ripresa di malattia (recidiva), in particolare nelle riprese a distanza ("tumore metastatico dell'endometrio": metastasi polmonari, ossee, epatiche o linfonodali) o locali (nella cavità pelvica) in donne in cui non è possibile intervenire con la chirurgia o la radioterapia. Nella fasi successive, in occasione di un'ulteriore ripresa di malattia dopo remissione (scomparsa o riduzione delle metastasi alla TAC) o di un peggioramento aumento del numero o delle dimensioni delle metastasi agli esami strumentali) altri farmaci attivi sono: ifosfamide, epidoxorubicina, oxaliplatino, doxorubicina liposomiale pegilata, topotecan, docetaxel.

Effetti collaterali della Chemioterapia

Ogni terapia citotossica o chemioterapia oltre a distruggere le cellule tumorali può, tuttavia danneggiare anche le cellule normali, che, al contrario possono determinare gli effetti collaterali. Questi variano di intensità e tipo a seconda dei farmaci utilizzati in corso di chemioterapia, dalla dose e dalla durata del trattamento.

L'oncologo fornirà indicazione circa la tossicità del trattamento e prescriverà un'adeguata terapia di supporto volta alla prevenzione o alla riduzione di tali disturbi. I più comuni effetti collaterali sono:

- ✓ **Mielotossicità** (tossicità ematologica)**.** Con questo termine s'intende l'effetto della chemioterapia sul midollo osseo, quindi sulle cellule dell'organismo che producono globuli bianchi, globuli rossi e piastrine,n termini di riduzione temporanea del numero dei globuli bianchi, delle piastrine e dei globuli rossi (anemia). Anche se la paziente non ha nessun sintomo e si sente bene questi valori possono scendere esponendola ad infezioni, anemia e sanguinamenti di entità da lieve-moderata fino a gravi. Se la conta dei globuli bianchi è bassa, si è più a rischio di infezioni, mentre la riduzione delle piastrine può associarsi a maggiore rischio di sanguinamento. L'anemia può comportare, invece, un senso di stanchezza. Durante il ciclo di chemioterapia pertanto, è necessario sottoporsi periodicamente ad esami del sangue (emocromo) e, su indicazione dell'oncologo, potrà essere indicato effettuare una terapia antibiotica, trasfusioni di sangue o somministrazione di altri farmaci di supporto (es. fattori di crescita per globuli bianchi o globuli rossi).

- ✓ **Tossicità gastrointestinale** include inappetenza, alterazione del gusto (disgeusia), nausea, vomito, diarrea. La nausea ed il vomito associati a chemioterapia possono essere d'intensità variabile e seconda dei farmaci e delle dosi utilizzate. La maggior parte delle terapie effettuate prevede il giorno stesso della chemioterapia la somministrazione di farmaci che prevengono la nausea ed il vomito detti antiemetici. Gli stessi farmaci verranno poi prescritti nei giorni successivi con la finalità di prevenire l'insorgenza tardiva dei sintomi. Tra gli altri disturbi gastro-intestinali può comparire la diarrea che può richiedere un'idratazione (aumentata assunzione di liquidi) o l'assunzione di antidiarroici e fermenti lattici o, al contrario, la stitichezza che è spesso presente durante la prima settimana successiva alla chemioterapia e, spesso causata dai farmaci anti-nausea.

- ✓ **Mucosite (infiammazione della mucosa orale):** in genere si manifesta con comparsa di afte (piccole ulcere) in bocca o di una patina biancastra (mughetto). Per evitare irritazioni al cavo orale e mucositi si consiglia un'adeguata igiene orale e l'effettuazione regolare di sciacqui con collutori a base di clorexidina. A volte può associarsi ad infezioni da funghi (candida albicans) tipica di pazienti nei quali si è avuta una concomitante riduzione dei globuli bianchi, tale infezione prevede, a seconda dell'intensità una terapia locale (applicazione di gel) o sistemica (assunzione di farmaci a compresse o in flebo).

- ✓ **Alopecia:** è la caduta transitoria dei capelli. Non è associata ai tutti gli schemi di chemoterapia, dipende dai farmaci utilizzati che possono avere un profilo più o meno alopecizzante. Di solito, questo evento si verifica durante i primi cicli di trattamento e, indipendentemente dall'intensità, la durata è parallela a quella della chemioterapia. L'effetto è, infatti, transitorio ed i capelli ricresceranno rapidamente al termine della chemioterapia. È tipica delle pazienti che fanno terapia con paclitaxel. Altri farmaci utilizzati sono cosiddetti 'non alopecizzanti' e causano, al più, una maggiore fragilità dei capelli o un lieve diradamento. È l'unica tossicità che, nonostante gli enormi progressi terapeutici nella cura dei tumori, non si riesce ancora a contrastare.

- ✓ **Astenia:** consiste nel senso di stanchezza che molto spesso le pazienti sperimentano in corso di chemioterapia, varia moltissimo da paziente a paziente, basti pensare che alcune donne continuano a lavorare e a condurre una vita normale, altre hanno bisogno di più riposo. Nella maggior parte dei casi riguarda i primi giorni dopo il trattamento ma talvolta può prolungarsi; può aiutare una leggera attività fisica e ovviamente riposarsi quando necessario.

Altri effetti collaterali della chemioterapia includono il danneggiamento dei reni (nefrotossicità) e del sistema uditivo (ototossicità) e la neuropatia periferica (sensazione di addormento di mani e piedi e talora formicolii). Anche se gli effetti collaterali possono essere duri da sopportare, comunque scompariranno alla conclusione del trattamento. È bene chiarire che gli effetti collaterali possono variare da persona a persona sia nell'intensità che nella tipologia dei disturbi stessi. Pertanto la terapia di supporto andrà modulata in relazione alle necessità del singolo paziente oltre che al tipo di terapia praticata.

Radioterapia

La **radioterapia** (detta anche terapia radiante) utilizza radiazioni ad alta frequenza erogate da un acceleratore lineare per distruggere le cellule neoplastiche e ridurre le dimensioni del tumore. Il carcinoma dell'endometrio può essere trattato sia con la radioterapia esterna (pelvica) che con quella interna (brachiterapia vaginale), o talvolta con una combinazione di entrambe. In passato, la radioterapia della zona pelvica comportava a volte delle complicazioni, ma i progressi compiuti sia nell'elaborazione del piano di trattamento sia nelle tecniche stesse hanno ridotto sempre più le possibilità di complicazioni.

Radioterapia esterna o percutanea a fasci esterni

Le radiazioni sono emanate da una macchina esterna all'organismo attraversano la cute della parete addominale (perciò si parla di irradiazione percutanea) e colpiscono direttamente il tessuto invaso dal tumore. Fase fondamentale della radioterapia è la pianificazione del trattamento in cui viene delimitata esattamente la zona da irradiare con l'ausilio della Tomografia Computerizzata (TC). In questo modo i raggi sono diretti in modo mirato e non ledono organi vicini come retto e vescica. Sulla cute si tracciano dei segni per mostrare al tecnico di radiologia, che eseguirà il trattamento, il punto esatto sul quale le radiazioni dovranno essere erogate. La zona evidenziata deve rimanere quanto più possibile asciutta per tutta la durata del trattamento in modo da evitare che si irriti. Prima di eseguire il trattamento, il tecnico di radiologia posiziona la paziente correttamente sul lettino e verifica che sia comoda. Durante la sessione di trattamento la paziente resta sola nella sala, ma può comunicare con il tecnico che controlla lo svolgimento della procedura dalla stanza a fianco.

La radioterapia non è dolorosa, ma si deve rimanere assolutamente immobili per diversi minuti fino a che la sessione di trattamento non è terminata. È importante chiarire che la radioterapia non rende radioattivi ed è possibile stare a contatto con altre persone, compresi i bambini, senza alcun pericolo né per voi né per costoro.

Radioterapia interna (Brachiterapia o radioterapia intravaginale)

Nella brachiterapia si inseriscono direttamente in vagina degli applicatori (una sorta di tubicini) contenente una sorgente radioattiva che viene caricata dopo il posizionamento. La sorgente radiante resta per breve tempo nel corpo ed è poi rimossa.

Radioterapia adiuvante o precauzionale. Viene, di solito, effettuata dopo l'intervento chirurgico nei casi in cui il tumore dell'endometrio è classificato come a rischio intermedio-alto. Questa ha il compito di ridurre il rischio che il tumore si ripresenti nella cavità pelvica. Può prevedere **1.** La sola brachiterapia **2.** L'associazione radioterapia pelvica (per 4-6 settimane)+ brachiterapia **3**. Radioterapia pelvica e brachiterapia, precedute da chemioterapia per 4 cicli. Il trattamento viene stabilito in relazione alle classi di rischio.

Effetti collaterali della Radioterapia

Anche la radioterapia si associa ad una serie di effetti collaterali che possono palesarsi durante il trattamento o a distanza di tempo.

