

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DELLA CERVICE LOCALMENTE AVANZATO

Clementina Cantatore, Luigi Selvaggi, Vera Loizzi, Teresa Lavermicocca, Francescapaola Magazzino, Gennaro Cormio

Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A" Dip. di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche. Università di Bari

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa. Clementina Cantatore

Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A" Dip. di Scienze chirurgiche Generali e Specialistiche. Università di Bari
Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (BA) Italia

tel: +39 3391364831; fax: +39 080 5592728; e-mail: clemcant@yahoo.it

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. **Material and Methods:** Between 1992 to 2005, all consecutive women with locally advanced cervical cancer receiving neoadjuvant chemotherapy were identified. **Results:** Sixty-seven patients received neoadjuvant chemotherapy: 34 were stage I, 28 stage II, and 5 stage III. Clinical response to neoadjuvant chemotherapy occurred in 61 patients, including 6 with complete and 55 with partial response; 5 women showed stable disease and 1 progressed. After neoadjuvant chemotherapy, fifty-eight women underwent surgery whereas the remaining nine received radiation. Hematologic toxicity was seen in 14 patients with most of them consisting in severe anemia. The 5-year survival rate and median survival were 63% and 93 months. In univariate analysis, response to neoadjuvant chemotherapy, treatment after neoadjuvant chemotherapy, cervical stromal invasion >50% and lymph nodes involvement were important prognostic factor responsible for survival. **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery seems to be tolerated and active in the treatment of locally advanced cervical cancer and might be an alternative choice of therapy to chemoradiation. A prospective randomized trial with a larger number of cases is needed.

Key words: *neoadjuvant chemotherapy; cervical cancer*

RIASSUNTO

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è di valutare la efficacia e la tossicità della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma localmente avanzato della cervice uterina. **Materiali e metodi:** Sono state arruolate nel nostro studio tutte le donne trattate per carcinoma della cervice uterina dal 1993 al 2005. **Risultati:** Sono state arruolate 67 pazienti, di cui 34 con stadio I, 28 stadio II, e 5 stadio III. 61 pazienti hanno avuto una risposta alla chemioterapia neoadiuvante, di cui 6 completa e 55 parziale; 5 hanno avuto una stabilità di malattia e solo una paziente è progredita alla chemioterapia. Delle 67 pazienti, 58 sono state sottoposte a intervento chirurgico e le rimanenti 9 hanno ricevuto un trattamento radioterapico. La tossicità ematologica che consisteva maggiormente in anemia severa è stata riscontrata in 14 pazienti. La sopravvivenza a 5 anni e la sopravvivenza media erano rispettivamente del 63% e di 93 mesi. Dall'analisi univariata, è emerso che i fattori prognostici sono: la risposta alla chemioterapia neoadiuvante, il trattamento dopo terapia neoadiuvante, l'invasione stromale cervicale >50%, l'interessamento linfonodale. **Conclusioni:** La chemioterapia neoadiuvante seguita alla chirurgia sembra essere un trattamento ben tollerato e efficace nel carcinoma localmente avanzato della cervice uterina e potrebbe essere un'opzione di trattamento alternativo alla chemioradioterapia standard. È necessario un trial randomizzato prospettico di confronto.

Parole chiave: *chemioterapia neoadiuvante; carcinoma cervice*

INTRODUZIONE

Sebbene l'incidenza del carcinoma della cervice abbia subito un declino sia nel Nord America che in Europa, esso rappresenta ancora il secondo cancro più comune nella donna e il quinto tumore maligno più frequente a livello mondiale. Storicamente il trattamento standard era rappresentato dalla radioterapia o dalla isterectomia radicale con linfadenectomia(1). La radioterapia radicale tende ad essere il trattamento di scelta per la malattia localmente avanzata (stadio IIb-IV) e offre un'alternativa all'isterectomia radicale per le pazienti con un tumore confinato alla cervice e più esteso di 4 cm (Ib2) (2).

