

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DELLA CERVICE: DALLA RICERCA DI BASE ALLA CLINICA

Roberto Angioli, Filippo Bellati, Natalina Mancini, Innocenza Palaia,
Michela Angelucci, Pierluigi Benedetti Panici

Università Campus Bio Medico

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Roberto Angioli

Università Campus Bio Medico

Via E. Longoni 83, 00155 Roma (RM) Italia

tel: +39 3381286879 ; fax: +39 06 225413992; e-mail: r.angioli@unicampus.it

ABSTRACT

Concomitant chemoradiotherapy represents the standard treatment for patients affected by locally advanced cervical cancer. In the last decades some authors have suggested that neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery might be a valid alternative to standard treatment. This article reviews the use of chemotherapy as neoadjuvant treatment in cervical cancer. The rationale of this treatment, the pilot studies, the latest randomized studies and the application of chemotherapy before radiation therapy or before radical surgery, the application in the particular cases as well as the intra-arterial administration will be described and discussed.

Key words: *neoadjuvant; cervical cancer; chemotherapy.*

RIASSUNTO

Il trattamento standard per le pazienti affette da carcinoma avanzato della cervice uterina è la chemioradioterapia concomitante. Negli ultimi anni, molti autori hanno proposto la chemioterapia neoadiuvante come una valida alternativa al trattamento standard. Il presente articolo fa una panoramica riguardo all'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma della cervice uterina descrivendone il razionale, analizzando gli studi pilota, i conseguenti studi randomizzati che hanno portato alla sua applicazione prima della radioterapia o della chirurgia o nei casi particolari come per esempio la somministrazione intraarteriosa.

Parole chiave: *neoadiuvante; carcinoma della cervice uterina; chemioterapia.*

1. RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA NEL CARCINOMA AVANZATO DELLA CERVICE UTERINA

Il carcinoma della cervice è la seconda più frequente neoplasia ed è la quarta causa di morte per cancro nel sesso femminile.

La chirurgia e la chemio-radioterapia sono il trattamento di scelta del cancro cervicale, ma rimane un certo numero di donne con malattia ricorrente o avanzata o con malattia precoce ad alto rischio che non può essere sottoposta a questo tipo di trattamento. Per queste pazienti deve essere preso in considerazione il trattamento con gli agenti citotossici.

Il cisplatino resta il gold standard nel trattamento del carcinoma della cervice di stadio avanzato o recidivante. Anche se altre combinazioni hanno dimostrato una responsabilità alla terapia maggiore del cisplatino come singolo agente, trials di fase III non hanno mostrato una sopravvivenza maggiore.

Il trattamento ottimale del cancro della cervice implica una attenta stadiazione secondo il sistema della Fédération International de Gynécologie

et Obstétrique (FIGO). Questo sistema permette di dividere le neoplasie cervicali avanzate in due gruppi: il cancro localmente avanzato (fase IIb - IVa) e il carcinoma metastatico (fase IVb).

Il gold standard per il cancro cervicale localmente avanzato era, fino a poco tempo fa, la radioterapia esterna ed intrauterina. Nel mese di febbraio del 1999 il US National Cancer Institute ha dichiarato che la chemioterapia e la radioterapia concomitanti dovrebbero essere prese in considerazione per tutte le pazienti con cancro cervicale localmente avanzato. Questo annuncio è stato costruito sui risultati di cinque grandi trials randomizzati ai quali hanno preso parte 1894 donne con un'ampia varietà di stadi per le quali doveva essere utilizzata la chemioterapia (1-7). Una meta-analisi di Green et al (8), tuttavia, ha mostrato un beneficio di sopravvivenza del 12 % attribuibile all'uso di chemo-radioterapia.

Le pazienti con malattia ricorrente o metastasi pelviche hanno una prognosi sfavorevole con un tasso di sopravvivenza a un anno fra il 15 e il 20 % (9). La chemioterapia ha un ruolo palliativo in pazienti con cancro metastatico o malattia ricorrente che segue localmente il trattamento primario per i quali le procedure di salvataggio, quali la chirurgia e/o l'ir-

radiazione, sono inadeguate o hanno fallito. Altri fattori importanti che possono influenzare sono la prognosi: l'età, lo stato del paziente, l'istologia del cancro, la durata della sopravvivenza libera da malattia, la presenza di una singola lesione alla recidiva ed il trattamento primario (rischio di resistenza alla chemioterapia) (10-11). L'adenocarcinoma cervicale è un tipo istologico raro di cancro cervicale con una prognosi meno buona e un tasso di recidiva maggiore rispetto al carcinoma squamocellulare.

A causa della sua rarità i trials clinici randomizzati riguardo la chemioterapia nel trattamento dell'adenocarcinoma cervicale sono scarsi.

In letteratura è possibile trovare una vasta serie di agenti citotossici, di combinazioni, di dosi e di tassi di risposta attivi per cancro della cervice. Durante gli ultimi 25 anni, sia la chemioterapia con agente singolo sia la chemioterapia di combinazione sono state usate per curare le pazienti nel tentativo di migliorarne la sopravvivenza.

1.1 Chemioterapia con singolo agente

Il cisplatino è ora considerato il farmaco singolo più attivo. I dati iniziali del gruppo di ginecologia oncologia (GOG) suggeriscono che questo agente produce i tassi obiettivi di risposta alla terapia (RR) del 50 % in donne precedentemente non trattate (dose 50 mg/m²) (12).

Un trial eseguito da Bonomi et al del 1985 (9) che include 444 donne ha rivelato un tasso di risposta di 20-30 % e la remissione completa (CR) si è presentata in soltanto nel 10 % dei casi. Anche se esiguo, un aumento statisticamente significativo nel RR si ottiene con il raddoppiamento della dose a 100 mg/m². Ciò non si è verificato per i valori di intervallo libero da malattia (PFI) o di sopravvivenza complessiva (OS). Eppure, la durata delle risposte obiettive con Cisplatino rimane deludente, vale a dire di 4-6 mesi e un OS di 7 mesi. Con altri singoli agenti l'RR si aggira nell'ordine del 10-20 % ma solo pochi pazienti raggiungono la CR (13, 14). Fra i singoli agenti con attività antineoplastica nei confronti del carcinoma della cervice sono stati segnalati Metotrexate, 5-Fluorouracile, Alcaloidi della Vinca, Mitomicina C, la Bleomicina, Porfirimomicina, Epirubicina, Doxorubicina (Adriamycina), Ifosfamide, Ciclofosfamide, Chlorambucile, Melphalan, Hexamethylamina e Dacarbazina (Tabella I)

Altri regimi di platino quali il Carboplatino e l'Iproplatino, hanno portato ad una RR di 15 e 11 %, rispettivamente (15-16). Anche se la loro tossicità è minore di quella del Cisplatino, questi agenti sembrano essere meno attivi.

L'Ifosfamide, è un agente alchilante che ha prodotto una RR che varia dal 14 al 33 % con un profilo di tossicità moderato, lieve (17-19). Anche in pazienti curati con il platino questo agente alchilante sembra essere efficace dimostrando una RR di 11% (20).

Per quanto riguarda gli alcaloidi della vinca, questi presentano risultati discordanti.

I dati sulla Vincristina sono controversi (21-23) mentre quelli sulla Vinblastina sono stati deludenti con un RR di 10 % (24). La Vindesina, caratterizzata da una attività anti-invasiva ed anti-metastatica, ha mostrato i risultati più promettenti ma il fattore di limitazione era la sua tossicità contraddistinta da leucopenia e neuropatia periferica (25, 26). Alcuni studi suggeriscono che tra i vantaggi della Vindesina potrebbe esserci l'eliminazione dal plasma da un meccanismo extra renale. I farmaci, la cui attività e tossicità non compromette la funzione renale sono estremamente importanti a causa della frequente ostruzione ureterale causata dal carcinoma della cervice (25). La Vinorelbina, un derivato semisintetico della Vinblastina con possibile resistenza non incrociata agli altri alcaloidi della vinca, sembra avere un'attività ugualmente moderata ed il farmaco è stato meglio tollerato (27).

Paclitaxel è un prodotto naturale estratto dalla corteccia del *taxus brevifolia* occidentale. Promuove l'assemblaggio dei microtubuli e li stabilizza

impedendone la depolimerizzazione, il che a sua volta impedisce la replicazione cellulare. Paclitaxel sembra essere molto attivo nel carcinoma non squamoso della cervice con un RR di 31 % paragonato al 17 % per il cancro a cellule squamose (28, 29). Questa considerazione ha portato allo sviluppo, da parte del GOG, di un trial fase II in cui si mettono a confronto due regimi di terapia, una associata con cisplatino e Paclitaxel l'altro con cisplatino da solo (30).

Il Dibromodulcitololo funge da agente alchilante con un RR segnalato di 29 % ma purtroppo vi è prova di un'associazione di questo agente con lo sviluppo della leucemia (31). Topotecan, un derivato di camptothecin è uno dei più nuovi agenti ed inibitori delle Topo-isomerasi I che può interferire con la funzione e la sintesi del DNA. Irinotecan ha un RR simile, il che supporta l'attività degli inibitori dell'atopo-isomerasi I (32).

Ulteriori studi saranno necessari per identificare i nuovi farmaci con un alto grado di attività.

1.2 Chemioterapia combinata

Numerose combinazioni di singoli agenti chemioterapici sono state usate con l'intento di migliorare il RR e l'OS. Il confronto tra questi è difficile a causa di numero relativamente piccolo di pazienti, di tutti i tipi istologici di tumore, delle differenze di schema di dose ed di pazienti con la terapia neoadiuvante differente. Parecchie combinazioni hanno indicato un RR aumentato se paragonato alle terapie con singoli agenti ma il profilo di tossicità è aumentato parallelamente, l'OS è rimasto stabile e le risposte alla terapia sono state per lo più di breve durata (Tabella II).

a) *BMP (Bleomicina, Methotrexate e Cisplatin)*: RR notevoli sono stati registrati con il regime BMP con un RR di 89% (33). Il fattore limitante era la dose di methotrexate a causa della sua nefrotossicità. In risposta a questo è stato esaminato lo stesso regime con Leucovorin. La tossicità è in grande misura diminuita ma ha avuto inoltre un effetto peggiorativo sull'attività antitumorale con una diminuzione del RR al 53% e questo con nessun beneficio nella sopravvivenza (34).