Quelli più comuni includono l'astenia (stanchezza fisica), mal di stomaco o diarrea. La diarrea, in particolare è causata dall'irradiazione in minima parte (più frequente durante la radioterapia pelvica rispetto alla brachiterapia) dell'intestino e, di solito, è ben controllata da pro-biotici (fermenti lattici) ed antidiarroici. Possono svilupparsi disturbi cutanei in termini di arrossamenti della pelle, screpolature.

La radioterapia può irritare la vescica e favorire lo sviluppo di cistiti (infiammazioni vescicali da radioterapia o cistite attinica) ed associarsi a perdita di sangue con le urine, incontinenza urinaria, disturbi/dolore durante la minzione. Lo stesso può accadere a livello del retto (proctite attinica: si può avere la sensazione di dover evacuare spesso, o si possono verificare perdita di sangue con le feci, diarrea o crampi addominali. Altre tossicità includono: infiammazioni vaginali in caso di irradiazione intravaginale; disturbi della sessualità (calo della libido, problemi vaginali e dolori).

Terapia ormonale

Gli estrogeni e i progestinici sono ormoni tipici dell'apparato sessuale femminile che possono in qualche modo influire sulla crescita di alcune cellule tumorali. Si parla in questo caso di tumore "ormono-dipendente". Il tipo istologico più rappresentato nei tumori dell'endometrio (quello endometrioide) è spesso sensibile alla terapia ormonale. Se gli accertamenti eseguiti dimostrano che nelle cellule tumorali sono presenti *recettori* (proteine sulle quali si posizionano gli ormoni ed innescano la crescita tumorale) per gli estrogeni e/o progestinici, l'ormonoterapia può essere considerata un'opzione terapeutica. L'oromonoterapia (o terapia ormonale) consiste nella somministrazione di farmaci che interagiscono con i recettori ormonali per bloccare la crescita delle cellule tumorali. Tale tipo di terapia viene di solito presa in considerazione per le pazienti con malattia metastatica e recidivata, specie se in condizioni cliniche non eccellenti e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico. I farmaci più usati sono i Progestinici e il Tamoxifene.

Nuove prospettive terapeutiche

Ad oggi, i dati disponibili per l'impiego di nuovi farmaci a bersaglio molecolare non sono tali da aver ottenuto l'approvazione all'utilizzo nella normale pratica clinica. Al momento non ci sono chiare evidenze che suggeriscono un trattamento specifico per l'adenocarcinoma dell'endometrio. Promettenti sono, tuttavia, i risultati ottenuti da nuovi farmaci a bersaglio molecolare appartenenti alla classe dei farmaci antiangiogenetici (che agiscono cioè sulla vascolarizzazione del tumore) associati alla chemioterapia standard.

Trattamento in base allo stadio

La scelta della terapia dipende dalla sede e dallo stadio del tumore, dall'età e dalle condizioni generali del paziente.

Stadio I (tumore limitato al corpo dell'utero)

Le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

- la chirurgia (isterectomia e annessiectomia bilaterale con o senza dissezione dei linfonodi pelvici e/o addominali) è risolutiva nella maggior parte dei casi;
- nelle pazienti con maggior rischio di ripresa di malattia può essere proposto a completamento della chirurgia un trattamento radioterapico definito *adiuvante o precauzionale* . La radioterapia può essere pelvica (a fasci esterni) o intravaginale (brachiterapia) usate da sole o in combinazione;
- la radioterapia esclusiva (senza chirurgia) è un'opzione terapeutica alternativa per le pazienti che per le condizioni cliniche generali sono considerate inoperabili;
- in casi selezionati considerati ad alto rischio di *recidiva* raramente è indicato un trattamento combinato con chemioterapia e radioterapia.

Stadio II (tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero)

Le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

- isterectomia e annessiectomia bilaterale, con dissezione dei linfonodi pelvici e/o addominali, seguita da radioterapia interna ed esterna sulla pelvi;
- di solito la chirurgia richiede un completamento con la radioterapia pelvica associata alla brachiterapia. È, tuttavia proponibile anche l'associazione di chemioterapia per 4 cicli seguita dalla radioterapia pelvica e dalla brachiterapia vaginale;
- la radioterapia esclusiva è un'opzione terapeutica alternativa per le pazienti che per le condizioni cliniche generali sono considerate inoperabili.

Stadio III (**estensione locale o regionale)**

Le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

- isterectomia radicale con dissezione dei linfonodi pelvici e/o addominali, seguita dalla combinazione di chemioterapia associata alla radioterapia interna ed esterna o dalla sola chemioterapia;
- la sola chemioterapia è un'opzione terapeutica valida nelle pazienti considerate inoperabili per l'estensione di malattia e/o le condizioni cliniche generali.

Stadio IV (**estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza)**

Le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

- chemioterapia;
- ormonoterapia (nell'istotipo più frequente e nelle pazienti che per le condizioni cliniche generali non sono candidate a trattamento chemioterapico);
- partecipazione a studi clinici.

Carcinoma endometriale recidivante

In questo caso le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

- chemioterapia;
- partecipazione a studi clinici;
- ormonoterapia;
- radioterapia palliativa, ossia mirante ad alleviare i sintomi e a migliorare la qualità di vita.

Follow up

Col termine ‘follow up’ s’intende l’insieme dei controlli clinico-strumentali che seguono la diagnosi e il trattamento del cancro e servono a diagnosticare precocemente una eventuale ricaduta della malattia nella sede dell’operazione o in altre parti del corpo.

Nel caso del tumore dell’endometrio alla conclusione del percorso di trattamento, che può consistere nel solo intervento chirurgico o in una combinazione di chirurgia, radioterapia e/o chemioterapia, sarà il medico ad indicarvi con che cadenza effettuare i controlli e a darvi indicazioni per fissare la prima visita di follow up. Si è visto che circa il 75% delle recidive del tumore dell’endometrio si riscontrano entro i primi 3 anni dalla diagnosi.

All’inizio i controlli avranno una frequenza più ravvicinata (tre-quattro mesi per i primi 2 anni), per poi diradarsi nel tempo (ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e una volta all’anno in seguito); per i casi di tumore in stadio iniziale (molto piccolo alla diagnosi) si può partire con visite ogni 6 mesi già dal 1° anno.

Durante la visita di follow-up il ginecologo eseguirà una visita ginecologica che prevede un’esplorazione combinata della vagina e del retto e palperà eventuali linfonodi oltre all’addome. Sarà necessario anche annualmente un prelievo delle cellule mediante Pap-test che si ritrovano nella parte alta della vagina, ossia quella porzione (cupola vaginale) che era in contatto con il collo dell’utero. Potranno anche essere richieste su indicazione dell’oncologo indagini strumentali di completamento, quali TAC, RMN o esami del sangue.

Le visite di controllo rappresentano il momento giusto per condividere le vostre ansie o paure con il vostro oncologo e per porgli qualunque domanda. Tuttavia, se nei periodi di intervallo tra un controllo e l’altro aveste dei problemi o avvertiste nuovi sintomi, dovrete contattare il vostro oncologo al più presto possibile. Molte pazienti riferiscono di sentirsi molto agitate, almeno all’inizio, nei periodi che precedono i controlli, ciò è assolutamente naturale. In tale situazione potrebbe essere utile avere aiuto dai familiari, dalle amiche oppure da una delle organizzazioni che si occupano di cancro dell’endometrio.

TUMORI DELLA CERVICE. Introduzione

Il cancro della cervice uterina rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza (numero di nuovi casi all'anno) nel sesso femminile con circa 500000 nuove diagnosi ogni anno nel mondo. È un tumore ad elevata prevalenza (numero di persone malate), che conta, in Italia, oltre 91000 casi collocando il tumore al 5° posto (4.1%) dopo quello della mammella (23.3%), del colon retto (13.2%), della vescica (10%) e della prostata (9.7%). L'età di insorgenza di questo tumore varia in relazione allo stadio di malattia, infatti, mentre il negli stadi iniziali (carcinoma in situ) la massima incidenza è intorno ai 25-35 anni, in quelli avanzati (carcinoma invasivo), al contrario, l'età maggiormente coinvolta è quella tra i 55 e 65 anni, anche se non sono rari i casi in cui sono colpite donne più giovani o in gravidanza. Negli ultimi anni, grazie all'introduzione su larga scala del test di screening e del vaccino contro il Papilloma Virus (HPV) il numero di nuove diagnosi si è notevolmente ridotto. Quanto alla razza, sembra che il numero di diagnosi in donne di colore o appartenenti a Paesi in via di sviluppo sia superiore a causa della carenza di campagne di screening in queste popolazioni.

