

Problematiche, innovazioni e prospettive di ricerca clinica nella terapia delle neoplasie ginecologiche

A. GADDUCCI, S. COSIO, A. FANUCCHI, G. ZANCA, A.R. GENAZZANI

RIASSUNTO: Problematiche, innovazioni e prospettive di ricerca clinica nella terapia delle neoplasie ginecologiche.

A. GADDUCCI, S. COSIO, A. FANUCCHI, G. ZANCA,
A.R. GENAZZANI

L'isterectomia radicale è il trattamento chirurgico standard del carcinoma cervicale iniziale. La trachelectomia radicale e l'isterectomia radicale "nerve-sparing" sono state recentemente proposte per preservare la fertilità in casi accuratamente selezionati, e, rispettivamente, per ridurre le disfunzioni vescicali. La chemio-radioterapia concomitante e la chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale sono impiegate nel carcinoma cervicale avanzato, e uno studio randomizzato europeo sta attualmente confrontando queste due modalità terapeutiche. Studi retrospettivi hanno mostrato che la chirurgia laparoscopica riduce le percentuali di complicanze e ottiene una sopravvivenza simile rispetto alla chirurgia laparotomica nel carcinoma endometriale, e sono auspicabili studi prospettici randomizzati per confermare questi risultati. La terapia conservativa con progestinici può essere proposta in casi accuratamente selezionati, ma il rischio di recidiva è elevato. Uno studio randomizzato statunitense sta confrontando la combinazione di doxorubicina + cisplatino + taxolo [TAX] versus il regime meno tossico TAX + carboplatino [CBDCA] nel carcinoma endometriale avanzato o recidivante, e nuove terapie molecolari sono in corso di valutazione in questa neoplasia. I ginecologi oncologi si sforzano di migliorare le percentuali di citoriduzione ottimale nel carcinoma ovarico avanzato, prestando particolare attenzione alle procedure chirurgiche per la malattia nell'addome superiore. Un studio randomizzato ha dimostrato che la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica migliora la sopravvivenza libera da progressione, ma non la sopravvivenza globale, rispetto alle exeresi dei soli linfonodi macroscopicamente sospetti in pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale. La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoridutiva di intervallo è attualmente oggetto di uno studio randomizzato europeo-canadese. Le ricerche per migliorare la prognosi delle pazienti dovrebbero indirizzarsi verso l'identificazione sia di nuovi regimi di prima linea in grado di ottenere più elevate percentuali di risposte complete rispetto al regime standard TAX + CBDCA sia di efficaci trattamenti per consolidare o mantenere le risposte indotte dalla chemioterapia di prima linea. Nel carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile, la chemioterapia a base di TAX/platino ottiene risultati migliori rispetto alla chemioterapia a base di platino. TAX + CBDCA a basse dosi settimanali e gemcitabina + CBDCA sono regimi attivi e assai ben tollerati. La scelta della chemioterapia in base al test di estrema resistenza farmacologica sul tessuto tumorale sembra essere un settore di ricerca molto promettente.

SUMMARY: Problems, innovative methods and perspectives of clinical research in gynaecological cancer.

A. GADDUCCI, S. COSIO, A. FANUCCHI, G. ZANCA,
A.R. GENAZZANI

Radical hysterectomy is the standard surgical therapy for early cervical cancer. Radical trachelectomy and "nerve-sparing" radical hysterectomy have been recently proposed to preserve fertility in accurately selected patients, and, respectively, to reduce bladder dysfunctions. Concomitant chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy are used for advanced cervical cancer, and a randomised European trial is currently comparing these two treatment modalities. Retrospective studies showed that laparoscopic surgery reduces complication rates and provides a similar survival outcome when compared to laparotomic surgery in patients with endometrial cancer, and prospective randomised trials are warranted to confirm these results. Conservative therapy with progestins can be proposed for accurately selected cases, but the risk of recurrence is high. A randomised US study is currently comparing the combination of doxorubicin + cisplatin + taxol [TAX] versus the less toxic regimen TAX + carboplatin [CBDCA] in advanced or recurrent endometrial cancer, and novel molecularly-targeted therapies are under evaluation in this malignancy. Gynecologic oncologists try hard to improve the optimal cytoreduction rates in advanced ovarian cancer, being especially careful to surgical procedures for upper abdominal disease. A randomised trial showed that systematic pelvic- and para-aortic lymphadenectomy improves progression-free survival, but not overall survival, when compared to the resection of bulky nodes only in optimally cytoreduced patients. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery is currently assessed in a randomised European-Canadian trial. Researches to improve the clinical outcome of patients should be addressed to the identification of both new first-line regimens able to obtain higher complete response rates than the standard regimen TAX + CBDCA and effective treatments to consolidate or maintain the responses achieved by first-line chemotherapy. In platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, TAX- and platinum-based chemotherapy achieves better results when compared to platinum-based chemotherapy. Weekly low-dose TAX + CBDCA and gemcitabine + TAX are active and well tolerated regimens. The selection of chemotherapy on the basis of extreme drug resistance assay in tumour tissues appears to be a very promising field of research.