Nel 1993 Chambers et al (35) hanno usato un regime alternato che consiste di BMP-PFU.

La RR ha raggiunto il 35% (30.4% per quelli con la malattia ricorrente e 41.2% per quelle con la malattia avanzata) con 63.4% delle pazienti sensibili con una CR (86% e 42.9% rispettivamente). Inoltre, questo regime è stato tollerato molto bene e il 67% dei pazienti ha raggiunto una diminuzione del dolore. Tale studio ha incluso 48 pazienti di cui soltanto 40 erano valutabili per la risposta.

b) *BVMP or BOMP (Bleomycin-Oncovin or Bleomycin-Vincristin-Mitomycin + Cisplatin)*:

Vogl ed altri (36) sono stati i primi ad usare il regime di BOMP. Hanno segnalato un RR di 78% e una durata di risposta mediana di 4 mesi. Chambers et al (37) hanno pubblicato un RR di 48% con lo stesso regime ed una durata di risposta mediana di 4 mesi a causa della tossicità polmonare dovuta alla bleomicina e alla Mitomycina-C. In questo studio hanno incluso non soltanto i pazienti con cancro cervicale ma anche i pazienti con cancro del vulva e delle ovaie.

Le pazienti con cancro cervicale hanno una RR di 40%. Nel 1987 lo SWOG ha effettuato un trial per mettere a confronto il Cisplatino vs. Cisplatin, Mitomycine-C e BVMP.

Anche Vermorken et al (38) hanno studiato il BVMiP-regime, segnalando un RR del 40% con 16% di CR. Le pazienti con metastasi a distanza hanno avuto un RR di 54%, di cui 31% di CR. Le pazienti con malattia pelvica hanno avuto un RR di 25%, tutte risposte parziali. L'OS era di 9.7 mesi e di 7.4 mesi, rispettivamente. Ciò suggerisce che le pazienti con metastasi a distanza rispondono meglio di quelle con malattia

Tabella I. Chemioterapia del cervicocarcinoma con singolo agente.

Drugs	Dose	PN (n)	RR (%)	PR (n)	CR (n)	MS (mths)	PFI (mths)
Alkylating agents							
Cisplatin	50 mg/m ² / 3w	25	44	8	3	4.5	2
	50 mg/m ² / 3w	150	21	16	15	7.1	3.7
	100 mg/m ² / 3w	166	31	31	21	7.0	4.6
Carboplatin	20 mg/m ² / 3w d1-5	128	25	21	11	6.1	3.9
	50 mg/m ² / 3w	454	18			-	3.2
	400mg/m ² / 4w	175	15	17	10	6.2	2.7
Iproplatin	270 mg/m ² / 4w	177	11	12	7	5.5	3
Ifosfamide			33				
	5 g/m ² / 24 h IV d1	30	33	9	1	-	-
	1.5 g/m ² IV d1-5	27	11	3	0	-	2.4
Cyclophosphamide	8 mg/kg/d IV / 4-6w	76	20	15		-	-
Chlorambucil	0.2 mg/kg/d	26	27	6	1	-	-
Melphalan	1 mg/kg IV / 3w or 0.2 mg/kg/d / 4w	20	20	4		-	-
CCNU	100-130 mg/m ² po / 6w	5	20	1		-	-
Methyl-CCNU	220-225 mg/m ² po / 6w	32	13	4		-	-
Antibiotics							
Adriamycin/Doxorubicin	60 mg/m ² IV / 3w	18	39	6	1	-	-
4'-Epidoxorubicin	12.5 mg/m ² IV / w	24	4	1	0	-	3.25
Bleomycine	15 mg/m ²	78	10	8		-	-
Mitomycin-C	0.5 mg/kg/d IV	18	22	4		-	-
Porfirimycin	7.5-10.5 mg/m ²	34	26	8	1	-	-
Piperazinedione	9 mg/m ² IV / 3w	14	14	0	2	2	-
Epirubicin		23	36				
Anti-metabolites							
5-FU	7.5-15 mg/kg/d IV	80	16	13		-	-
Methotrexate	60 mg/m ² IM / 3w 500 mg-4g IV	12 7	50 29	5 2	1 0	- -	- -
Hydroxyurea	40 mg/kg/d po	10	0	0		-	-
Plant Alkaloids							
Vindesine	2 mg/m ² IV d1-2 / w	20	30	6	0	7	6.5
Vinorelbine	30 mg/m ² / 20' / w	41	17	7	0	-	5
Vincrisine	50-75 µg/kg IV / w	31	29	9		-	-
Vinblastine	1.4 mg/m ² / 24h d1-5	20	10	2	0	-	-
Taxoids							
Paclitaxel	170 mg/m ² / 24h IV / 3w 170 mg/m ² / 24h IV / 3w	52 42	17 31	7 9	2 4	- -	- 4.8
Other							
Irinotecan	125 mg/m ² / 90' IV / w	42	21	8	1	6.4	3
Hexamethylamine	12 mg/kg/d	21	38	8		-	3.5
DTIC (Dacarbazine)	Not given	12	25	3		-	-
Topotecan	1.5 mg/m ² IV d1-5 / 4w	43	19	5	3	-	2.4

PN: numero di pazienti, RR: response rate, PR: risposta parziale, CR: risposta completa, MS: sopravvivenza media, PFI: progression free interval, mths: mesi

Tabella II. Chemioterapia combinata nel cervicocarcinoma

Drugs	Dose	PN	RR (%)	PR (n)	CR (n)	MS (mths)	PFI (mths)
M + P	M: 100 mg/m ² IV d3 P: 20 mg/m ² IV d1-3	37	57	16	5	9	15
M + DX	M: 20 mg/m ² IV d1, 8 / 3w DX: 50 mg/m ² IV d1 / 3w	9	89	2	6	4.8	-
BMV	B: 15 mg IV / IM d1 M: 10 mg/m ² po d1 V: 1.5 mg/m ² IV d1	17	53	8	1	8	2.5
BMP	B:10 U IM d1, 8, 15 M: 40 mg/m ² IM d1, 15 P: 50 mg/m ² IV d4 3-weekly	9	89	8	0	8	4
BMP + L	* L: 15 mg/m ² IM 24 & 48h after M	19	53	10	0	9	4
BMP-PFU	B: 10 U/m ² IV d3-6 M: 150 mg/m ² IV d15, 22 + Leucovorin P: 80 mg/m ² d1 IV Alternated with P: 100 mg/m ² IV d1 5-FU: 1 g/m ² IV d2-5 4-weekly	40	35	5	9	11	10.5
BVMiP / BOMiP	B: 10 U IM d1 / w O: 1 mg/m ² IV d1, 8, 22, 29 Mi: 10 mg/m ² IV d1 P: 50 mg/m ² IV d1, 22 6-weekly	13	77	7	3	8	4
	* B: 30 U IV d1-4 V: 0.5 mg/m ² IV d1, 4 Mi: on d2	14	43	2	4	9	-
	* B: 10U IV d1 /w	20	40	4	4	6 (for responders)	4
	B: 15 mg/d / 48h IV d1-2 (Stop after cum dose of 300 mg) V: 1.4 mg/m ² IV bolus d1 Mi: 6 mg/m ² IV bolus d3 P: 50 mg/m ² / 3-4h d4 4-weekly	50	40	12	8	9.25	5
Mi + P	Mi: 6 mg/m ² IV d1 P: 50 mg/m ² IV d1 4-weekly	33	42	9	5	11.2	5 (10.5 for responders)
Drugs	Dose	PN	RR (%)	PR (n)	CR (n)	MS (mths)	PFI (mths)
5-FU + P	5-FU: 1g/m ² IV d1-5 P: 100 mg/m ² IV d1 3-weekly	32	47	11	4	-	-
5-FU + DX + V + CTX	5-FU: 500 mg/m ² IV d1, 8 DX: 45 mg/m ² IV d1 V: 1.4 mg/m ² d1, 8 CTX: 100 mg/m ² po d1-14 4-weekly	31	58	14	4	13.5 (for CR)	-
BIP	B: 30 mg/m ² IV / 1h I: 5 g/m ² IV / 24h P: 50 mg/m ² IV / 2h 4-weekly	20	15	3	0	9	4
	*B: 30 mg/m ² IV / 24h		69			9	
	* B: 15 mg IV bolus d1 I: 1 g/m ² d1-5 / 2h 3-weekly	21	67	10	4	-	-

	* B: 30 mg/m ² IV / 24h 3-weekly	49	69	24	10	10.2	8.4
BIC	B: 30 mg/m ² IV bolus d1 I: 2 g/m ² IV / 2h d1-3 C: 200 mg/m ² IV bolus d1 4-weekly	35	60	13	8	11	14
254-S + I + Pm	254-S: 80-100 mg/m ² IV d1 I: 1.5 g/m ² d1-5 Pm: 5 mg IM d1-6	60	75	42	3	-	-
CTXAP	CTX: 600 mg/m ² IV bolus A: 40 mg/m ² IV bolus P: 50 mg/m ² IV 4-weekly	30	10	3	0	-	5.3
	*CTX: 400 mg/m ² IV bolus P: 40 mg/m ² IV / 6h 3-weekly	20	20	3	1	-	-
	*CTX: 250-500 mg/m ² IV or 150 mg/m ² po d1-8 A: 30 mg/m ² IV bolus	28	21	1	5	10.5	6.5
DX + P	DX: 50 mg/m ² IV bolus d1 / 4w P: 50 mg/m ² d1 / 4w	31	16	3	2	-	-
DX MeCCNU +	DX: 60 mg/m ² IV d1 / 3w 45 mg/m ² IV d21 MeCCNU: 175 mg/m ² po d1/3w	31	45	5	9	9	-
B + P	B: 20 U/m ² IV d1-3 P: 60 mg/m ² / 2h d1	42	38	16		-	-
Pe + P	Pe: 9 x 1600 mg po/8h, start 1h before P P: 75 mg/m ² 3-weekly	40	10	3	1	-	4.3
T + P	T: 135 mg/m ² / 24h P: 75 mg/m ² / 24h 3-weekly	41	46	14	5	10	5.4
TIP	T: 175 mg/m ² / 3h d1 I: 5 g/m ² IV / 24h d3 P: 50 (à 75) mg/m ² / 60' IV d2 3-weekly	45	67	15	15	9.3	-
CPT-11+ P	CPT-11: 60 mg/m ² IV / 90' d1, 8, 15 P: 60 mg/m ² IV / 90' d1 4-weekly	10	60	4	2	-	-

PN: numero di pazienti, RR: response rate, PR: risposta parziale, CR: risposta completa, MS: sopravvivenza media, PFI: progression free interval, mths: mesi
P: Cisplatino, Mi: Mitomycin-C, M: Metotrexate, DX: Doxorubicina, B: Bleomicina, T: Paclitaxel, V: Vincristina, CTX: Ciclofosfamide, I: Ifosfamide,
C: Carboplatino, CPT-11: Irinotecan, L: Leucovorin, O: oncovin, A: Adriamicina, Pe: Pentoxifillina, Pm: Peplomicina

* Se più Autori hanno utilizzato lo stesso schema terapeutico, si riportano solo le differenze dal primo schema

loco-regionale. La maggior parte delle pazienti ha ricevuto la radioterapia neoadiuvante.