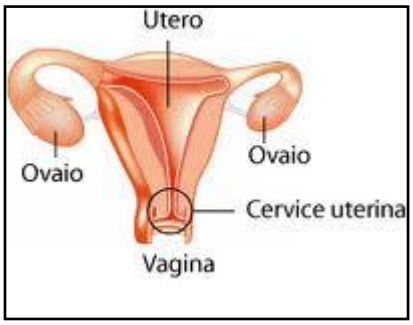
Cenni di anatomia: la cervice uterina

La cervice uterina è anche conosciuta col nome di collo dell'utero e costituisce la parte inferiore dell'utero stesso. L'utero è un organo cavo posto nella pelvi (parte inferiore dell'addome), tra la vescica, situata anteriormente, e il retto, localizzato posteriormente (*Figura 1*).

Alla visita ginecologica la cervice uterina è visibile sul fondo della vagina, come una formazione cilindrica con al centro un orifizio, detto orifizio uterino esterno (OUE). Tale orifizio è l'estremità del canale cervicale che collega il corpo dell'utero alla vagina.

Figura 1

Anatomia della cervice uterina



La cervice può essere suddivisa in due parti dette **endocervice** (quella più vicina al corpo dell'utero) ed **esocervice** (quella più vicina alla vagina), a livello microscopico l'endocervice è rivestita da cellule ghiandolari mentre l'esocervice è rivestita da cellule squamose, queste due tipologie cellulari prendono contatto nella cosiddetta *zona di transizione*, che è l'area da cui origina la maggior parte dei tumori della cervice.

Il tumore della cervice

La presenza nella cervice di due tipi di cellule comporta la possibilità di sviluppo di due tipi di tumore: il carcinoma a cellule squamose (o epidermoide) che rappresenta circa l'80% del totale e l'adenocarcinoma (formato da cellule a struttura ghiandolare) che costituisce circa il 15%; vi sono, inoltre, un 3-5% di tumori di natura mista detti adenosquamosi che sono formati da entrambe le componenti cellulari.

I fattori di rischio

Ogni condizione che aumenta il rischio di sviluppare un tumore è definito *fattore di rischio*. Esistono diversi tipi di fattori di rischio. Alcuni, come l'età o la razza, non è possibile modificarli. Altri sono legati a scelte personali, come il fumo, l'attività sessuale, l'igiene personale, l'uso di contraccettivi orali. Alcune donne con tumore della cervice uterina non hanno fattori di rischio noti. Avere un fattore di rischio non equivale a sviluppare un tumore e non averlo non esclude questa eventualità. Dagli anni Ottanta è dimostrato che questa neoplasia deriva da un'infezione persistente da Papillomavirus umano (HPV), quindi ha un'origine virale infettiva.

L'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV), rappresenta, ad oggi, il fattore di rischio più importante per lo sviluppo del cancro della cervice. Si tratta di un'infezione sessualmente trasmessa e molto diffusa e si stima che riguardi oltre l'80% della popolazione generale. L'infezione da HPV è, infatti, un evento molto frequente nella vita di una donna (il virus infatti viene isolato in oltre il 99.7% dei tumori).

Nella maggior parte dei casi l'organismo umano ha una capacità di debellare l'infezione grazie all'attività del proprio sistema immunitario senza conseguenze entro 1-2 anni dal primo contatto, vi sono però altri casi in cui la presenza del virus diventa persistente. Della piccola percentuale di donne in cui l'infezione diventa persistente, soltanto una parte sviluppa le lesioni che precedono il cancro invasivo.

Numerosi studi epidemiologici hanno confermato la necessità di altri fattori come favorenti lo sviluppo del tumore in caso di infezione persistente tra cui: riduzione delle difese immunitarie dell'organismo (immunosoppressione), il fumo di sigaretta (porta alla perdita di cellule con azione difensiva locale a livello della cervice), l'uso dei contraccettivi orali o di corticosteroidi come elementi determinanti nella progressione neoplastica (trasformazione delle cellule cervicali in cellule tumorali). Per tali motivi si ritiene che l'HPV sia condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del tumore e che vi siano altri fattori che contribuiscano ad aumentare il rischio di ammalarsi.

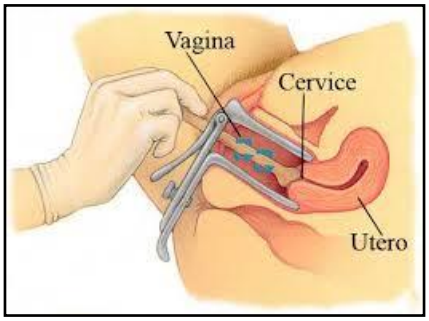
È bene sapere che non tutti i ceppi di questo virus sono capaci di predisporre allo stesso modo allo sviluppo del tumore (cancerogeni), esistono, infatti, quelli associati ad un rischio maggiore quali il 16 ed il 18, responsabili di circa il 70% dei carcinomi invasivi, mentre gli altri sottotipi (45, 31, 33, 58, 52) corrispondono al restante 30%.

Oltre all'infezione da HPV esistono una serie altre condizioni di rischio associate allo sviluppo di questo tumore. I più importanti fattori di rischio sono:

- ✓ Inizio precoce dell'attività sessuale
- ✓ Gravidanze multiple
- ✓ Giovane età alla prima gravidanza
- ✓ Numero elevato di partners e scarsa igiene sessuale
- ✓ Infezioni sessualmente trasmesse diverse dall'HPV
- ✓ Basso stato socio-economico
- ✓ Utilizzo di estro progestinici
- ✓ Fumo di sigaretta

Screening

Figura 2



Il PAP-test, l'HPV-DNA test e le precancerosi

Il processo tumorale è in genere lento: può impiegare fino a 20 anni. Un tempo sufficientemente lungo da consentire alle donne che si sottopongono regolarmente allo screening di interrompere lo sviluppo del tumore fin dagli stadi iniziali. Il principale test di screening per il carcinoma della cervice è rappresentato dal Pap-test (*Figura 2*).

Il Pap-test (Test di Papanicolau) è un test di screening ormai consolidato e ha una lunga storia alle spalle. I primi impieghi risalgono infatti agli anni Cinquanta del secolo scorso e, da quando il suo utilizzo si è affermato su larga scala, ha consentito di ottenere importanti risultati contro questo tumore. Basti pensare che il cancro della cervice uterina è passato dall'essere il terzo tumore fra le cause di morte nelle donne nel dopoguerra, al tredicesimo posto di oggi.

Lo screening del tumore del collo dell'utero in Italia, secondo le indicazioni dell'Osservatorio nazionale screening, prevede l'esecuzione di un Pap-test ogni tre anni nelle donne con un'età compresa tra i 25 e i 64 anni.

Non è indicato eseguire il Pap-test prima dei 25 anni. Le infezioni da Papillomavirus sono infatti più frequenti nelle fasce di età più giovani, ma nella quasi totalità dei casi regrediscono spontaneamente. Sottoporsi all'esame, dunque, esporrebbe inutilmente le ragazze a ulteriori esami non esenti da rischi. Allo stesso modo, per una donna che risulti negativa al Pap-test a 64 anni, si può escludere questo tumore anche per gli anni futuri, visti i tempi di sviluppo molto lenti.

L'esame consente di verificare la presenza di cellule anomale sulla superficie del collo dell'utero. Il Pap-test è un test di screening che, si effettua cioè in donne sane, senza alcun segno di possibile malattia, per individuare precocemente tumori del collo dell'utero o alterazioni che col passare degli anni potrebbero diventarlo. L'esame si effettua nel corso di una normale visita ginecologica, durante la quale si applica lo speculum, uno speciale strumento che dilata leggermente la vagina in modo da favorire il prelievo. L'operatore inserisce poi delicatamente una speciale spatola e un bastoncino cotonato che servono a raccogliere piccole quantità di muco rispettivamente dal collo dell'utero e dal canale cervicale. Su questo campione, in laboratorio, si cercheranno le cellule esfoliate dal tessuto, perché siano esaminate con appositi metodi di colorazione e un approfondito esame computerizzato.

L’introduzione del Pap-test ha diminuito la mortalità per tumore della cervice perché è in grado di identificare tumori ancora piccoli e quindi ancora guaribili quanto le precancerosi cioè quelle alterazioni benigne che col tempo possono evolvere in tumore.