Nel 1999, cinque trials clinici randomizzati condotti dal Gynecologic Oncology Group, dal Radiation Therapy Oncology Group e dal Southwest Oncology Group hanno mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza quando veniva somministrata una chemioterapia basata sull'uso di cisplatino durante la terapia radiante del carcinoma della cervice (3-5). In questo modo la chemioradioterapia concomitante è diventata la cura standard per gli stadi precoci ad alto rischio e per il carcinoma localmente avanzato. Negli ultimi anni un'alternativa nel management delle pazienti con carcinoma localmente avanzato consiste nella chemioterapia seguita dalla chirurgia radicale convenzionale. In questi casi la conoscenza precisa della risposta del

tumore alla chemioterapia rappresenta un punto essenziale per pianificare il trattamento ottimale. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia e la tossicità della chemioterapia neoadiuvante eseguita prima del trattamento chirurgico nelle pazienti con carcinoma localmente avanzato della cervice.

MATERIALI E METODI

Tra il Febbraio del 1995 e il Dicembre 2003, tutti i casi consecutivi di pazienti con carcinoma della cervice uterina trattate con chemioterapia neoadiuvante sono state inserite nello studio presso la Clinica Ostetrica Ginecologica della Università di Bari. I dati da analizzare sono stati collezionati a partire dai dati rilevabili dalle cartelle cliniche e dai referti delle indagini eseguite ambulatorialmente. I criteri di inclusione per la chemioterapia neoadiuvante sono stati: una diagnosi provata di carcinoma della cervice uterina, senza precedente trattamento, una sufficiente funzionalità ematologica, renale, epatica e assenza di una neoplasia secondaria. Tutte le pazienti sono state sottoposte a un esame fisico, prelievo colpocitologico, colposcopia, biopsie cervicali, Rx del torace, pielografia endovenosa, TAC o RMN della pelvi ed ecografia dell'addome e della pelvi. Cistoscopia e proctoscopia sono eseguite solo quando clinicamente indicate. Tutte le pazienti sono state stadiate attraverso i criteri di stadiazione clinica per il carcinoma della cervice della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO). Il regime di chemioterapia neoadiuvante è stato somministrato a pazienti a uno stadio Ib2 o più avanzati. I regimi di chemioterapia sono stati variati durante il tempo ed erano consistenti in cisplatino e vinorelbina, cisplatino e ifosfamide, cisplatino-ifosfamide e bleomicina, cisplatino e methotrexate. E' stata somministrata a tutte le pazienti prima dell'infusione chemioterapica una terapia antiemetica standard con ondansetron e desametasone. La risposta alla chemioterapia è stata stimata in accordo ai criteri WHO con esami fisici routinari e test di laboratorio (6).

Dopo il completamento della chemioterapia, tutte le pazienti sono state rivalutate con esami fisici e studi di imaging. Sono stati usati i seguenti criteri per la valutazione della risposta: risposta completa (CR) quando non c'era evidenza di malattia misurabile; risposta parziale (PR) se c'era una riduzione del volume del tumore maggiore del 50%; malattia progressiva (PD) se c'era un incremento del volume del tumore pari o maggiore al 25% , e malattia stabile (ST) se non c'erano condizioni di incontro con i criteri su citati. I casi che raggiungevano una completa o parziale risposta alla chemioterapia neoadiuvante sono stati sottoposti a isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica entro 4 settimane dal completamento della chemioterapia. Le donne con malattia stabile o progressiva erano sottoposte a radioterapia. Quando sono stati riscontrati fattori prognostici sfavorevoli in un reperto patologico, le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante o radioterapia. Inoltre, l'impatto dei fattori di rischio clinici e patologici sulla sopravvivenza delle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante è stato valutato con le curve di Kaplan-Meier e i parametri log-rank tests. Sono stati considerati significativi i test con un p value < 0.05.

RISULTATI

Abbiamo reclutato nel nostro studio 67 pazienti che sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante per carcinoma avanzato della cervice. Trentaquattro erano nello stadio Ib2, 5 Ila, 23 IIb e 5 allo stadio III. Il coinvolgimento radiologico linfonodale è stato evidenziato in 22 (32%) pazienti. Dieci (15%) pazienti hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e irinotecan, 36 (54%) con cisplatino e