I risultati di Vermorken et al sono stati confermati da uno trial di fase II fatto da Wagenaar et al (39) usando Mitomycin-C e Cisplatin. L'RR è stata del 42% con un OS di 11.2 mesi. Questi dati suggeriscono che il regime ha attività antitumorale, ma anche che non è superiore al cisplatin in termini di sopravvivenza. Vermorken inoltre ha condotto un trial randomizzato confrontando BEMiP (Bleomicina-Vindesine (Eldisine)-Mitomycin C-Cisplatin) con Cisplatin soltanto.

c) 5-FU: Un'altra combinazione che merita la nostra attenzione è Cisplatin + 5-FU che è stato segnalato avere un RR di 50% (11, 40). Un trial del

GOG mostra un RR di soltanto 22% in pazienti che hanno ricevuto radioterapia neoadiuvante, dato identico a quello ottenuto con solo Cisplatin.
d) BIP (Bleomicina-Ifosfamide-Cisplatin) – BIC: è un regime terapeutico utilizzato da vari autori con un tasso di successo tra il 15 e il 69% nelle varie serie di dati.

Mettendo a confronto gli studi di Ramm e coll (41) e di Blackledge e coll (17) si vede che l'unica differenza consiste nella durata dell'infusione di Bleomicina. Ulteriori studi, tuttavia, non evidenziano correlazione tra la durata di infusione e la risposta al trattamento con Bleomicina (42). Kumar e coll (43) riportano una risposta al trattamento con Bleomicina del 67%, utilizzando una bassa dose di farmaco e dividendo la dose totale

di Ifofosfamide in più di 5 gg.. Buxton (44) usando lo stesso schema di Blackledge ha ottenuto una risposta del 69%.

Poiché la valutazione della risposta al trattamento chemioterapico di un tessuto precedentemente radio-trattato è difficilmente valutabile, si preferisce far riferimento all'OS. In tal senso non si osserva differenza nei quattro studi per quel che concerne l' OS, con un range che va dai 9 ai 10.2 mesi. Later Murad e coll (45) hanno sostituito nel regime BIP il Cisplatino con il Carboplatino.

La dose di Ifofosfamide è stata inoltre aumentata a 6 g/m² per tre giorni. L' RR è stato del 60% con una percentuale di remissione completa del 37% e un alto tasso di risposta in pazienti non precedentemente irradiati. Il 68% delle pazienti che avevano usato oppioidi prima del trattamento chemioterapico hanno smesso di usare analgesici. Analizzando tutte le pazienti si osserva un OS media di 11 mesi. Pertanto il tasso di risposta e l'OS sono simili a quelli osservati nel regime BIP.

Uno studio giapponese utilizza una combinazione di 254-S (un analogo del Cisplatino con minore nefrotossicità), Ifofosfamide e Peplomycin (un analogo della Bleomicina con una minor tossicità polmonare) con una risposta dell' 83% in pazienti non precedentemente trattati contro un 61% in pazienti con malattia ricorrente. La tossicità polmonare è stato il fattore dose-limitante (46).

e) *Doxorubicin (Adriamycine)*: La combinazione CAP (Ciclofosfamide-Adriamicina-Cisplatino) non mostra vantaggi rispetto la trattamento con solo Cisplatino con una risposta tra il 10 e il 20% e nessuna evidenza di benefici per quel che concerne la sopravvivenza e l'intervallo libero da malattia (47-49).

f) *Paclitaxel*: I risultati preliminari degli studi di fase I con Paclitaxel hanno spinto Zanetta (50) ad utilizzare una combinazione di Paclitaxel, Ifofosfamide and Cisplatino (TIP). La risposta è stata del 67% (52% in pazienti già radio-trattati e 75% in pazienti non irradiati precedentemente) con un OS di 9.3 mesi, paragonabile a quello ottenuto in altri studi.

Il GOG ha continuato gli studi di fase II sul Paclitaxel e Cisplatino come terapia di prima linea con una risposta del 46% (30). In base ai dati ottenuti il GOG ha portato avanti uno studio di fase III in cui si compara l'utilizzo del solo Cisplatino con l'associazione Cisplatino e Paclitaxel. Per quest'ultima combinazione terapeutica i risultati preliminari non hanno evidenziato alcun beneficio (51).

g) *Irinotecan*: Sugiyama et al hanno condotto uno studio di fase II per valutare l'efficacia e la tossicità dell'Irinotecan e del Cisplatino. Nello studio sono stati inclusi 29 pazienti, 19 dei quali sono stati sottoposti a chemioterapia neoadiuvante. 10 pazienti hanno continuato chemioterapia fino a progressione della malattia, inaccettabile tossicità o desiderio di interrompere il trattamento. La sopravvivenza mediana riportata è di 27.7 mesi, ma è calcolata sui pazienti di entrambi i gruppi. La risposta per il gruppo sottoposto a sola chemioterapia è stata del 60%. La principale causa di

tossicità è stata una significativa mielosoppressione (52) (*Bleomicina-Ifofosfamide-Cisplatino*). Uno studio randomizzato comparativo tra questo regime e il solo Cisplatino è necessario per ogni conclusione definitiva.

h) *Nuovi farmaci*

Malgrado i dati preliminari di uno studio di fase I con Pentoxifylline (risposta del 46%), uno studio di fase II di combinazione con Cisplatino si è rivelato deludente con una risposta al trattamento solo in un 10 % dei pazienti (53).

Recentemente l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) e il Gynecologic Oncology Group (GOG) hanno condotto alcuni studi di fase III in cui si valuta l'associazione di vari farmaci in associazione con la terapia standard a base di Cisplatino.

Uno studio randomizzato di Omura e coll (54) paragona il regime Cisplatino con Mitolactol rispetto al Cisplatino con Ifofosfamide. Tale studio evidenzia un incremento della risposta e dell'intervallo libero da malattia nel gruppo sottoposto ad terapia con Cisplatino e Ifofosfamide, ma la sopravvivenza tra i due gruppi rimane uguale. Anche se la tossicità di tale associazione è maggiore, questo regime è il primo a mostrare un intervallo libero da malattia più lungo di quello evidenziato con terapia standard, a base di solo Cisplatino.

Il confronto tra il regime BEMP (Bleomicina – Vindesine – Mitomicina-C – Cisplatino) e il solo Cisplatino (55, 56) ha evidenziato una risposta superiore nel gruppo BVMiP, ma anche un aumento della tossicità ematologia con OS e intervallo libero da malattia simili.

Uno studio randomizzato del Southwest Oncology Group (SWOG), paragona il regime BVMiP con lo schema Cisplatino + Mitomicina e solo Cisplatino, non evidenziando benefici nel regime combinato rispetto al solo cisplatino. Di contro con l'aumento del numero di farmaci nei regimi combinati, aumenta la tossicità (42).

Il GOG ha realizzato uno studio randomizzato che confrontava Cisplatino ed Ifofosfamide contro BIP (Bleomicina-Ifofosfamide-Cisplatino). L'analisi di questi dati è in corso.

In conclusione, i regimi combinati aumentano l'RR nonostante OS e PFI restino simili se confrontati al Cisplatino come agente singolo.

2. RAZIONALE DELLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CERVICOCARCINOMA

Il razionale per l'uso della NACT è mostrato nella Tabella III (57-69)

Oltre alla riduzione della grandezza della neoplasia, bisogna considerare altri fattori fondamentali.

Dimensioni tumorali troppo grandi possono alterare l'anatomia pelvica e creare difficoltà ai radioterapisti, soprattutto se è coinvolto il tessuto vaginale (68-69). La riduzione della massa tumorale può non solo risolvere tale problema ma può essere associato ad una semplificazione delle procedure chirurgiche e alla possibile trasformazione di una massa inoperabile in una completamente eradicabile. Allo stesso tempo la riduzione della grandezza tumorale può favorire l'aumento di radio-sensibilità riducendo il numero di cellule e riducendo la percentuale di cellule iposiche (61,63,67). Gli effetti preoperatori e intraoperatori sono di solito ben tollerati. Alcuni regimi, specialmente quelli al platino sono considerati veri e propri potenziatori di radiazioni (66)

Bonadonna ha esposto varie motivazioni che spiegano il perché le micrometastasi possono progredire dopo chirurgia primaria ed ha supposto che la NACT può ridurre tale progressione (64).

Più è precoce la terapia sistemica più si trae beneficio da essa (61,63). Inoltre si deve sottolineare che le pa-

Tabella III. Razionale della chemioterapia neoadiuvante

Riduzione della massa tumorale
Agire su un tessuto meglio vascolarizzata
Agire su un midollo osseo intatto
NACT è capace di ridurre la progressione di micrometastasi postoperatorie
Agire localmente e su metastasi a distanza
Può essere considerata come fattore prognostico
Può essere considerata come un potenziatore di radiazioni
Aumenta la radiosensibilità favorendo la riduzione della massa e la frazione di cellule iposiche
Riduce le modificazioni della pelvi provocate dalla neoplasia e facilita la radioterapia seguente
Permette la reseccabilità di neoplasie non operabili

zienti che non sono state trattate possono tollerare una maggior intensità del regime chemioterapico e una dose totale del farmaco più alta, ciò potrebbe essere giustificato da una riserva midollare ossea intatta. (61, 63) e da un apparato nefro-ureterale sano (57). Un ulteriore vantaggio sta nel fatto che la vascolarizzazione e la conseguente distribuzione del farmaco è migliore nel tessuto non danneggiato rispetto al tessuto lesa da danno iatrogeno (61, 62). In conclusione si può dire che la risposta alla NACT è un importante fattore prognostico (65) e ciò aiuta nel successivo approccio terapeutico (63, 66). Vari autori hanno sottolineato gli svantaggi correlati con la NACT (70, 71). Ad esempio, un trattamento potenzialmente efficace come la chirurgia, deve necessariamente essere rimandato e ciò è particolarmente grave nei pazienti che non rispondono alla CT. Inoltre la durata dei trattamenti ed i costi sono inevitabilmente maggiori (63).