I progressi della ricerca (che hanno associato il cancro del collo dell'utero all'infezione da Papillomavirus) e quelli delle tecniche diagnostiche (in particolare la messa a punto di test genetici) stanno rivoluzionando il consolidato Pap-test.
Oggi sono disponibili, infatti, test in grado di rilevare il DNA del Papillomavirus sulla superficie del collo dell'utero (e quindi la presenza di un'infezione) e di anticipare così ulteriormente la diagnosi. (Per i consigli pratici consulta la voce HPV test nella Guida esami). Il test comincia a essere impiegato in alcune aree del Paese come indagine di "primo livello" al posto del Pap-test, all'interno dei programmi di screening organizzati, ma per il momento soltanto allo scopo di valutarne la fattibilità e l'efficacia. L’HPV-DNA test è particolarmente importante perché è noto che alcuni ceppi virali hanno maggiore attività cancerogena in particolare 16, 18, 31, 33, 35 ma anche altri. L'impiego dell'HPV test potrebbe cambiare completamente le indicazioni dello screening del cancro dell'utero. I risultati di ampi studi scientifici, infatti, suggeriscono che il test HPV debba essere eseguito a intervalli più lunghi (almeno cinque anni) rispetto ai tre anni previsti per il Pap-test e che **non debba essere impiegato prima dei 30-35 anni.**
Attualmente si raccomanda di eseguire il PAP-test una volta all’anno a partire dall’inizio dell’attività sessuale, nelle donne di trent’anni o più è raccomandato anche l’HPV-DNA test.
Nella maggior parte dei casi le cellule che possono portare al tumore della cervice non danno immediatamente origine al cancro vero e proprio, ma generano, inizialmente, quelle che i medici chiamano lesioni precancerose. Queste lesioni sono chiamate CIN (neoplasia cervicale intraepiteliale), SIL (lesione intraepiteliale squamosa) o displasia e possono progredire lentamente nel corso degli anni verso la forma tumorale. In realtà non tutte le lesioni precancerose danno origine a un tumore: in molti casi, infatti, regrediscono spontaneamente senza alcun trattamento. È comunque fuori da ogni dubbio che prevenire la formazione di tali lesioni o diagnosticarle e curarle precocemente permette di ridurre drasticamente e quasi di eliminare l'insorgenza del tumore della cervice nella popolazione.

Limitare il numero dei partner sessuali e cercare di evitare rapporti con persone a rischio restano due consigli utili per la prevenzione, anche se la strategia vincente in questo senso si basa sui controlli ginecologici regolari.

Il vaccino anti-HPV

Dalla fine del 2007 in Italia, per prevenire l'infezione da HPV, è in vigore una campagna che raccomanda e offre gratuitamente la vaccinazione contro il virus alle ragazze **tra gli 11 e i 12 anni di età ,** prima cioè che inizi la loro attività sessuale e che aumenti quindi la probabilità di contagio. Si tratta di un **vaccino** () capace di tenere lontani i due tipi di HPV responsabili della maggior parte dei tumori della cervice (HPV 16 e HPV18). Alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età. La maggior parte delle Regioni prevedono, inoltre, il pagamento agevolato per le fasce di età non oggetto di chiamata. Gli studi effettuati sulla popolazione adulta con una vita sessuale già attiva non hanno mostrato un beneficio nella vaccinazione di questa categoria di persone, in quanto circa sette donne adulte su 10 sono già entrate in contatto con il virus e lo hanno eliminato dal proprio organismo grazie all'azione del sistema immunitario.
Potrebbe essere opportuno, invece, vaccinare i giovani maschi, sia etero sia omosessuali, in quanto costituiscono un serbatoio di contagio anche per le donne.
Sono disponibili due vaccini che vengono somministrati per via intramuscolare in tre dosi nell'arco di sei mesi: uno bivalente e uno quadrivalente. Il primo è diretto contro i ceppi 16 e 18 del virus, in grado di causare lesioni precancerose e responsabili del 70% dei tumori della cervice uterina, mentre nel secondo, alla protezione contro i ceppi citati, si aggiunge anche quella contro il 6 e l'11 che causano la formazione di condilomi a livello genitale.
La vaccinazione difende dalle infezioni, ma non evita alle ragazze di sottoporsi a regolari controlli, come il Pap-test, a partire dai 25 anni. Il vaccino-anti HPV protegge, infatti, solo da alcuni ceppi pericolosi del virus e non da altri che, anche se più raramente, possono causare lesioni cellulari a livello della cervice.

Si sta valutando inoltre l'opportunità di estendere la vaccinazione agli uomini, dato il sempre più chiaro legame tra infezione da HPV e i seppur più rari carcinomi di ano, pene e tumori della testa e del collo, anche se una buona copertura vaccinale delle ragazze dovrebbe già limitare i contagi nei maschi.

Segni e sintomi

Le fasi iniziali del tumore cervicale sono in genere asintomatiche e i sintomi più comuni spesso possono essere legati ad altre patologie di tipo non tumorale. Tra i campanelli d'allarme che possono far sorgere il sospetto di tumore della cervice uterina ci sono, per esempio, perdite di sangue, perdite vaginali senza sangue o dolore durante i rapporti sessuali. Il sanguinamento può comparire tra un ciclo mestruale e l'altro o dopo una stimolazione meccanica (quale un rapporto sessuale, una lavanda vaginale o una visita ginecologica). L'aumento delle secrezioni vaginali anomale può essere un altro segno; altri sintomi comprendono dolore nella zona pelvica o lombare, sangue nelle urine e gonfiore alle gambe.

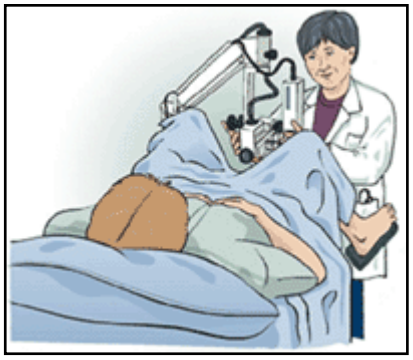
Diagnosi

Il tumore delle cervice uterina può essere diagnosticato in fase molto iniziale o addirittura precancerosa se viene effettuato regolarmente lo screening mediante il Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello. Oggi i risultati del Pap-test sono espressi secondo la cosiddetta "classificazione di Bethesda" che tiene conto di alcuni parametri validi a livello internazionale. Il ginecologo oncologo sarà quindi in grado di stabilire quanto aggressiva rischia di essere un'eventuale **alterazione pre-cancersosa** e stabilire con più efficacia la strategia di intervento.

Se il Pap-test è negativo, l'esame può essere ripetuto dopo tre anni, ma se vengono riscontrate anomalie il medico potrà prescrivere ulteriori esami, come per esempio la ricerca del DNA del virus del Papilloma umano (HPV-DNA test) o la colposcopia. La presenza nelle cellule di DNA virale è un indice prognostico negativo, perché il virus è responsabile della trasformazione in senso canceroso delle cellule della cervice: si procederà quindi a ulteriori approfondimenti.

- ✓ **Visita Ginecologica:** è l'esame più importante per la diagnosi di tumore della cervice in quanto consente di visualizzare la superficie della cervice, eseguire il PAP-test e l'HPV-DNA test.

Figura 3



- ✓ **Colposcopia:** *(Figura 3)* è l'esame di II livello che segue la visita ginecologica in caso di alterazioni del PAP-test o anomalie all'ispezione della vagina e/o del collo dell'utero. La colposcopia che come il Pap-test dura pochi minuti, è indolore e viene eseguita dal ginecologo in ambulatorio. Si basa sull'osservazione ravvicinata della cervice uterina grazie a uno speciale microscopio posto di fronte alla paziente e che permette anche di illuminare la regione da esaminare. Prima di procedere all'osservazione il ginecologo tratta la cervice con una soluzione a base di acido acetico che mette in risalto eventuali aree contenenti cellule anomale che possono essere direttamente prelevate con un apposito strumento e osservate al microscopio. Durante l'effettuazione degli esami possono essere fotografate parti anatomiche per essere utilizzate a scopo di documentazione.

  Esame istologico. La certezza della diagnosi (presenza di eventuali cellule tumorali) viene posta solo ed esclusivamente attraverso l'esame istologico che viene effettuato dal ginecologo con una resezione di un piccolo frustolo di tessuto sospetto in corso di colposcopia che viene, poi, analizzato al microscopio.

  Due sono i tipi principali di cancro della cervice uterina:

  - Il ***carcinoma a cellule squamose***, che si sviluppa dalle cellule piatte che ricoprono la superficie esterna della cervice uterina; rappresenta la forma più diffusa;

- l'***adenocarcinoma***, che si sviluppa dalle cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale (endocervice). Avendo origine dall'interno del canale cervicale, la diagnosi dell'adenocarcinoma con il Pap-test può essere più complessa.

Altre forme meno comuni sono: il ***carcinoma adenosquamoso***, il ***carcinoma a cellule chiare*** e il ***carcinoma a piccole cellule***.

Il referto istologico può fornire anche altre informazioni importanti, quali il grado di aggressività delle cellule tumorali e la dimostrazione che le cellule tumorali hanno raggiunto i vasi sanguigni.

✓ **Esami del sangue:** non è possibile arrivare alla diagnosi attraverso gli esami del sangue. Esiste un marcatore tumorale noto come SCC che può essere dosato nel sangue e che può essere elevato nelle pazienti con tumore della cervice, tuttavia, vista la scarsa specificità e sensibilità, non può essere utilizzato come strumento per escludere o confermare la diagnosi. Raramente il tumore può causare un sanguinamento tale da determinare un importante abbassamento dell'emoglobina (parametro che rientra tra i test ematochimici di routine) o può essersi diffuso in altri organi causando alterazioni dei parametri di funzionalità renale e/o epatica.