vinorelbina, 3 (4%) con cisplatino e ifosfamide, il restante, 18 pazienti (27%), con bleomicina, cisplatino e methotrexate. Tutte le pazienti hanno ricevuto un regime terapeutico basato sul cisplatino con 80mg/m² di farmaco ogni 3 settimane. Il numero medio di cicli di chemioterapia neoadiuvante è stato di 3 (range 2-6). La tossicità ematologica di grado 3 e 4 è stata ritrovata in 14 (21%) pazienti: neutropenia in 10 pazienti, anemia in 3 e trombocitopenia in 1, rispettivamente. Non vi furono decessi correlati al trattamento e nessun paziente ha richiesto riduzione della dose. Circa un terzo delle pazienti mostrarono alopecia, 16% ebbero nausea e vomito, mentre nefrotossicità fu osservata solo in 3 pazienti (4%). La risposta clinica alla chemioterapia neoadiuvante si è evidenziata in 61 (91%) pazienti; 6 (10%) con risposta completa, 55 (81%) con risposta parziale; in aggiunta, 5 (8%) pazienti evidenziarono malattia stabilizzata mentre in 1 caso (1%) vi è stata progressione. Anche se nel nostro studio i regimi chemioterapici variavano nel tempo, nessuna differenza nella risposta è stata osservata tra i diversi farmaci ($p=0.23$).

Nel gruppo di 61 donne che avevano avuto una risposta clinica alla chemioterapia neoadiuvante, 58 sono state trattate successivamente con chirurgia. Di queste, 52 sono state sottoposte a isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica. In considerazione della invasione della malattia e della estensiva compromissione linfonodale evidenziate in corso di intervento, due pazienti furono sottoposte a isterectomia addominale totale con annessiectomia bilaterale, mentre in 4 pazienti fu eseguita una isterectomia addominale totale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica. Inoltre, tra le donne che hanno avuto una risposta clinica alla chemioterapia neoadiuvante, tre di queste hanno rifiutato la chirurgia complementare. Dal punto di vista istologico, delle 58 pazienti sottoposte a chirurgia, 6 (10%) hanno presentato una risposta istopatologica completa, 6 (10%) hanno rilevato un carcinoma in situ, 14 (24%) una invasione cervicale stromale inferiore al 50%, 32 (55%) invasione miometriale maggiore del 50%. Infine, invasione degli spazi linfovaskolari e coinvolgimento linfonodale è stato rilevato in 12 (20%) e 16 (28%) donne, rispettivamente; mentre compromissione parametricale e vaginale è stata osservata nell' 11% e 12% dei pazienti (Tabella I).

Tabella I. Dati Patologici (n=58)

Variabili	Numero pz e %
Invasione stromale cervicale	
no tumore	10% (6/58)
carcinoma in situ	10% (6/58)
invasione stromale cervicale < del 50%	24% (14/58)
invasione stromale cervicale > del 50%	55% (32/58)
Invasione spazi linfovaskolari	20% (12/58)
Compromissione linfonodale	28% (16/56)
Compromissione parametricale	11% (6/52)
Interessamento vaginale	12% (7/58)

In considerazione del valore prognostico di questi dati istologici, 17 pazienti hanno ricevuto terapia adiuvante consistente in radioterapia in 14 e chemioterapia nelle 3 rimanenti. Le 6 pazienti che avevano malattia stabile e progressiva alla chemioterapia neoadiuvante e 3 che avevano avuto risposta ma avevano rifiutato la terapia chirurgica, hanno ricevuto radioterapia esterna alla dose di 180cGy/die in 28 frazioni seguita da

brachiterapia intracavitaria ad alte dosi.

Il follow-up medio della popolazione in esame è stato di 45 mesi (4-130). Diciotto pazienti (27%) hanno avuto ripresa di malattia (15 locale e 3 a distanza): 10 pazienti con ricorrenza locale vaginale, 5 pelvica. Dieci pazienti sono state sottoposte a radioterapia pelvica con o senza chemioterapia, 6 hanno ricevuto solo chemioterapia, mentre 2 sono state sottoposte a nuova chirurgia. L'intervallo libero da malattia e la mediana di sopravvivenza globale di questi 18 casi è stato di 18 mesi (6-84) e 38 mesi (13-130), rispettivamente. La mediana di sopravvivenza globale della intera popolazione dei pazienti è stato di 93 mesi (4-130); mentre, il tasso di sopravvivenza a 3 anni e 5 anni è stato rispettivamente del 72% e 63%. In aggiunta, pazienti allo stadio Ib2-IIa hanno avuto un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 72% nei confronti del 51% per quelli allo stadio IIB-III. Delle 47 pazienti viventi soltanto 3 avevano evidenza di malattia, mentre 20 sono decedute per la progressione della malattia.