Il debulking farmacologico può determinare una progressione di rebound (70, 72) e provocare la selezione di cloni chemio-radio sensibili (63). Nel caso della chirurgia, la dissezione pelvica dovrebbe riuscire a rimuovere completamente il tessuto invaso dal tumore prima della NACT (72).

L'identificazione accurata dei margini di resezione può essere difficile se il paziente è stato precedentemente trattato o nel caso di un'eccessiva quan-

tità di tessuto fibrotico. Per i casi di malattia avanzata sono nate nuove tecniche chirurgiche più radicali in particolare a livello dei parametri (19).

3. STORIA DELLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

3.1 Studi pilota

Friedlander M nel 1983 è stato il primo a studiare gli effetti della chemioterapia nel cervico carcinoma in pazienti che non erano ancora state trattate (58).

Questo studio pilota includeva 33 pazienti con malattia avanzata, sottoposte a 3 cicli di terapia con Vinblastina, Bleomicina e Cisplatino (VBP) come trattamento di prima linea.

Sei (60%) di queste pazienti hanno ottenuto una risposta parziale alla chemioterapia. Sette (70%) hanno continuato il trattamento con radioterapia ed hanno ottenuto una risposta clinica completa. Basandosi su questi risultati preliminari, gli stessi autori hanno condotto il primo studio pilota per valutare il ruolo della NACT prima di una chirurgia

radicale nel trattamento del cervicocarcinoma (FIGO IB-IVA)(59). Questo studio conferma l'alto numero di risposte parziali ed ha mostrato il 17% di risposte complete alla chemioterapia. In tutte le pazienti con risposta clinica completa, localizzazioni microscopiche di carcinoma sono state ritrovate nella valutazione istologica successiva alla chirurgia. Le pazienti arruolate in questi studi hanno dimostrato un aumento nella sopravvivenza rispetto alle pazienti sottoposte al trattamento standard con radioterapia (Tabella IV) (74-95). Gli studi pilota hanno preso in considerazione numerosi fattori come i farmaci utilizzati, la patologia e la sopravvivenza.

Gli studi pilota successivi hanno portato a verificare l'efficacia di farmaci differenti, di dosi differenti e di regimi di intensità diversi. Valle et al (96) sono stati costretti a ridurre la dose di Adriamicina 50 mg/mq, Bleomicina 10 mg/mq e Cisplatino 100 mg/mq a Adriamicina 50 mg/mq, Bleomicina 6 mg/mq e Cisplatino 50 mg/mq per l'inaccettabile tossicità ma non sono stati in grado di dimostrare una buona risposta tumorale.

L'esperienza riportata di Sardi et al. nel 1986 è stata più incoraggiante (68). Sono stati utilizzati due diversi schemi di intensità nelle pazienti affette da malattia dallo stadio Ib allo stadio IIIb composti da 3 cicli di VBP. Lo schema

Tabella IV. Chemioterapia neoadiuvante: studi piloti

Author/Year	N. Pts	FIGO stage	CT schedule	Clinical Response (Complete+Partial)	Pathological Complete Response
Friedlander 1983	10	Ib-IV	PVB	60%	0%
Friedlander 1984	30	Ib-IIIb	PVB	67%	0%
Sardi 1986	33	Ib-IIIb	POB	84%	3%
Muss 1987	11	Ib-Iva	P	36%	-
Kirsten 1987 Update of Friedlander 1984	47	Ib-IIIb	PVB	66%	0%
Benedetti Panici 1988	33	Ib-IIIb	PMB	75%	12%
Weiner 1988	20	I-IV	POBM	72%	-
Kim 1988	35	Ib- IIa>4cm	PVB	89%	20%
Kim 1989 Update of Kim 1988	54	Ib2- IIa>4cm	PVB	94%	13%
Sardi 1990 Update of Sardi 1986	151	Ib2-IIIb	POB	85%	17%
Tobias 1990	19	IIa-IV	PIB	68%	0%
Benedetti Panici 1991 Update of BP 1988	75	Ib2-III	PMB	82%	13%
Benedetti Panici 1991	26	Ib2- III	PB	88%	19%
Dottino 1991	28	Ib2-IVa	POBM	100%	14%
Depe 1991	17	Ib2-IIIb	PM	76%	29%
Chang 1992	33	Ib2-IIa	POB	85%	6%
Fontanelli 1992	27	Ib2-IIb	PB	77%	7%
Zanetta 1993	21	Ib2-IIIb	POB	76%	0%
Bloss 1995	30	Ib2-IVa	POB	87%	0%
Eddy 1995	34	Ib	PO	82%	0%

convenzionale di VBP è composto da Vinblastina 1 mg/mq, Bleomicina 15 mg/mq al giorno 1 e 6 e Cisplatino 50 mg/mq con intervallo tra le dosi di 21 gg.

Lo schema modificato con VBP è composto da Vinblastina 1 mg/mq, Bleomicina 25 mg/mq al giorno 1 e 3 e Cisplatino 50 mg/mq con 10 gg di intervallo tra le dosi.

La dose di Bleomicina è stata ridotta da 90 a 75 mg/mq ad ogni ciclo per aumentare l'intensità della dose nel regime modificato. La risposta tumorale nei differenti siti è stata diversa per i due regimi:

lo schema convenzionale ha dimostrato una risposta moderata nella cervice e nella vagina (62,5%) ma una scarsa risposta a livello dei parametri (28,5%) confrontata con lo schema modificato il quale ha ottenuto una risposta più alta in tutte le localizzazioni (92% e 94% rispettivamente). Non si è manifestata una tossicità maggiore nel gruppo che ha assunto un'intensità di dose maggiore.

Queste osservazioni hanno permesso agli autori di variare le dosi e gli intervalli di somministrazione. Il nostro gruppo è stato il primo ad applicare un regime di intensità di dose al trattamento neoadiuvante (81). Lo schema adottato è Cisplatino 40 mg/mq per 5 gg consecutivi, con Bleomicina 15 mg iv al giorno 1, 2, 8 e 9. Questo lavoro dimostra la fattibilità di un'alta intensità di dose del regime con Cisplatino e Bleomicina con il vantaggio di una riduzione maggiore del tempo di intervallo prima del trattamento definitivo e una riduzione maggiore della durata del trattamento.

Gli studi pilota hanno valutato una serie di parametri patologici. I tre punti fondamentali su cui si basano gli studi di fase II sono:

- Il carcinoma cervicale è una neoplasia chemiosensibile
- La risposta è dose e schema dipendente
- Differenti localizzazioni tumorali hanno differente sensibilità alla CT (lesioni cervicali e vaginali sono più responsive rispetto a lesioni dei parametri) (65-68).

Nel 1987, Kirsten (74) ha pubblicato gli aggiornamenti al primo studio pilota sulla NACT, precedentemente pubblicati da Friedlander per le pazienti da Ib a IVa (59) e i primi dati di sopravvivenza dimostravano per tutte le pazienti una mediana di 88 settimane, ed in particolare di 12 settimane per le pazienti affette da malattia allo stadio IVa. Questo studio dimostrava inoltre l'importante valore prognostico che ha la risposta della neoplasia principale (cervice). Le pazienti che hanno risposto alla CT, confrontate con le non responders hanno rivelato un alto numero di recidiva (81%vs35%), di fallimento della CT (80% vs 21%) e una più bassa mediana di sopravvivenza dopo chemioterapia (117 settimane vs 45 settimane). Altri studi della metà degli anni 80 hanno inoltre dimostrato come la NACT possa ridurre il numero di metastasi linfonodali (97).

In particolare, pazienti con una migliore risposta della neoplasia principale hanno rivelato un minor numero di metastasi linfonodali (75, 77, 78, 98). La maggior parte degli studi sono stati condotti su carcinoma squamoso, ma studi effettuati sull'adenocarcinoma hanno riportato risultati simili.

Nel 1990 sono stati pubblicati gli aggiornamenti sullo studio pilota argentino (63). Il grosso numero di pazienti arruolate ha sollevato il problema che un breve follow up non fosse sufficiente a trarre delle conclusioni definitive.

Il tasso di risposta alla NACT si è dimostrato inversamente proporzionale allo stadio della malattia. La percentuale di risposta dello stadio IIB è stata del 92% e dello stadio III del 73%, probabilmente a causa della grandezza del tumore (84, 89).

Il numero di pazienti con nessuna evidenza di malattia (NED) a due anni è stato significativamente più alto nel gruppo di pazienti che ha eseguito NACT. Questo vantaggio della NACT si è dimostrato importante nello stadio IIB (79% vs 47% $p<0,001$) ma una differenza significativa si è

avuta nelle pazienti con stadio IIIB (50% vs 26% $p<0,001$)(63).

Questi primi risultati sono stati parzialmente confermati dall'analisi riportata riguardo la sopravvivenza a lungo termine eseguita su 128 casi di NACT arruolati tra il 1986 e il 1990 (65).

La sopravvivenza stimata a 10 aa è stata del 91%, 80%, 34,5 % per gli stadi IB2-IIa bulky, IIB e III, rispettivamente ($p<0,001$). DFS (Disease Free Survival) a 10 aa si aggira intorno al 75%,

3.2 Studi randomizzati

In base ai numerosi studi precedentemente menzionati, molti dei quali hanno dimostrato la fattibilità della NACT in termini di tossicità e chemiosensibilità, sono stati avviati molti diversi trial. I più importanti studi randomizzati confrontano il gruppo sperimentale con la radioterapia tradizionale. Sono state esaminate tre diverse strategie terapeutiche che prevedevano NACT:

1) NACT seguita da RT, 2) NACT seguita da chirurgia radicale, 3) NACT seguita da chirurgia radicale e poi da RT.