✓ **Esami radiologici:** la diagnosi di tumore della cervice si basa principalmente sulla visita ginecologica e sul prelievo citologico e/o bioptico (resezione di un piccolo frustolo di tessuto sospetto in corso di colposcopia) mentre gli esami radiologici quali ecografia, TC (Tomografia Computerizzata), radiografia rivestono un ruolo non tanto nella diagnosi del tumore quanto nelle fasi successive alla diagnosi stessa.

Stadiazione

Una volta ottenuta la conferma istologica della presenza di cellule tumorali maligne da carcinoma della cerivice, è necessario valutare le dimensioni del tumore, il rapporto con gli organi vicini (utero, retto, ovaie, vescica) ed eventuali diffusioni del tumore a distanza (metastasi). Questa procedura viene definita stadiazione. È una fase che è comune a tutte le diagnosi di tumore in quanto il medico deve, in base a questi dati, stabilire il trattamento più idoneo. Il cancro della cervice uterina tende a diffondersi più spesso ai tessuti vicini, situati nella pelvi, ma può estendersi anche ai linfonodi o ad organi distanti dalla pelvi (polmoni e meno frequentemente fegato e ossa). È importante sottolineare che, se il tumore si diffonde ad altri organi (es. polmoni o ossa), queste lesioni, conosciute con il nome di metastasi, sono costituite dalle stesse cellule di cancro della cervice uterina e vanno trattate come tali (tumore della cervice in fase metastatica).

Per effettuare la stadiazione il medico si avvale dei seguenti esami radiologici (TAC-RMN-PET) ed endoscopici (cistoscopia e rettoscopia):

- ✓ **Risonanza magnetica (RMN):** si effettua non utilizzando radiazioni bensì un potente magnete collegato a un computer, è un esame particolarmente indicato per lo studio degli organi pelvici, rispetto alla TC consente di valutare meglio i margini del tumore, i rapporti con i distretti circostanti e le eventuali infiltrazioni. È spesso richiesto dai ginecologi prima dell'intervento chirurgico o dai radioterapisti prima della radioterapia ed è fondamentale per valutare alcune caratteristiche del tumore che definiscono lo stadio (in termini di estensione di malattia): **1.** l'estensione alla vagina **2.** L'invasione di organi e/o strutture adiacenti la cervice **3.** La presenza di idronefrosi (blocco ostruttivo delle vie urinarie che porta ad accumulo di urina all'interno del rene e che si associa ad un "rigonfiamento renale").
- ✓ **Visita ginecologica in narcosi.** Si tratta di un esame molto importante per la stadiazione dei tumori della cervice uterina. Per tale motivo e anche per eseguire la visita nelle migliori condizioni senza provocare dolore, si effettua spesso in narcosi, ovvero mediante la somministrazione di farmaci (narcotici) che inducono anestesia generale. Nel corso della visita viene eseguita l'esplorazione vaginale e rettale insieme, in modo da esaminare lo stato dei tessuti posti intorno alla cervice uterina e valutarne l'eventuale infiltrazione da parte del tumore.
- ✓ **Tomografia assiale computerizzata (TAC):** si effettua grazie ad una macchina che emette raggi x e consente di acquisire immagini ad alta risoluzione di cervello, torace, addome superiore e inferiore. La risoluzione è aumentata dall'utilizzo del mezzo di contrasto che fornisce informazioni particolarmente importanti per lo studio di aree anomale. In caso di diagnosi di tumore della cervice in genere ci si limita allo studio dell'addome per valutare l'estensione del tumore nella pelvi e l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi. Nei casi in cui sia indicato lo studio dei polmoni si allarga l'esame al torace che con la TC si può valutare in maniera più accurata che con la radiografia. È particolarmente indicata nelle forme localmente avanzate trattate con chemioterapia pre-chirurgica (neoadiuvante).
- ✓ **Tomografia ad emissione di positroni/TC (PET/TC):** A differenza degli esami precedenti che descrivono la forma e le dimensioni di noduli sospetti e di eventuali metastasi e la loro vascolarizzazione, la PET consente di visualizzarne l'attività in termini di captazione o "consumo" di un tracciante radioattivo: il glucosio (zucchero) radiomarcato. Il glucosio è uno zucchero normalmente utilizzato anche dai tessuti sani, tuttavia le cellule tumorali per la loro proliferazione e crescita incontrollata ne consumano molto di più e presenteranno una captazione abnorme alla PET. La PET è definita esame strumentale di II livello, cioè viene di solito richiesta in caso di dubbi alla TAC o alla RMN (come noduli sospetti per metastasi di cui si voglia accertare la natura). Con la PET si hanno, pertanto, maggiori informazioni circa le lesioni dubbie, il coinvolgimento linfonodale ed in particolare la risposta al trattamento chemioterapico pre-chirurgico. Tuttavia la non completa accessibilità sul territorio e la mancanza di esperienze cliniche consolidate, fanno della PET-TC un esame diagnostico ancora non routinario

- ✓ **Cistoscopia:** è un esame eseguito a livello ambulatoriale che consente di visualizzare l'interno della vescica e dell'uretra (condotto che collega la vescica all'esterno) mediante l'introduzione per via naturale (senza incisioni chirurgiche) di appositi strumenti ottici flessibili detti endoscopi. Un sottile strumento a fibre ottiche, in passato rigido ma oggi sempre più frequentemente flessibile (cistoscopio), con all'estremità una piccola telecamera, viene inserito nell'uretra. Da qui viene fatto giungere lentamente a livello della vescica, che viene dilatata mediante l'immissione di acqua sterile. Tale metodica è fondamentale nella stadiazione della malattia e per valutare l'eventuale estensione del tumore della cervice alla vescica, condizione che modifica lo stadio oltre che l'approccio terapeutico.

  Rettosigmoidoscopia: è un'indagine strumentale anch'essa endoscopica come la cistoscopia che permette di vedere direttamente le pareti dell'ultima parte del colon (sigma e retto). Come la cistoscopia, infatti, la rettosigmoidoscopia dà informazioni sull'eventuale infiltrazione di sigma e retto da parte del tumore della cervice.

Una volta effettuati visita ginecologica, biopsia con esame istologico ed esami radiologici, la stadiazione è completata e la malattia rientrerà in uno dei 4 stadi **FIGO** (il sistema di classificazione più utilizzato che prende nome dalla International Federation of Gynecology and Obstetrics). Un sistema di classificazione rappresenta un modo per riassumere il grado di diffusione del tumore. Come per altre neoplasie, anche per il tumore della cervice questa classificazione, definita anche "stadiazione", è concepita in modo tale da stratificare la diffusione tumorale in quattro stadi:

Stadio I:	tumore visibile solo al microscopio e strettamente confinato alla cervice. Questo stadio si suddivide in **IA** ed **IB** in base alla profondità d'invasione;
Stadio II:	tumore che invade i tessuti oltre l'utero senza raggiungere la parete pelvica né il terzo inferiore della vagina. Questo stadio si suddivide ulteriormente in **IIA (1 e 2)** e **IIB** in base al diametro del tumore (< o > a 4cm) ed all'invasione dei parametri (una struttura che sostiene l'utero nella cavità pelvica);
Stadio III:	tumore che si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi (blocco ostruttivo delle vie urinarie che porta ad accumulo di urina all'interno del rene e che si associa ad un "rigonfiamento renale") e/o rene non funzionante.
Stadio IV:	tumore che si estende oltre la pelvi o che coinvolge gli organi vicini (la vescica-dopo aver effettuato cistoscopia o il retto dopo aver effettuato rettoscopia) o organi a distanza.

Trattamento

Chirurgia

Il trattamento chirurgico è estremamente vario nei tumori della cervice uterina e dipende dallo stadio di malattia, da fattori di rischio emersi all'esame istologico (fattori di rischio patologici) oltre che dalle condizioni cliniche, dall'età e dalla volontà del paziente. Pertanto, può variare da trattamenti conservativi (conizzazione e trachelectomia), all'isterectomia classica e modificata fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica.