In aggiunta, abbiamo determinato il significato dei vari fattori clinici che possono essere responsabili della sopravvivenza. Fattori patologici prognostici quali stadio della malattia, regimi della terapia neoadiuvante, risposta alla chemioterapia neoadiuvante, trattamenti dopo la chemioterapia neoadiuvante, invasione miometriale > del 50%, interessamento linfonodale, invasione degli spazi linfovaskolari, sono stati sottoposti ad analisi univariata. I nostri dati indicano che la risposta alla chemioterapia neoadiuvante ($p < 0.0001$), il trattamento dopo la chemioterapia neoadiuvante ($p = 0.05$), la invasione stromale della cervice >50% ($p = 0.009$) e l'interessamento linfonodale ($p < 0.0001$) erano importanti fattori prognostici per la sopravvivenza (Tabella II).

DISCUSSIONE

Sulla base dei risultati di cinque trials nazionali pubblicati nel 1999, l'uso di una chemioterapia fondata sul cisplatino con una contemporanea terapia radiante è diventato il nuovo trattamento standard per le pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato (3-5). Una meta-analisi che include 4580 pazienti da 19 trial randomizzati è di supporto ai dati del nostro studio; essa mostrava infatti come una contemporanea chemioterapia fosse superiore alla sola radioterapia (7). In aggiunta al miglioramento del controllo locale della malattia, era dimostrata una significativa riduzione delle metastasi a distanza, sia nei regimi chemioterapici con platino sia in quelli senza platino. Questo era realizzato con cicli brevi di chemioterapia in combinazione con un trattamento locale; tale effetto era più evidente in trials che includevano un più ampio numero di carcinomi allo stadio I e II. Questa inaspettata riduzione delle ripetizioni a distanza ha sollevato la questione se la chemioterapia fosse anche attiva sulle micrometastasi. Il razionale per la chemioterapia neoadiuvante è che questo approccio dovrebbe ridurre il volume del tumore facilitando la chirurgia primaria. Inoltre, la chemioterapia data in un regime neoadiuvante potrebbe essere più efficace, in parte perché è somministrata ad un tumore non compromesso dal punto di vista del supporto ematico, in parte per una popolazione di cellule tumorali maggiormente chemiosensibili. Di conseguenza ciò determina un aumento della operabilità e una riduzione della perdita ematica. La nostra analisi retrospettiva è stata condotta per valutare il ruolo potenziale della chemioterapia neoadiuvante data

prima del trattamento chirurgico che era considerata standard per casi di malattia localmente avanzata prima della diffusione della chemioradioterapia concomitante. D'altro canto, i dati provenienti dalla maggior parte dei trials randomizzati che hanno esplorato l'uso della chemioterapia neoadiuvante non sono stati chiarificatori dal momento che si hanno variazioni da significativi aumenti a significative diminuzioni della sopravvivenza (8). Gli studi precedenti hanno esaminato una varietà di regimi. Comunque, tra questi la chemioterapia basata sul cisplatino rimane la favorita perché attraverso questa si sono ottenuti i migliori risultati (2-9). Sebbene nel nostro studio i regimi chemioterapici variavano durante il tempo, tutte le donne hanno ricevuto una chemioterapia a base di cisplatino e in entrambi i casi i diversi regimi terapeutici non hanno mostrato differenze nella risposta terapeutica e nella sopravvivenza delle pazienti. Questo risultato conferma l'effettivo ruolo della chemioterapia basata sul cisplatino nel trattamento di questa malattia anche se non ci sono evidenze di un effettivo vantaggio della terapia basata in combinazione con il platino o di una terapia basata

Tabella II. Analisi univariata della sopravvivenza basata sui fattori clinici e patologici