Il primo studio randomizzato che ha valutato la NACT seguita da RT è stato realizzato da Souhami et al (98), che ha analizzato l'effetto della NACT in pazienti affette da cervicocarcinoma stadio FIGO IIIB. In base agli studi pilota, questo sottogruppo di pazienti era meno responsiva alla NACT rispetto alle neoplasie di basso grado (63). 39 pazienti su 91 sono state arruolate nel gruppo NACT-RT. Nonostante la percentuale di risposta clinica (CR + PR) fosse risultata più alta nelle pazienti NACT-RT rispetto al gruppo di controllo RT standard (72%vs59,5% rispettivamente), la sopravvivenza nel gruppo NACT-RT fu sufficientemente bassa da far terminare anticipatamente lo studio. La sopravvivenza complessiva a 3 anni nelle pazienti con risposta totale è stata del 37,5% e del 57% rispettivamente nel gruppo NACT-RT e nel gruppo di controllo. Risultati simili sono stati ottenuti esaminando le pazienti che hanno fornito una risposta parziale. Questi risultati restano significativi nell'analisi delle sopravvivenze a 5 anni che dimostrano una sopravvivenza totale del 23% e del 39% nel gruppo NACT-RT e in quello RT di controllo rispettivamente. Alcuni pazienti sottoposte al trattamento combinato hanno sviluppato una tossicità acuta con episodi di nausea e vomito severi, iperpigmentazione dell'epidermide e in 4 pazienti, la Bleomicina ha provocato una tossicità polmonare fatale.

Un'importante considerazione che emerge da questi studi è che la risposta clinica della neoplasia debba essere valutata come un fattore prognostico predittivo per le pazienti che fanno radioterapia.

Later e Kumar hanno riportato un secondo studio che ha arruolato 94 pazienti nel gruppo sperimentale e 90 in quello di controllo. Questo studio randomizzato include le pazienti con stadio FIGO IIB-IVA. Nel gruppo di controllo RT, la risposta clinica completa è stata del 69,3%. Alla fine del trattamento chemioterapico, l'analisi dei risultati ha mostrato che sulle pazienti valutabili, 4,5% hanno avuto una risposta completa e 67,5% hanno avuto una risposta parziale dopo NACT. Quando la RT è stata completata, la risposta completa è stata del 70%. Le pazienti con più di 45 aa e con un livello di Hb maggiore di 10g/dl hanno ottenuto una risposta migliore.

Le pazienti rispondenti alla CT hanno ottenuto l'83% di risposte cliniche complete dopo RT contro il 33,3% di risposte complete ottenute nel gruppo di pazienti chemioresistenti.

La tossicità in entrambi i gruppi è stata tollerabile. Nonostante lo studi di Kumar abbia fornito dei dati più incoraggianti rispetto al precedente studio di Souhami (99) non ci sono state differenze statistiche significative nella sopravvivenza complessiva dei due gruppi: 38% vs 43% rispettivamente in NACT-RT e RT di controllo. Anche Sundford (100) ha fallito nel dimostrare DFS or crude survival benefit di NACT + RT vs

RT in un gruppo di 94 pazienti affette da cervicocarcinoma allo stadio IIIB-IVA.

Sardi et al hanno riportato due studi randomizzati; uno sullo stadio IIIB (101) ed uno sullo stadio IIB (102). Lo studio sulle pazienti IIIB include 3 bracci: NACT + RS+ RT, NACT + RT e uno braccio di controllo che fa solo RT. Non ci sono differenze significative nell'OS e nel DFS rispetto alle pazienti trattate con NACT (OS= 4 anni NACT + RS + RT 63%, NACT + RT 53%, RT 37%).

Lo studio sugli stadi IIB comprende 2 bracci: due bracci di controllo nei quali le pazienti sottoposte a RT o a RS seguita da RT e due bracci sperimentali nei quali il gruppo che fa NACT è stata aggiunta al trattamento precedente (103). Sebbene dopo 7 anni il gruppo NACT + RT abbia ottenuto una sopravvivenza più alta rispetto al gruppo RT (54% vs 48%) ciò non è significativo.

Un dato significativo è costituito dall'OS nel gruppo NACT + RT confrontate con il gruppo sottoposto a sola RT con una neoplasia che supera i 5 cm (66% vs 36% $P < 0,005$).

Una metanalisi su NACT + RT è stata riportata da Tierney (104): sono stati confrontati i risultati acquisiti da 18 trials randomizzati per un totale di 2074 pazienti arruolati. Non sono stati ritrovati benefici maggiori nella NACT seguita da RT rispetto alla sola RT. Questo lavoro mostra bassi valori di sopravvivenza nelle pazienti sottoposte ad un regime di NACT a basse dosi di cisplatino (<25mg/mq a settimana) e con intervalli prolungati tra un ciclo e un altro (>14 gg) prima della radioterapia. La NACT seguita da RT sembra essere efficace ad alte dosi molto più che nel braccio RT. E' incoraggiante il fatto che le pazienti che rispondono alla CT abbiano una sopravvivenza più alta rispetto alle pazienti che non rispondono.

Riguardo all'utilizzo di NACT prima della chirurgia radicale senza una terapia adiuvante, esistono pochi studi randomizzati basati su studi piloti precedenti. Solo due studi sono stati realizzati usando NACT + RS senza radioterapia adiuvante, uno riportato da Chang et al nel 2000 e un altro da Benedetti Panici et al nel 2002 (Tabella 3A) (69, 105). Quest'ultimo include 120 pazienti con malattia allo stadio Ib2 o bulky stage II raggruppate in modo random nel braccio sperimentale (NACT + RS) o in quello di controllo (RT). Nonostante la OR e la tossicità nel braccio sperimentale fossero incoraggianti, lo studio della sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la OS a 5 anni non hanno mostrato differenze significative. OS è risultata 70% e 62% rispettivamente nel gruppo NACT e in quello di controllo (85).

Il primo studio è un trial multicentrico randomizzato condotto in 14 centri italiani (69). 409 pazienti, di cui 210 sottoposte a NACT e poi a RS. Le pazienti arruolate erano tutte affette da carcinoma squamoso della cervice allo stadio Ib2, IIa>4cm, IIB e III. In questo gruppo si è verificato un aumento significativo dell'OS e della DFS a 5 anni. Questi risultati sono stati confermati per gli stadi Ib2-IIa, ma non per IIB e III. In particolare, l'analisi della sopravvivenza basata sullo stadio FIGO ha mostrato un notevole aumento del 64,7% rispetto al 46,4% ($p=0,005$) e PFS del 59,7% vs 46,7% ($p=0,002$) per gli stadi Ib2-IIB nel braccio che faceva NACT rispetto al braccio RT rispettivamente. I dati di sopravvivenza per lo stadio III non hanno subito variazioni significative nei due bracci (OS: 41,6%vs 36,7% $p=0,36$; PFS: 41,9%vs36,4% $p=0,29$).

Bisognerebbe sottolineare che le pazienti nel gruppo di controllo sono state trattate con il regime RT utilizzato al tempo e che attualmente il beneficio maggiore in termini di sopravvivenza sembra ottenersi utilizzando chemioradioterapia contemporaneamente, piuttosto che soltanto radioterapia.

Altri autori hanno investigato sull'utilizzo della NACT seguita da RS e solitamente seguita da RT adiuvante: Sardi et al (106, 107) hanno riportato tre studi sulla NACT, seguita da RS e poi da RT (tabella 3b). Tale

studio arruolava pazienti allo stadio Ib, IIB e IIIB (102, 103, 106, 107). Riguardo agli stadi Ib, NACT non ha mostrato variazioni significative nella OS a 8 aa (82%vs77% nel gruppo NACT e nel gruppo di controllo rispettivamente). E' interessante notare che nel braccio sperimentale si riscontra un tasso di reseccabilità più alto (100vs85% $p < 0,001$).

Lo studio degli stadi IIB comprende 4 bracci: RT, RS + RT, NACT + RT e NACT + RS+ RT (103). Il gruppo trattato con NACT seguita da RS e poi RT includeva 76 pazienti. Questo gruppo ha il più alto tasso di sopravvivenza tra i quattro bracci e tale differenza è significativa se confrontata con i due gruppi di controllo (RT e RS+RT). In particolare la sopravvivenza era del 41% e del 48% nel RS+RT ($p < 0,001$) e RT ($p < 0,005$), rispettivamente, confrontati con 65% nel NACT + RS+ RT. Le pazienti sottoposte a NACT hanno un significativo aumento nel tasso di reseccabilità.

L'analisi dell'OS nei due bracci trattati chirurgicamente dimostrano benefici nella NACT seguita da RS+ RT vs RS+RT senza NACT nei tumori con dimensioni iniziali maggiori (53% vs 33%) e minori (73% vs 51%) di 5 cm.

Riguardo allo stadio IIIB, Sardi et al hanno dimostrato che OS è maggiore nelle pazienti trattate con NACT indipendentemente dal trattamento adiuvante. OS a 4 anni è stata del 63%, 53% e 37% per le pazienti trattate nei gruppi NACT + RS, NACT + RT e RT. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i due gruppi sperimentali, ma entrambi hanno riportato risultati migliori se confrontati con il gruppo di controllo ($p=0,025$ per NACT + RS vs RT e $p=0,005$ per NACT + RT vs RT). Simili risultati sono stati ottenuti per le DFS.

La metanalisi prima citata (104) ha inoltre esaminato l'effetto della chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia. I dati sono stati acquisiti su 872 pazienti da 5 trials differenti. I risultati hanno mostrato un significativo aumento della sopravvivenza a 5 aa ($p=0,0004$) pari al 14%. Questa analisi ha fallito nell'identificare i sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare o essere danneggiati dalla terapia. Bisogna notare che alcune di queste pazienti hanno ricevuto RT adiuvante.

Uno studio randomizzato (108) condotto in Italia, lo SNAP 01 (Studio Neo-Adiuvante Portio) pubblicato nel 2005 ha messo a confronto due diverse combinazioni di farmaci: la prima comprendeva taxolo 175mg/mq, ifosfamide 5g/mq e cisplatino 75 mg/mq (TIP) e la seconda invece comprendeva soltanto cisplatino e ifosfamide (IP) alle stesse dosi.

Lo scopo dello studio era selezionare la combinazione migliore di farmaci da poter poi utilizzare in un trial successivo per confrontare la NACT prima della chirurgia radicale e la chemioradioterapia.