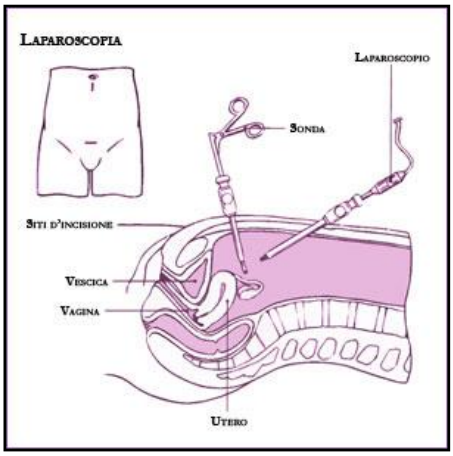
- ✓ **Conizzazione:** asportazione (solitamente a forma di cono) di una parte della cervice uterina
- ✓ **Trachelectomia:** asportazione del collo dell'utero
- ✓ **Isterectomia radicale:** l'asportazione dell'utero, della cervice, dei linfonodi (linfoadenectomia) pelvici e di una porzione di vagina rappresenta il trattamento cardine oltre che esclusivo del tumore della cervice in stadio precoce (FIGO IA1 –IA2). Nelle donne in post-menopausa e negli stadi avanzati tale intervento prevede anche l'asportazione di entrambe le ovaie (annessiectomia bilaterale). Mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata. Negli stadi localmente avanzati (FIGO IB2- IVA) l'isterectomia radicale costituisce un'opzione terapeutica in corso di valutazione in studi clinici, tuttavia largamente utilizzata in Italia. Questa è solo una delle opzioni di trattamento e va considerata come subordinata allo standard attualmente costituto dal trattamento integrato concomitante esclusivo con chemioterapia e radioterapia.

L'intervento chirurgico può essere effettuato per via **laparotomica** o **laparoscopica**:

- ✓ **Isterectomia Laparotomica:** è l'isterectomia classica in cui si pratica un taglio in addome che può essere verticale sulla linea mediana o trasversale (incisione "bikini"). Entrambe le incisioni di solito guariscono lasciando una cicatrice molto piccola. Una variante è costituita dall'**isterectomia vaginale** in cui l'utero viene rimosso per via vaginale, in tal caso le cicatrici sono vaginali e non visibili.

Figura 4

- ✓ **Isterectomia Laparoscopica** (*Figura 4*)**:** la laparoscopia, LPS, è una tecnica chirurgica, minimamente invasiva, eseguita in anestesia generale che permette di "vedere" all'interno dell'addome attraverso uno strumento ottico chiamato laparoscopio; richiede solo 3-4 piccole incisioni addominali, attraverso cui s'introducono prima il laparoscopio, collegato ad una telecamera in sala operatoria, e poi gli altri strumenti chirurgici necessari (elettrodi, laser, strumenti, suture etc.). Nell'**isterectomia vaginale laparoscopicamente assistita**, l'utero viene separato dagli organi vicini in laparoscopia ma rimosso attraverso la vagina.
- ✓ **Isterectomia robotica:** è l'evoluzione della laparoscopia,

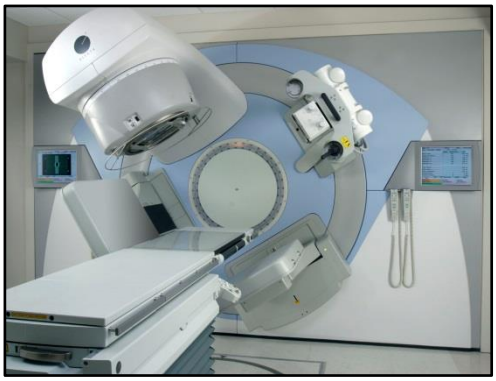


si esegue grazie a robot creati apposta per il tavolo operatorio; il robot è dotato di bracci meccanici che s'inseriscono in addome attraverso 3-4 piccole incisioni di 8 mm e agiscono guidati da una console pilotata dal chirurgo. Questa tecnica riduce i tempi dell'intervento e del recupero post-operatorio, le cicatrici residue sono minime tuttavia è una procedura a tutt'oggi effettuata in pochi centri e da pochi chirurghi esperti.

Qualunque sia la tecnica chirurgica utilizzata l'asportazione dell'utero ha come conseguenza l'impossibilità di avere gravidanze. Se vengono asportate anche le ovaie s'instaura la cosiddetta menopausa chirurgica che ha conseguenze sull'*osteoporosi* (patologia che provoca indebolimento delle ossa per perdita di calcio e minerali) e sulla *libido* (calo del desiderio sessuale). Come per qualsiasi altro intervento chirurgico le possibili complicanze dell'isterectomia possono essere infezione della ferita o difficoltà di guarigione della stessa. Altri possibili effetti riguardano la perdita della continenza urinaria. In particolare tra gli eventi più frequenti si annoverano:

- Infezione profonda o superficiale.
- Sanguinamento durante o dopo l'operazione. Ciò può richiedere una trasfusione di sangue.
- Rallentata cicatrizzazione della cicatrice chirurgica o dolore
- Comparsa a distanza di tempo di ernia addominale (laparocele)

Figura 5



Radioterapia

La **radioterapia** (detta anche terapia radiante) utilizza radiazioni ad alta frequenza erogate da un macchinario detto acceleratore lineare (*Figura 5*) per distruggere le cellule neoplastiche e ridurre le dimensioni del tumore. La radioterapia prevede l'erogazione di dosi differenti di radiazioni, con piani di trattamento diversi a seconda della finalità terapeutica.

Il carcinoma della cervice uterina può essere trattato sia con la radioterapia esterna che con quella interna, detta brachiterapia, o più spesso con una combinazione di entrambe (nel trattamento con finalità radicale). L'avanzamento delle tecniche d'irradiazione ha consentito grandi passi avanti in questo settore e ad oggi si tratta di trattamenti che possono avere delle complicanze ma che sono ben tollerati nella stragrande maggioranza dei casi.

Radioterapia esterna

Le radiazioni sono emanate da una macchina esterna all'organismo attraversano la cute della parete addominale (perciò si parla di irradiazione percutanea) e colpiscono direttamente il tessuto invaso dal tumore. Fase fondamentale della radioterapia è la pianificazione del trattamento in cui viene delimitata esattamente la zona da irradiare con l'ausilio della Tomografia Computerizzata (TC). In questo modo i raggi sono diretti in modo mirato e non ledono organi vicini come retto e vescica. Sulla cute si tracciano dei segni per mostrare al tecnico di radiologia, che eseguirà il trattamento, il punto esatto sul quale le radiazioni dovranno essere erogate. La zona evidenziata deve rimanere quanto più possibile asciutta per tutta la durata del trattamento in modo da evitare che si irriti. Prima di eseguire il trattamento, il tecnico di radiologia posiziona la paziente correttamente sul lettino e verifica che sia comoda. Durante la sessione di trattamento la paziente resta nella sala, ma è possibile comunicare con il tecnico che controlla lo svolgimento della procedura dalla stanza a fianco.

La radioterapia non è dolorosa, ma si deve rimanere assolutamente immobili per diversi minuti fino a che la sessione di trattamento non è terminata. La radioterapia non rende radioattivi ed è possibile stare a contatto con altre persone, compresi i bambini, senza alcun pericolo né per la paziente né per costoro.

Radioterapia interna (Brachiterapia o radioterapia intravaginale)

Nella brachiterapia si inseriscono direttamente in vagina degli applicatori (una sorta di tubicini) contenente una sorgente radioattiva che viene caricata dopo il posizionamento. La sorgente radiante resta per breve tempo nel corpo ed è poi rimossa. La brachiterapia viene associata solo in casi selezionati (interessamento vaginale esteso o margini vaginali coinvolti).

Esistono diverse modalità di trattamento in base alla finalità terapeutica che varia in base allo stadio di malattia ed alla presenza di particolari condizioni cliniche:

- ✓ **Radioterapia esclusiva.** Negli stadi iniziali (stadio FIGO IB1-IIA1) si pone come alternativa alla chirurgia radicale (isteroannessiectomia radicale con linfadenectomia sistematica pelvica). Di regola le pazienti dovrebbero essere trattate con una sola modalità terapeutica, evitando di associare programmaticamente chirurgia e radioterapia per ridurre il rischio di tossicità. La scelta del trattamento dipende da ragioni cliniche (età e condizioni generali della paziente, stato pre o post-menopausale, obesità), oncologiche (istologia, rischio di localizzazioni linfonodali), esperienza e filosofia delle singole istituzioni. Fattori che potrebbero far propendere per la chirurgia sono il basso rischio anestesiologico, l'età pre-menopausale (con possibilità di preservazione delle ovaie), il basso rischio di terapia adiuvante; negli altri casi dovrebbe essere preferibile la radioterapia. La radioterapia pelvica quando ha finalità esclusiva deve necessariamente essere associata alla brachiterapia endocavitaria cervico-vaginale. Dosi complessive (RT esterna più brachiterapia) dell'ordine di 80 – 85 Gy possono essere considerate adeguate. Le probabilità di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia superano il 90%, con tossicità

tardiva significativa inferiore al 3-4%. Per le neoplasie in stadio FIGO ≥ IB2, la radioterapia (sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia) va associata ad una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata su farmaci derivati del platino (lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia).