Variabili	Sopravvivenza media (mesi)	p-value
<i>Stadio</i>		<i>0,36</i>
I-IIa	93 (4-130 mesi)	
IIB-IIIa	N.R.	
<i>Sopravvivenza alla chemiotp neoadiuvante</i>		<i>0.26</i>
cisplatino+irinotecan	N.R.	
cisplatino +vinorelbina	N.R.	
cisplatino+bleomycina+metotrexate	93 (13-106 mesi)	
cisplatin + ifosfamide	38 (18-38 mesi)	
<i>Sopravvivenza alla risposta alla NACT</i>		<i><0.0001</i>
Risposta completa	N.R.	
Risposta parziale	N.R.	
Malattia stabile	16 (8-44 mesi)	
<i>Trattamento dopo chemioterapia neoadiuvante</i>		<i>0.05</i>
RT	23 (8-130 mesi)	
Chirurgia	N.R.	
<i>Invasione cervicale stromale (>50%)</i>		<i>0.009</i>
Si	93 (4-106 mesi)	
No	N.R.	
<i>Interessamento linfonodale</i>		<i><0.0001</i>
Si	30 (4-48 mesi)	
No	N.R.	
<i>Invasione spazi linfovaskolari</i>		<i>0.11</i>
Si	59 (6-112 mesi)	
No	N.R.	

sull'uso esclusivo del platino. Nel nostro studio la tossicità mostrata da queste combinazioni farmacologiche è risultata essere inferiore rispetto a quella di altri farmaci chemioterapici esaminati (9), nessuna delle pazienti ha necessitato di una riduzione del dosaggio e la nefrotossicità stimata non si è rilevata importante. Questi risultati sembrano simili a quelli riportati in vari studi di combinazioni farmacologiche per il carcinoma polmonare (10). I nostri risultati hanno ottenuto il 91% di risposta clinica alla chemioterapia basata sul cisplatino (6 risposte complete e 6 risposte nel reperto patologico di carcinoma in situ). I dati della nostra analisi confermano le ipotesi di un ruolo potenziale della chemioterapia neoadiuvante nel ridurre il volume del tumore facilitando la chirurgia. Inoltre, nel nostro studio un reperto interessante riguardava la riduzione dell'incidenza di metastasi linfonodali in seguito alla chemioterapia, il che potrebbe suggerire un vantaggio potenziale non solo nel trattamento del tumore primitivo ma anche sulla attività metastatica regionale e/o a distanza. D'altro canto bisogna sottolineare che la maggior parte delle pazienti con interessamento linfonodale sono state sottoposte a radioterapia postoperatoria e che l'associazione di tre regimi terapeutici può risultare in un protocollo ad alta tossicità.

Recentemente, Tierney et al. hanno fatto una review sistematica ed una meta-analisi sulla chemioterapia neoadiuvante per il carcinoma cervicale localmente avanzato (11). Sono state fatte due comparazioni che includevano la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla radioterapia radicale versus radioterapia da sola e un secondo studio che comparava la

chemioterapia neoadiuvante seguita alla chirurgia con o senza radioterapia versus radioterapia radicale da sola. Nella prima comparazione furono trovati alcuni interessanti risultati che hanno indicato come un ciclo chemioterapico della durata di 14 giorni o meno, o una dose di cisplatino di intensità maggiore o uguale a 25mg/m² per settimana tenda a mostrare un vantaggio della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza. Nel secondo confronto, l'analisi della sopravvivenza era significativamente a favore della chemioterapia neoadiuvante. Benché l'impatto sulla prognosi e sulla sopravvivenza potrebbe essere chiarito in futuro da ampi trials randomizzati, i nostri risultati hanno mostrato che l'outcome in termini di sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adjuvante erano simili a quelli riportati da trials clinici randomizzati sulla chemioradioterapia (3-5). Pertanto, il prossimo punto da valutare potrebbe essere quello di comparare la terapia chemioradiante a questo approccio al fine di valutare se la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia potrebbe essere una scelta di trattamento alternativa in quelle situazioni in cui la radioterapia non è ancora disponibile. Attualmente questa questione è analizzata dalla Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) in un trial randomizzato (EORTC 55994) che compara la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia alla chemioradioterapia. Chiaramente un ruolo definitivo della chemioterapia neoadiuvante dipenderà dell'analisi di trials clinici randomizzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:5-34
2. Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT. Gynecologic Cancers. Section 2. Cancer of the cervix, vagina, vulva. In: De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, vol. 2 Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:1526-56
3. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1144-53
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-61
5. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1606-13
6. WHO. *Handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva: World Health Organization, 1979.
7. Green JA, Kirwan M, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284):781-6
8. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67(1):61-9
9. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13(2):444-51
10. Edelmann DZ, Anteby SO. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer--where does it stand?: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(5):305-13
11. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2):360-7