I risultati hanno definito TIP come combinazione migliore in termini di OR, almeno due volte rispetto a IP, anche se lo studio non ha rilevato tra i due schemi di terapia differenze in termini di progressione di malattia o di sopravvivenza.

Il regime TIP è quindi uno dei più attivi come terapia neoadiuvante, tuttavia è causa di una notevole tossicità ematologica, molto più alta rispetto alla combinazione IP. Nonostante ciò, tre dei quattro decessi per tossicità sono stati avvenuti nel regime IP e solo uno in TIP. Le tre pazienti avevano più di 70 aa ed una di loro presentava una malattia allo stadio IIIB con ostruzione ureterale. Pur essendo quindi TIP attivo come neoadiuvante nel cervicocarcinoma è necessario ricercare un regime ugualmente efficace ma meno tossico.

Pertanto uno studio randomizzato multicentrico italiano, lo SNAP02 (109) sta mettendo a confronto lo schema TIP con il regime cisplatino - taxolo. In particolare tale studio metterà in evidenza il ruolo dell'ifosfamide nella terapia neoadiuvante sia in termini di efficacia sia in termini di tossicità.

Uno studio di fase III dell'EORTC 55994 vuole dimostrare i vantaggi dell'utilizzo della NACT seguita da chirurgia radicale rispetto all'approc-

cio standard con chemioradioterapia nelle pazienti affette da carcinoma della cervice stadio FIGO Ib2- Ila> 4cm- IIB. Le pazienti vengono randomizzate in due bracci: il braccio I esegue 3 cicli di terapia neoadiuvante con cisplatino e taxolo ogni 21 gg seguita da chirurgia; il braccio II esegue radioterapia + chemioterapia (cisplatino + taxolo per 6 cicli) concomitanti.

Nonostante l'arruolamento in studi randomizzati di circa 3000 donne, non è ancora chiaro quanto la chemioterapia neoadiuvante sia efficace nel trattamento del carcinoma della cervice. Una metanalisi condotta dal Cochrane nel 2004 (110), ha analizzato 21 diversi trials randomizzati che confrontassero chemioterapia neoadiuvante e radio-chemioterapia concomitante. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due schemi, ma la metanalisi degli studi ha portato ad un giudizio equipollente sulle due possibilità terapeutiche.

4. NUOVE METODICHE DI SOMMINISTRAZIONE

4.1 Short term

La terapia neoadiuvante ideale per il carcinoma della cervice uterina dovrebbe essere caratterizzata da un'efficacia massima, senza gravare sulla morbilità e senza rendere più complessa la conseguente chirurgia.

In considerazione di ciò uno studio italiano del 2001 (111) ha valutato gli effetti su 20 pazienti di una terapia neo-adiuvante short-term consistente in 3 cicli settimanali di Vincristina 1 mg/mq + Bleomicina 30 IU+ Cisplatino 50 mg/mq. Nessuna delle pazienti ha avuto tossicità importante, il trattamento è stato ben tollerato e non è stato necessario utilizzare i G-CSF. Circa 20 gg dopo il terzo ciclo di trattamento le 14 pazienti (70%) che hanno risposto in modo completo alla terapia sono state sottoposte ad isterectomia radicale: di queste pazienti, solo in una è stata riscontrata malattia microscopica. In 4/14 (28,5%) pazienti sono state ritrovate metastasi linfonodali e in 3/14 (21,4%) si è riscontrato un coinvolgimento linfonodale. Sulla base di questi dati, si può affermare che la chemioterapia neoadiuvante short-term è efficace e meno tossica: inoltre permette un'eventuale terapia immediata di salvataggio in caso di non risposta alla terapia in quanto vengono effettuati 3 cicli settimanali e non mensili

4.2 intrarteriosa

Negli ultimi anni, molti autori hanno valutato la possibilità di somministrare chemioterapici per via intraarteriosa (IACT). I farmaci possono essere infusi direttamente nell'arteria uterine tramite un piccolo catetere da 5 french introdotto dall'arteria femorale controlaterale in anestesia locale sotto guida angiografica. Uno studio retrospettivo recente (112) su 97 pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato ha mostrato risultati positivi. I farmaci impiegati per l'infusione sono stati: Cisplatino (60-70 mg/mq), Doxorubicina 30-40 mg/mq, Mytomicina (15mg/mq) e 5 Fluorouracile (500 mg). Una risposta completa si è avuta nel 29% delle pazienti allo stadio I FIGO e nel 20% delle pazienti IV. I dati di sopravvivenza a 5 aa hanno fornito valori compresi tra il 100% e il 64 %. Una buona conferma si è avuta in uno studio randomizzato prospettico condotto da Kigawa et al nel 1996. 50 pazienti, affette da cervicocarcinoma stadio FIGO IIB-IIIIB, sono state suddivise in due gruppi: uno, sperimentale, in cui alla terapia neoadiuvante intra-arteriosa seguiva chirurgia radicale e uno di controllo trattato con sola radioterapia.

La chirurgia radicale è stata possibile in 18 pazienti del gruppo sperimentale giudicate responsive alla terapia, mentre le pazienti in operabili sono state aggiunte al gruppo della radioterapia. La sopravvivenza a 3 anni è stata 85,7% per le pazienti operate, ma solo del 42,9% per le pazienti

non responsive alla terapia in confronto al 49,5% del gruppo di controllo. In questo studio la chemioterapia neoadiuvante intra-arteriosa non ha aumentato la prognosi delle pazienti con cervicocarcinoma avanzato rispetto alla sola radioterapia e soltanto le pazienti portate alla chirurgia radicale hanno mostrato un aumento della sopravvivenza.

Una nuova metodica di somministrazione è stata proposta di recente, nella quale la somministrazione intra-arteriosa e quella intravenosa avvengono contemporaneamente. Lo schema proposto è a base di platino. I risultati ottenuti sono del 100% per quanto riguarda l'overall reponse rate e del 40% per le risposte complete(113).

5. CASI PARTICOLARI

5.1 NACT seguita da trachelectomia (stadio IB1 bulky)

Negli ultimi anni la letteratura ha dimostrato che la trachelectomia radicale per via vaginale, o anche per via addominale (114,115), è un'opzione valida per le giovani donne in età fertile affette da carcinoma della cervice nei primi stadi. I dati di sopravvivenza a 5 aa riportati sono di circa del 95% (114). Inoltre la maggior parte delle gravidanze raggiunge il terzo trimestre e molte arrivano a termine (116). Il grosso limite di questa tecnica chirurgica è la grandezza della malattia che non deve superare i 2,5 cm e molto spesso le pazienti affette da malattia hanno lesioni di grandezza maggiore e quindi un rischio maggiore di recidiva.

Nel 2006 è stato pubblicato il primo lavoro che ha descritto l'esperienza di una chemioterapia neoadiuvante eseguita allo scopo di ridurre la lesione in modo da poter sottoporre 3 pazienti affette da cervicocarcinoma bulky IB1 ad una trachelectomia radicale e da poter permettere una gravidanza. Le tre pazienti, rispettivamente di 26, 35 e 36 aa hanno dimostrato una risposta completa a tre cicli di terapia con una distanza tra il primo ciclo e l'intervento chirurgico di circa 2 mesi. Il follow-up ha confermato la validità di questa tecnica nel tempo con la riuscita delle eventuali gravidanze. In ogni caso bisogna tener conto che in tali pazienti la preservazione della funzionalità ovarica ha procurato una qualità di vita migliore di quella conseguente ad una menopausa prematura conseguente a trattamento con terapia radiante (117).

Un lavoro contemporaneo di Gadducci et al valuta la chemioterapia neoadiuvante seguita da trachelectomia e linfadenectomia pelvica in giovani donne affette da lesioni cervicali inferiori ai 3 cm. Di 18 pazienti trattate, 7 (39%) non hanno malattia residua, 7 (39%) hanno malattia residua inferiore ai 3 mm e 4 (22%) hanno una lesione residua compresa tra i 3 e i 10 mm. In seguito al trattamento 8 pazienti hanno concepito e 5 hanno partorito, dimostrando così il vantaggio di una chemioterapia neoadiuvante e di un trattamento conservativo nelle giovani donne affette da cervicocarcinoma (118).

5.2 NACT in gravidanza

Non è facile decidere l'iter terapeutico di pazienti in cui si riscontra una neoplasia cervicale in gravidanza. La FIGO consente un ritardo nel trattamento nelle pazienti affette da malattia allo stadio I che vogliono portare a termine la gravidanza.

Durante la gravidanza non vi è indicazione al trattamento delle lesioni preinvasive della cervice né del carcinoma in situ, tranne nel caso di microinvasività. Prima della XII settimana è indicato un aborto terapeutico, seguito da chirurgia e/o radioterapia, in virtù dello stadio e dell'istopatologia. Tra la XIV e la XVIII settimana è indicata un'isterectomia totale, con feto in utero e linfadenectomia nelle forme invasive. Se la neoplasia viene riscontrata dopo la XX settimana è possibile rinviare il trattamento sino al parto (119).