- ✓ **Radioterapia adiuvante o precauzionale.** Dopo aver effettuato l'intervento chirurgico per l'asportazione del tumore, sulla base dell'esame istologico definitivo, si stima la probabilità che il cancro possa ritornare. Alla luce di tale rischio il medico programma, se necessario, un trattamento definito "adiuvante" cioè post-chirurgico e finalizzato a ridurre il più possibile il rischio che la malattia ritorni. Questo trattamento può essere di radioterapia esterna ma più spesso prevede radioterapia esterna e brachiterapia. L'impiego della radioterapia adiuvante alla chirurgia è legato alla presenza di alcuni fattori di rischio evidenziati all'esame istologico del tumore (pezzo operatorio). Il trattamento può prevedere **1.** la sola brachiterapia vaginale (dose di 50Gy) effettuata nel caso in cui vi sia un dubbio o una conferma istologica di un residuo di malattia dopo l'intervento (presenza di tumore) sul margine di resezione vaginale; **2.** la sola radioterapia pelvica a fasci esterni effettuata in 6 settimane di trattamento alla dose di 50Gy in presenza di fattori di rischio minori (volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovascolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale) **3.** In presenza di condizioni dette di rischio maggiore (tumore presente sui margini chirurgici, o tumore esteso oltre l'utero con infiltrazione dei parametri o con metastasi linfonodali) è prevista un'estensione del campo d'irradiazione alle catene linfonodali (lombo-aortiche o iliache comuni) e l'associazione ad una chemioterapia. Negli ultimi due casi, se è presente infiltrazione del margine di resezione vaginale può associarsi la brachiterapia.

Effetti collaterali della Radioterapia:

- incontinenza urinaria, disturbi/dolore durante la minzione;
- nausea, diarrea, crampi addominali;
- secchezza e/o arrossamento della zona irradiata;
- infiammazioni vaginali in caso di irradiazione intravaginale;
- disturbi della sessualità (calo della libido, problemi vaginali e dolori)

Chemioterapia

I farmaci comunemente utilizzati sono il carboplatino o il cisplatino e taxolo (paclitaxel) somministrati in associazione per 4-6 cicli ogni 21 giorni. Altri farmaci da considerare per il trattamento della malattia metastatica e non responsiva alla terapia standard (carboplatino-taxolo) sono: ifosfamide, oxaliplatino, doxorubicina liposomiale pegilata, topotecan, docetaxel.
Nuovi farmaci e nuove prospettive terapeutiche si stanno aggiungendo all'armamentario delle terapie attualmente disponibili. Ad oggi però questi trattamenti sono da considerarsi sperimentali e il loro utilizzo è limitato all'ambito di studi clinici.

La **chemioterapia** è una modalità terapeutica che distrugge le cellule tumorali attraverso la somministrazione di farmaci, che possono essere assunti per bocca in forma di compresse, oppure iniettati per via endovenosa o intramuscolare La chemioterapia si definisce *trattamento sistemico*, perché il farmaco entra nella circolazione sanguigna, si diffonde nell'organismo e in questo modo può raggiungere e distruggere le cellule tumorali che si sono diffuse a distanza Una volta stabilito il tipo di chemioterapia, il medico decide il dosaggio dei farmaci in base al peso e all'altezza della paziente e al suo stato generale di salute. Il tempo d'infusione delle flebo così preparate dipenderà principalmente dal tipo di farmaco ma può variare in base alle condizioni cliniche della paziente. Negli ultimi 30 anni lo sviluppo dei farmaci anticancro ha subito una notevole accelerazione e con esso anche quello delle terapie cosiddette "di supporto" che verranno prescritte nei giorni successivi alla terapia (e talvolta nei giorni precedenti) per ridurre al minimo gli effetti collaterali.
Nella cura del tumore della cervice uterina il trattamento chemioterapico svolge un ruolo importante e complementare alla chirurgia ed alla radioterapia nei tumori localmente avanzati, mentre nella malattia metastatica la chemioterapia continua ad avere un intento solo palliativo.

Come la radioterapia anche la chemioterapia può essere somministrata con diverse modalità ed in diverse fasi del trattamento del cancro della cervice:

- ✓ **Chemio-radioterapia (CT/RT) esclusiva.** La combinazione di chemioterapia e radioterapia (necessariamente comprensiva della brachiterapia) con finalità curative rappresenta lo standard di trattamento dei tumori della cervice uterina localmente avanzati (stadio FIGO ≥ IB2), questa si basa preferibilmente su farmaci derivati del platino.
  In questo caso il farmaco chemioterapico ha lo scopo di potenziare l'effetto della radioterapia, e viene utilizzato a dosi infeirori rispetto a quando lo stesso farmaco viene utilizzato non associato alla radioterapia.
  Il farmaco di scelta in associazione alla radioterapia è il cisplatino (alla dose di 30-40 mg/mq/settimana)

da avviare con l'inizio della radioterapia e proseguire per tutto il periodo del trattamento radiante (circa sei settimane). Il beneficio fornito dalla chemioterapia non è limitato all'utilizzo di regimi a base di platino ma è presente anche quando vengono utilizzati altri chemioterapici, e il vantaggio aumenta quando a questa terapia concomitante si fa seguire un trattamento sistemico (chemioterapia adiuvante), in particolare nelle forme più avanzate (stadio FIGO IIb-IVA).

- ✓ **Chemioterapia pre-chirurgica o neoadiuvante o primaria (NACT).** La chemioterapia neoadiuvante nel trattamento della malattia localmente avanzata deve essere considerata come un metodo chimico di riduzione del tumore o "debulking chimico", che precede il trattamento locale definitivo (intervento chirurgico). L'intento della chemioterapia neoadiuvante è quello, infatti, di ridurre il volume del tumore e delle metastasi linfonodalirendendo quindi possibile una chirurgia inizialmente considerata non indicata. Ad oggi, sebbene il cisplatino e l'ifosfamide siano da tempo considerati i chemioterapici più attivi, diversi studi hanno cercato nuove combinazioni efficaci ed associate ad una minore tossicità. Tra le associazioni proposte, la vinorelbina associata al cisplatino sembra essere promettente. La tripletta paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP) permette di ottenere un tasso di risposte superiore rispetto alla doppietta paclitaxel, cisplatino (TP), a fronte però di una maggior tossicità ematologica. Un'altra combinazione di farmaci utilizzati nella pratica clinica è costituita dall'associazione carboplatino/paclitaxel con schedula trisettimanale.

- ✓ **Chemioterapia adiuvante o precauzionale (post chirurgica o post CT/RT concomitante).** La somministrazione di alcuni cicli di chemioterapia dopo l'intervento chirurgico è una prassi molto frequente, e come la radioterapia ha lo scopo di ridurre il rischio che la malattia possa ritornare. I farmaci più utilizzati sono i derivati del platino, cisplatino e carboplatino, somministrati da soli o in combinazione con altri agenti come vinorelbina o paclitaxel. Una strategia molto utilizzata, nelle pazienti non sottoposte a radioterapia prima dell'intervento, è quella di effettuare prima alcuni cicli di chemioterapia e poi la radioterapia (trattamento sequenziale).

- ✓ **Chemioterapia esclusiva.** Quando il tumore dalla cervice si è esteso ad altri organi come ossa, fegato, polmoni (tumore della cervice metastatico) la malattia diviene inoperabile. Tale valutazione deve essere effettuata da un ginecologo oncologo esperto sulla base degli accertamenti radiologici. I farmaci utilizzati sono gli stessi elencati per la terapia adiuvante. Il cisplatino è, infatti, l'agente citotossico più attivo. Il carboplatino può essere considerato una valida opzione nel trattamento di gruppi selezionati di pazienti con malattia metastatica grazie al suo miglior profilo di tossicità. Tuttavia la combinazione cisplatino/paclitaxel continua ad essere preferibile e talvolta è necessario ricorrere ad altri agenti quali ifosfamide o capecitabina. Altri farmaci frequentemente utilizzati sono: l'ifosfamide, il paclitaxel, l'irinotecan, la doxorubicina pegilata, la vinorelbina ed il topotecan.

Effetti collaterali della chemioterapia

L'oncologo fornirà indicazione circa la tossicità del trattamento e prescriverà un'adeguata terapia di supporto volta alla prevenzione o alla riduzione di tali disturbi. Tra questi rientrano la somministrazione di farmaci antiemetici, di lassativi o antidiarroici.

- ✓ **Mielotossicità** (tossicità ematologica)**.** Con questo termine s'intende l'effetto della chemioterapia sul midollo osseo, cioè sul tessuto dell'organismo che produce globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, in termini di riduzione temporanea del numero dei globuli bianchi, delle piastrine e dei globuli rossi. Anche se la paziente non ha nessun sintomo e si sente bene, questi valori possono scendere esponendola ad infezioni, anemia e sanguinamenti di entità da lieve-moderata fino a gravi. Se la conta dei globuli bianchi è bassa, si è più a rischio di infezioni, mentre la riduzione delle piastrine può associarsi a maggiore rischio di sanguinamento. L'anemia (riduzione dei globuli rossi e dell'emoglobina) può comportare, invece, un senso di stanchezza. Durante il ciclo di chemioterapia pertanto, è necessario sottoporsi periodicamente ad esami del sangue (emocromo) e, su indicazione dell'oncologo, potrà essere indicato effettuare una terapia antibiotica, trasfusioni di sangue o somministrazione di altri farmaci di supporto (es. fattori di crescita per globuli bianchi o globuli rossi).
- ✓ **Astenia:** consiste nel senso di stanchezza che molto spesso le pazienti sperimentano in corso di chemioterapia; varia moltissimo da paziente a paziente, basti pensare che alcune donne continuano a lavorare e a condurre una vita normale, altre hanno bisogno di più riposo. Nella maggior parte dei casi riguarda i primi giorni dopo il trattamento ma talvolta può prolungarsi. Può aiutare una leggera attività fisica e ovviamente riposarsi quando necessario.
- ✓ **Alopecia:** è la caduta dei capelli, di norma non avviene quando si fa chemioterapia per un tumore della cervice perché i farmaci utilizzati sono cosiddetti 'non alopecizzanti' e causano, al più, una maggiore fragilità dei capelli o un lieve diradamento. L'alopecia completa o parziale, si associa, infatti, a tutti gli schemi di chemioterapia, dipende dai farmaci utilizzati che possono avere un profilo più o meno alopecizzante. Si instaura quando si scelgono regimi contenenti paclitaxel. È l'unica tossicità che, nonostante gli enormi progressi terapeutici nella cura dei tumori, non si riesce ancora a contrastare.
  Di solito, questo evento si verifica durante i primi cicli di trattamento e, indipendentemente dall'intensità, la durata è parallela a quella della chemioterapia. L'effetto è, infatti, transitorio ed i capelli ricresceranno rapidamente al termine della chemioterapia.

- ✓ **Disturbi gastrointestinali:** includono nausea, vomito, diarrea. La nausea ed il vomito associati a chemioterapia possono essere d'intensità variabile e seconda dei farmaci e delle dosi utilizzate. La maggior parte delle terapie effettuate prevede il giorno stesso della chemioterapia la somministrazione di farmaci che prevengono la nausea ed il vomito detti antiemetici. Gli stessi farmaci verranno poi prescritti nei giorni successivi con la finalità di prevenire l'insorgenza tardiva dei sintomi.

- ✓ **Mucosite (infiammazione della mucosa orale):** in genere si manifesta con comparsa di afte (piccole ulcere) in bocca. Per evitare irritazioni al cavo orale e mucositi si consiglia un'adeguata igiene orale e l'effettuazione regolare di sciacqui con collutori a base di clorexidina. A volte può associarsi ad infezioni da funghi (candida albicans) tipica di pazienti nei quali si è avuta una concomitante riduzione dei globuli bianchi, tale infezione prevede, a seconda dell'intensità, una terapia locale (applicazione di gel o collutori) o sistemica (assunzione di farmaci in compresse o in flebo).

Altri effetti collaterali della chemioterapia includono il danneggiamento dei reni (nefrotossicità) e del sistema uditivo (ototossicità) e la neuropatia periferica (sensazione di addormento di mani e piedi e talora formicolii).
Anche se gli effetti collaterali possono essere duri da sopportare, comunque scompariranno alla conclusione del trattamento. È bene chiarire che gli effetti collaterali possono variare da persona a persona sia nell'intensità che nella tipologia dei disturbi stessi. Pertanto la terapia di supporto andrà modulata in relazione alle necessità del singolo paziente oltre che al tipo di terapia praticata.

Trattamento in base allo stadio

Tumori invasivi precoci (tumore confinato alle cervice uterina- stadio FIGO IA1-IB1).
Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice, e corrisponde agli stadi FIGO IA1-IB1, ed in particolare al carcinoma cosiddetto "microinvasivo" (IA1-IA2) e a quello clinicamente visibile ≤ 4 cm (IB1).
In questo stadio la chirurgia è l'opzione terapeutica standard. Questa prevede l'isterectomia radicale (vedi paragrafo sulla chirurgia). In casi molto selezionati in donne di età inferiore a 40 anni, con desiderio di prole sono state proposte tecniche chirurgiche meno invasive che non prevedono l'asportazione completa di utero e ovaie.

Tumori localmente avanzati (tumore che oltrepassa la cervice- stadio FIGO IB2 – IVA).

La chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi. La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è una opzione largamente impiegata in Italia, ma in attesa di un confronto con lo standard di radio-chemioterapia.

Tumori metastatici o in ripresa di malattia (stadio FIGO IVB).

Quando il tumore si localizza a distanza con presenza quindi di metastasi ad organi esterni alla pelvi (polmone, ossa , fegato) si parla di tumore metastatico della cervice uterina o in stadio FIGO IVB, ed il trattamento esclusivo è costituito dalla chemioterapia. È possibile a scopo palliativo (per alleviare i sintomi) avvalersi di trattamenti radioterapici mirati (ad esempio per ridurre il dolore da metastasi ossee).

Dopo essersi sottoposte a terapie curative, siano esse chirurgiche o combinate (chemio-radioterapia esclusiva) c'è il rischio che il tumore si ripresenti. Ciò può verificarsi più frequentemente entro i primi 2 anni dalla diagnosi. Si parlerà in questo caso di recidiva di malattia. È la condizione in cui il tumore si ripresenta dopo trattamento radicale (chirurgia, chemioterapia o radioterapia). Il tumore, in questa fase, può ripresentarsi (metastatizzare) nella regione pelvica, nei linfonodi o in altri organi. Il trattamento cambierà in relazione alla prima terapia effettuata e soprattutto alle sede di ripresa di malattia. In caso di recidiva locoregionale sarà possibile, infatti, avvalersi della radioterapia pelvica o della chirurgia in donne che rispettivamente sono state trattate con ciascuna di queste procedura alla diagnosi. In caso di interessamento di organi a distanza trattamento d'elezione è la chemioterapia; in alternativa può essere utile partecipare a studi clinici.

Tabella riassuntiva dei trattamenti in base allo stadio

IA - IBI	CHIRURGIA
IB2 - IVA	RADIOCHEMIOTERAPIA ESCLUSIVA *oppure* RADIOCHEMIOTERAPIA SEGUITA DA CHIRURGIA *oppure* CHEMIOTERAPIA SEGUITA DA CHIRURGIA
IVB	CHEMIOTERAPIA

Nuove prospettive terapeutiche

Ad oggi, i dati disponibili per l'impiego di nuovi farmaci a bersaglio molecolare non sono tali da aver ottenuto l'approvazione all'utilizzo nella normale pratica clinica. Al momento non ci sono chiare evidenze che suggeriscano un trattamento specifico per l'adenocarcinoma della cervice uterina e il tumore adenosquamoso. Promettenti sono, tuttavia, i risultati ottenuti da nuovi farmaci a bersaglio molecolare appartenenti alla classe dei farmaci antiangiogenetici (che agiscono cioè sulla vascolarizzazione del tumore) associati alla chemioterapia standard.

Follow up

Col termine 'follow up' s'intende l'insieme dei controlli clinico-strumentali che seguono la diagnosi e il trattamento del cancro e servono a diagnosticare precocemente un eventuale ritorno della malattia nella sede dell'operazione o in altre parti del corpo.

Nel caso del tumore della cervice, alla conclusione del percorso di trattamento, che può consistere nel solo intervento chirurgico o in una combinazione di chirurgia, radioterapia e/o chemioterapia, sarà il medico ad indicarvi con che cadenza effettuare i controlli e a darvi indicazioni per fissare la prima visita di follow up.

All'inizio i controlli avranno una frequenza più ravvicinata (tre-quattro mesi per i primi 2 anni), per poi diradarsi nel tempo (ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e poi una volta all'anno); per i casi di tumore in stadio iniziale (molto piccolo alla diagnosi) si può partire con visite ogni 6 mesi già dal 1° anno.

La visita di follow up deve comprendere:

- ✓ Raccolta dell'anamnesi: colloquio con il medico per individuare eventuali sintomi sospetti
- ✓ Visita ginecologica vaginale
- ✓ Esplorazione rettale

Il medico chiederà di esibire esami del sangue ed esami radiologici, in base al rischio di ripresa di malattia che è strettamente correlato allo stadio del tumore alla diagnosi e all'istologia. Le visite di controllo rappresentano il momento giusto per condividere le vostre ansie o paure con il vostro oncologo e per porgli qualunque domanda. Tuttavia, se nei periodi di intervallo tra un controllo e l'altro aveste dei problemi o avvertiste nuovi sintomi, dovrete contattare il vostro oncologo al più presto possibile. Molte pazienti riferiscono di sentirsi molto agitate, almeno all'inizio, nei periodi che precedono i controlli. Non spaventatevi: ciò è assolutamente naturale. In tale situazione potrebbe essere utile avere aiuto dai familiari, dalle amiche oppure da una delle organizzazioni che si occupano di cancro della cervice uterina.

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79
Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it