Tabella V. Studi randomizzati chemioterapia combinata vs singolo agente

Protocol	Drugs	Dose	PN	RR (%)	PR (n)	CR (n)	MS (mths)	PFI (mths)
EORTC 55863	P vs BEMP	P: 50 mg/m ² / 3-4h d1 / 3w B:15 mg/m ² / 72h d2-4 E: 3 mg/m ² IV d1, 8 M: 8 mg/m ² IV d5 P: 50 mg/m ² / 3-4h d1 3-weekly	144	19	-	-	9.4	4.7
			143	31	-	-	10	5.4
SWOG 7936	P vs P - Mi vs BVMiP	P: 50 mg/m ² IV / 3w P: 50 mg/m ² IV d1 / 3w Mi: 12 mg/m ² IV d1 / 6w B: 30 mg IV / 24h d1-4 V: 0.5 mg/m ² IV d 2, 4 Mi: 10 mg/m ² IV d2 P: 50 mg/m ² IV d1, 22 6-weekly	9	33	2	1	7	7.3
			51	25	11	2	7	7.2
			54	22	8	4	6.9	5.4
SEG 264	DX - V - 5-FU vs CTX	DX: 50 mg/m ² IV d1 / 3w V: 1.4 mg/m ² IV d1, 8 / 3w 5-FU: 500 mg/m ² IV d1, 8 / 3w CTX: 1.1 g/m ² IV d1 / 3w	31	10	2	1	7	
			30	7	2	0	6	
GOG 110	P vs P - MI vs P - I	P: 50 mg/m ² IV / 3w P: 50 mg/m ² IV d1 M: 180 mg/m ² po d2-6 3-weekly P: 50 mg/m ² IV d1 I: 5 g/m ² / 24h IV d1 3-weekly	140	17.8	16	9	8	5.5
			147	21.1	17	14	7.3	7.7
			151	31.1	28	19	8.3	10
GOG	DX vs DX-V vs DX-CTX	DX: 60 mg/m ² IV / 3w DX: 60 mg/m ² IV / 3w V: 1.5 mg/m ² IV / 3w DX: 50 mg/m ² IV / 3w CTX: 500 mg/m ² IV / 3w	61	10	1	5	5.9	3.3
			61	5	3	0	5.5	3.4
			52	6	1	2	7.3	3.9
GOG 149	P - I vs BIP	P: 50 mg/m ² / 1h IV d1 I: 5 g/m ² / 24h IV d1 B: 30 u/24h IV d1 I: 5 g/m ² / 24h d2 P: 50 mg/m ² / 1h IV d2 3-weekly	Risultati non ancora analizzati					
GOG 169	P vs P - T	P: 50 mg/m ² d1 P: 50 mg/m ² d1 T: 135 mg/m ² / 24h d1 3-weekly	Risultati non ancora analizzati					

PN: numero di pazienti, RR: response rate, PR: risposta parziale, CR: risposta completa, MS: sopravvivenza media, PFI: progression free interval, mths: mesi

P: Cisplatino, I: Ifosfamide, Mi: Mitomycin-C, T: Paclitaxel, CTX: Ciclofosfamide, DX: Doxorubicina, V: Vincristina, 5-FU: 5-Fluorouracile, M: Metotrexate, H: Idrossiurea, MI: Mitolactolo

Un lavoro pubblicato da Tewari et al nel 1998 descrive l'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante durante la gravidanza. (120). Due pazienti alle quali è stato diagnosticato un carcinoma cervicale durante il secondo trimestre di gravidanza sono state trattate con chemioterapia sino al terzo trimestre per poi essere sottoposte a chirurgia radicale subito dopo il parto avvenuto con taglio cesareo. In entrambe la terapia è stata ben tollerata, la neoplasia è stata drasticamente ridotta e non ci sono state reazioni fetali avverse. Una paziente ha recidivato 5 mesi dopo l'intervento mentre l'altra non ha evidenza di malattia dopo circa 2 aa. Fino ad ora in letteratura sono stati riportati soltanto 8 casi di pazienti in gravidanza trattate con chemioterapia neoadiuvante per carcinoma cervicale (120-124).

L'intensità di dose del cisplatino è stata di un valore compreso tra il 16.6 mg/mq e il 42.8 mg/mq per settimana: il suo utilizzo al secondo trimestre è associato ad un basso rischio di anomalie congenite fetali. Quattro di queste pazienti hanno sviluppato una recidiva e sono decedute per malattia rispettivamente 5, 13, 52 e 59 mesi dopo (120-122). Di queste, due pazienti sono state sottoposte a radioterapia dopo chirurgia radicale (125).

Quindi, seppur non ci sia ancora un sufficiente numero di casi, si può affermare che la chemioterapia neoadiuvante può essere un'opzione valida in pazienti selezionate, affette da cervicocarcinoma iniziale durante la gravidanza.

5.3 chemioterapia neoadiuvante negli stadi avanzati (IV FIGO)

Un lavoro pubblicato nel 2007 da Benedetti Panici et al ha cercato di dimostrare l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante negli stadi molto avanzati (IV stadio sec. FIGO).

18 pazienti al IV stadio di malattia sono state trattate con paclitaxel 175

mg/mq e cisplatino (75 mg/mq) ogni 21 gg per 3 cicli. 2 pazienti hanno avuto risposta completa mentre 10 hanno risposto solo parzialmente. 10 pazienti sono state sottoposte a pelvectomy anteriore e/o posteriore, mentre 8 pazienti sono state trattate con radio-chemio concomitante.

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale in circa la metà delle pazienti è fattibile in circa la metà delle pazienti al IV stadio. La sopravvivenza globale appare sovrapponibile a quella riportata dalla radio-chemio terapia concomitante. Inoltre le pazienti arrivate alla chirurgia radicale dopo chemioterapia neoadiuvante hanno una sopravvivenza maggiore (126).

6. CONCLUSIONI

La chemioterapia seguita dalla chirurgia radicale è un'opzione terapeutica alternativa alla chemio-radioterapia concomitante.

Nelle popolazioni trattate con questa strategia terapeutica si possono identificare due gruppi distinti.

Il primo, suscettibile di chirurgia radicale ha una prognosi apparentemente uguale se non migliore di quella sottoposta a chemioradioterapia. Nel secondo, di cui fanno parte pazienti non aggredibili chirurgicamente, la prognosi è nettamente sfavorevole. Purtroppo attualmente non sono disponibili metodiche diagnostiche che ci possono distinguere questi due gruppi prima dell'esecuzione della terapia. Allo stato attuale sia la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale sia la chemioradioterapia concomitante rappresentano delle alternative terapeutiche efficaci per il trattamento delle pazienti affette da cervicocarcinoma localmente avanzato.

Per identificare definitivamente il trattamento da considerare come gold standard sarà necessario aspettare i risultati dell'EORTC 55994.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1996.
2. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. A randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-48.
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomised Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
5. 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: 1144-53.
6. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *N Engl J med* 1999; 340:1154-61.
7. Percy R, Brundage M, Jeffrey J, et al. A clinical trial comparing concurrent cisplatin and radiation therapy vs radiation alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix carried out by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 378
8. JA Green, JM Kirwan, JF Tierney, 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: 781-6.
9. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomised trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-85.
10. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989; 63:1283-6.
11. Kaern J, Tropé C, Abeler VM, et al. A phase II study of 5-FU/cisplatin in recurrent cervical cancer. *Acta Oncol* 1990; 29: 25-8.
12. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of gynaecologic malignancies: Phase II trials by the Gynecologic Oncology Group. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1549.

13. Guthrie D. Chemotherapy of cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 12: 229-46.
14. McGuire WP, Arseneau JC, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1462-8.
15. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix – a southwest oncology group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 332-6.
16. Blackledge G, Buxton EJ, Mould EJ, et al. Phase II studies of Ifosfamide alone and in combination in cancer of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol Suppl* 1990; 26: 12-6.
17. Thigpen T, Vance R, Khansur T, et al. The role of Ifosfamide and systemic therapy in the management of cancer of the cervix. *Semin Oncol* 1996 June; 23(3 suppl 6): 56-64.
18. Sutton GP, Blessing JA, Photopoulos G, et al. Phase II experience with ifosfamide / mesna in gynaecologic malignancies: preliminary report of Gynecologic Oncology group studies. *Semin Oncol* 1989; 16 (Suppl3): 68-72.
19. Sutton GP, Blessing JA, Adcoch L, et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in patients with previously treated carcinoma of cervix: A gynaecologic group study. *Invest New Drugs* 1989; 7: 341-3.
20. Jackson DV, Jobson VW, Homesley HD, et al. Vincristine infusion in refractory gynaecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 212-6.
21. Holland JF, Scharlaou C, Gailani S, et al. Vincristine treatment of advanced cancer: a cooperative study of 392 cases. *Cancer Res* 1973; 33: 1258-64.
22. Hreshchyslyn M. Vincristine treatment of patients with carcinoma of the uterine cervix. *Proc AACR* 1963; 4: 29.
23. Kavanagh JJ, Copeland LJ, Gershenson DM, et al. Continuous infusion Vinblastine in refractory carcinoma of the cervix: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 1985; 21: 211-4.
24. Rhomberg WU. Vindesine for recurrent and metastatic cancer of the uterine cervix: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1455-7.
25. Vermorken JB, Landoni F, Pecorelli S, et al. Phase II study of Vindesine in disseminated squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological cancer cooperative group study. *J Gynecol Cancer* 1991; 1: 248-52.
26. Lhommé C, Vermorken JB, Mickiewicz E, et al. Phase II trial of Vinorelbine in patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: an EORTC gynaecological cancer cooperative group study. *Eur J of Cancer* 2000; 36: 194-9.
27. Mc Guire WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 792-5.
28. Curtin PJ, Blessing JA, Webster KD, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1275-8.
29. Rose PG, Blessing J, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2676-80.
30. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of Irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997; 15: 625-31.
31. Park RC, Thigpen JT. Cancers of the uterine cervix: the gynaecologic oncology group experience. *Postgrad Abstet Gynecol* 1981; 11: 1-6.
32. Vogl SE, Moukhtar M, Kaplan BH. Chemotherapy for advanced cervical cancer with methotrexate, bleomycin and cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1005.
33. Vogl SE, Seltzer V, Camacho F, et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer with standard-dose methotrexate-leucovorin, bleomycin and cis-platinum. *J Repr Med* 1986; 31(5): 327-9.
34. Chambers SK, Lamb L, Kohorn E, et al. Chemotherapy of recurrent/advanced cervical cancer: results of the Yale University PBM-PFU protocol. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 161-9.
35. Vogl SE, Moukhtar M, Calanog A, et al. Chemotherapy for advanced cervical cancer with cis-dichlorodiammineplatinum (II), mitomycin C, vincristine and bleomycin. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:1005-7.
36. Chambers SK, Flynn SD, Del Prete SA, et al. Bleomycin, Vincristine, Mitomycin-C and Cis-Platinum in gynaecologic squamous cell carcinomas: a high incidence of pulmonary toxicity. *Gynecologic Oncology* 1989; 32: 303-9.
37. Vermorken JB, Mangioni C, Pecorelli S, et al. Phase II study of vincristine, bleomycine, mitomycin-C and cisplatin (VBMP) in disseminated squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 358-65.
38. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of Mitomycin-C and Cisplatin in disseminated squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European organization for research and treatment of cancer (EORTC) gynaecological cancer group study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1624-8
39. Wade JL, Richman CM, Senekjian E, et al. Objective response in advanced carcinoma of the cervix using cis-platinum and infusion 5-fluorouracil chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 172.
40. K Ramm, IB Vergote, J Kaern, et al. Bleomycin-Ifosfamide-Cis-Platinum (BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma: a second look. *Gynecologic Oncology* 1992; 46: 203-7.
41. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al. Phase II randomised trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1791-5.
42. Kumar L, Bhargav V. Chemotherapy in recurrent and advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 107-11.
43. Buxton EJ, Meanwell CA, Hilton C, et al. Combination bleomycin, ifosfamide and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81: 359-61.
44. Murad AM, Triginelli SA, Ribalta JCL. Phase II Trial of Bleomycin, Ifosfamide and Carboplatin in metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(1):55-9.
45. Hirabayashi K, Okada E. Combination chemotherapy with 254-S, Ifosfamide and Peplomycin for advanced or recurrent cervical cancer. *Cancer* 1993; 71(9): 2769-75.
46. Ochoa De Murua A, George M, Pejovic H, et al. Combination Cyclophosphamide, Adriamycine and Cisplatinum in recurrent and metastatic cervical

- carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1987; 26: 225-7.
47. Lele SB, Piver MS, Barlow JJ. Cyclophosphamide, adriamycin and platinum chemotherapy in treatment of advanced and recurrent cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1983; 16: 15-8.
 48. Hoffman MS, Roberts WS, Bryson SCP, et al. Treatment of recurrent and metastatic cervical cancer with cis-platin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Gynecologic Oncology* 1988; 29: 32-6.
 49. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. *Semin Oncol* 27 (1); 23-7.
 50. Moore DH, McQueloon RP, Blessin JA, et al. A randomised phase III study of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in stage IVb, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Proc ASCO* 2001; 20: 201.
 51. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, et al. Phase II study of Irinotecan and Cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* 2000; 58 (1): 31-7.
 52. Mannel RS, Blessing JA, Boike G. Cisplatin and Pentoxifylline in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II trial of the gynecologic oncology group. *Gynecologic Oncology* 2000; 79: 64-6.
 53. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of Cisplatin versus Cisplatin plus Mitolactol versus Cisplatin plus Ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 165-71.
 54. Vermorken JB. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 129-42.
 55. Vermorken JB, Zanetta G, de Oliveira CF, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy (BEMP) vs single agent cisplatin in disseminated squamous cell carcinoma of the uterine cervix (SCCUC): mature data EORTC protocol. *Ann Oncol* 1996; 7: 67.
 56. Thigpen T, Vance RB, Balducci L, Blessing J. Chemotherapy in the management of advanced or recurrent cervical and endometrial carcinoma. *Cancer* 1981; 15; 48(2): 658-65.
 57. Friedlander M, Kate SB, Sullivan A, et al. Cervical Carcinoma: A drug-responsive tumour-experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *Gynecologic Oncology* 1983; 16: 275-81.
 58. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JV, et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1984; 19(1): 1-7.
 59. Baker SR, Makuch RW, Wolf GT. Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma. Prognostic factors for tumor response. *Arch Otolaryngol* 1981; 107(11): 683-9.
 60. Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *J Nat Cancer Inst Monogr*. 1996; (21): 93-9.
 61. Tokuhashi Y, Kikkawa F, Ishikawa H, et al. Distribution of platinum in human gynecologic tissues and pelvic lymphnodes after administration of cisplatin. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(4): 270-4.
 62. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3): 486-93.
 63. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Principi clinici di chemioterapia. Ed Masson Milano V ed. 1994 Benedetti Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Long term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *European Journal of Cancer* 1998; 34: 341-6.
 64. Muss HB, Jobson VW, Homesley HD, et al. Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix: cisplatin followed by radiation therapy: a pilot study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1987; 26(1): 35-40.
 65. Souhami L, Gill RA, Allan SE, et al. A Randomized trial of chemotherapy followed by radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *JCO* 1991; 9(6): 970-7.
 66. Sardi JE, Di Paola GR, Cachau A, et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1986; 25(2): 139-49.
 67. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusively radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multi-centre randomised study. *J Clin Oncol* 2002; 1; 20(1): 179-88.
 68. Braly PS, Klevecz RR. Flow cytometric evaluation of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 1621-8.
 69. Paladini D, Raspagliesi F, Fontanelli R, et al. Radical Surgery after induction chemotherapy in locally advanced cervical cancer. A Feasibility study. *IGCS* 1995; 5: 296-300.
 70. László P, László U. The extension of radical hysterectomy following neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer: how radical should it be?. *J Gynaecol Oncol*, 1998; 11: 248-50.
 71. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. Feasibility, technique, and clinical results. *Cancer* 1996; 78(11): 2359-65.
 72. Kirsten F, Atkinson KH, Coppleson JV, et al. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(6): 583-8.
 73. Benedetti Panici P, Scambia G, Greggi S, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3): 344-8.
 74. Weiner SA, Aristizabal S, Alberts DS, et al. A phase II trial of mitomycin, vincristine, bleomycin, and cisplatin (MOBP) as neoadjuvant therapy in high-risk cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 30(1): 1-6.
 75. Kim DS, Moon H, Hwang YY, et al. Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib, IIa, and IIb with bulky tumor. *Gynecol Oncol* 1988; 29(3): 321-32.
 76. Kim DS, Moon H, Kim KT, et al. Two-year survival: preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib and II with bulky tumor. *Gynecol Oncol* 1989; 33(2): 225-30.
 77. Tobias J, Buxton EJ, Blackledge G, et al. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 59-62.

78. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991; 15; 67(2): 372-9.
79. Benedetti Panici, S. Greggi, G. Scambia, et al. High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: A preliminary report. *Gynecologic Oncology*, 1991; 41:212-6.
80. Dottino PR, Plaxe SC, Beddoe AM, et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40(1): 7-11.
81. Deppe G, Malviya VK, Han I, et al. A preliminary report of combination chemotherapy with cisplatin and mitomycin-C followed by radical hysterectomy or radiation therapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42(2): 178-81.
82. Chang HC, Lai CH, Chou PC, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30(4): 281-5.
83. Fontanelli R, Spatti G, Raspagliesi F, et al. A preoperative single course of high-dose cisplatin and bleomycin with glutathione protection in bulky stage IB/II carcinoma of the cervix. *Ann Oncol* 1992; 3(2):117-21.
84. Zanetta G, Landoni F, Colombo A, et al. Three-year results after neoadjuvant chemotherapy, radical surgery, and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1993; 82(3): 447-50.
85. Bloss JD, Lucci JA 3rd, DiSaia PJ, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 59(1): 105-10.
86. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, et al. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995; 57(3): 412-6.
88. Leone B, Vallejo C, Perez J, et al. Ifosfamide and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol*, 1996; 19(2): 132-5.
87. Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M, et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 604-9.
88. Serur E, Mathews RP, Gates J, Levine P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65(2): 348-56.
89. Giardina G, Richiardi G, Danese S, et al. Weekly cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a well-tolerated alternative. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(3): 173-6.
90. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(9): 977-80.
91. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, et al. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 756-60.
92. Vallejo CT, Perez JE, Dominguez ME, et al. Neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and vinorelbine in advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(5): 481-6.
93. Valle JC, Rezenende MR, Werneck C, et al. Neoadjuvant & Adjuvant chemotherapy with adriamycin, Bleomycin & Cisplatin (ABC) & and modified radical hysterectomy in the cancer of cervix, stage III. *Proc ASCO* 1985(4): 125.
94. Kim DS, Moon H, Kang KJ. Primary chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1985; 22(1): 59-66.
95. Giaroli A, Sananes C, Sardi JE, et al. Lymphnode metastases in carcinoma of the cervix uteri: response to neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival. *Gynecol Oncol* 1990; 39(1): 34-9.
96. Souhami L, Gill RA, Allan SE, et al. A Randomised trial of chemotherapy followed by radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *JCO* 1991; 9(6): 970-7.
97. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomised study. *Gynecol Oncol*, 1994; 54: 307-15.
98. Sundford K, Tropet CG, Hogber T, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomised multicenter study. A sequential cisplatin and 5FU and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage IIIB and IVA. *American Cancer Society* 1996; 77(11): 2371-8.
99. Sardi J, Sananes CE, Giaroli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomised controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 441-50.
100. Tierney JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* in press.
101. Chang TC, Lai CH, Hong JH, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1740-7.
102. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 49(2): 156-65.
103. 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.
104. Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005 Jun 20; 23(18): 4137-45.
105. 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society Meeting (IGCS). Edinburgh, Scotland. October 3-7, 2004. Abstracts. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep-Oct; 14 Suppl 1:1-267.
106. *The Cochrane Library* 2006, Issue 4
107. Portio G, Ficorella C. Short term weekly neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Tumor* 2001; 87(1): 25-6.
108. Nagata Y, Araki N, Kimura H, et al. Neoadjuvant chemotherapy by transcatheter arterial infusion method for uterine cervical cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11(3): 313-9.

109. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, et al. *The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer.* *Am J Clin Oncol* 1996; 19(3): 255-9.
110. Plante M, Renaud MC, Francois H, et al. *Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature.* *Gynecol Oncol* 2004; 94(3): 614-39.
111. Dargent D. *Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer.* *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): 1728.
112. Plante M, Lau A, Susie C, et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer. Case report.* *Gynecologic Oncology* 2006; 101: 367-70.
113. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, et al. *The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study.* *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24(6): 513-6.
114. McDonald SD, Faught W, Gruslin A. *Cervical cancer during pregnancy.* *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(6): 491-8.
115. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. *Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy.* *Cancer* 1998; 82(8): 1529-34.
116. Giacalone PL, Laffargue F. *Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. A report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy.* *Cancer* 1999; 85(5): 1203-4.
117. Horng SG, Tseng CJ, Lai CH, et al. *Conservative treatment for cervical cancer IA1: four cases report.* *Changcheng Yi Xue Za Zhi.* 1997; 20(4): 318-22.
118. Marana HR, de Andrade JM, da Silva Mathes AC, et al. *Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy.* *Gynecol Oncol* 2001; 80(2): 272-4.
119. Caluwaerts S, Van Calsteren K, Mertens L, et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature.* *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2): 905-8.
120. Baden A, Petru E. *Long-term follow up after neoadjuvant chemotherapy for high risk cervical cancer during pregnancy.* *Gynecologic Oncology* 2007; 269-72.
121. Benedetti Panici P, Bellati F, Mancini N, et al. *Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery in Patients Affected by FIGO Stage IVA Cervical Cancer.* *Ann Surg Oncol* 2007; 14(9):2643-8.