KEY WORDS: carcinoma cervicale, carcinoma endometriale, carcinoma ovarico, chirurgia, radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia.
cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy.

Introduzione

Nell'ultimo decennio sono stati condotti molti studi clinici sulla terapia delle neoplasie ginecologiche. Per quanto riguarda il carcinoma cervicale microinvasivo, la conizzazione può rappresentare la terapia definitiva per giovani donne desiderose di prole in stadio Ia₁ e, in casi selezionati, in stadio Ia₂, mentre nelle altre pazienti è indicata una chirurgia demolitiva (1, 2). L'isterectomia radicale classe II-III di Piver e la radioterapia esterna pelvica con brachiterapia ottengono risultati sovrapponibili nel carcinoma cervicale in stadio Ib₁-IIa < 4 cm (3). La chemio-radioterapia concomitante è il trattamento standard per il carcinoma cervicale avanzato (4, 5) e la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale può rappresentare una valida alternativa terapeutica per il carcinoma in stadio Ib₂-IIa > 4 cm- IIb (6). L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale ed eventuale exeresi di linfonodi pelvici e lombo-aortici è il cardine del trattamento del carcinoma endometriale, essenziale anche per la stadiazione e la pianificazione del successivo trattamento adiuvante che prevede generalmente la radioterapia nei tumori endometrioidi e la chemioterapia nei tumori non endometrioidi (7,8). L'integrazione della chemioterapia e della radioterapia è oggetto di studi clinici (9, 10). Le pazienti con carcinoma ovarico sono sottoposte a chirurgia con finalità stadianti e citoriduttive (11-13). L'intervento conservativo, con preservazione dell'utero e di un ovaio o almeno di una quantità adeguata di parenchima ovarico indenne, deve essere preso in considerazione in casi selezionati di giovani donne desiderose di prole con tumore in stadio iniziale (1). Una chemioterapia adiuvante a base di cisplatino [CDDP] o carboplatino [CBDCA] migliora la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale ad alto rischio (14). Il trattamento adiuvante considerato di riferimento dal *Gynecologic Oncology Group [GOG]* è la combinazione taxolo [TAX] + CBDCA, che rappresenta del resto il regime standard per la malattia in stadio avanzato(15).

Carcinoma cervicale

I lavori innovativi più interessanti pubblicati di recente riguardano la trachelectomia radicale, l'isterectomia radicale "nerve-sparing" e la chemioterapia utilizzata con diverse finalità (chemio-radioterapia concomitante, chemioterapia neoadiuvante, chemioterapia nella malattia recidivante o metastatica).

Trachelectomia radicale

La trachelectomia radicale per via vaginale associata a linfadenectomia pelvica laparoscopica è stata proposta quale trattamento chirurgico conservativo in casi accuratamente selezionati di pazienti in stadio Ia₂-Ib₁ (16-22). Questo intervento prevede l'asportazione del collo dell'utero e dei parametri, seguita da anastomosi istmico-vaginale e da cerchiaggio istmico per salvaguardare la competenza cervicale e ridurre il rischio di aborti del secondo trimestre. Per diminuire ulteriormente questo rischio, alcuni consigliano di obliterare routinariamente l'orificio cervicale esterno mediante sutura della mucosa vaginale secondo la metodica di Saling quando la donna rimane gravida, mentre altri riservano questa procedura a pazienti con pregresso parto pretermine (18, 22). Dati cumulativi della letteratura evidenziano risultati oncologici molto soddisfacenti in mani esperte, con percentuali di recidiva e di morte rispettivamente del 4.1% e del 2.5% (20). Un diametro tumorale > 2 cm si associa ad un più alto rischio di ricaduta. Le percentuali di fertilità dopo trachelectomia radicale sono buone, e sono riportati in letteratura circa 400 casi di donne che sono state sottoposte a questo intervento e che hanno successivamente partorito 100 bambini vivi (21). Il parto viene espletato con taglio cesareo. Per quanto riguarda le problematiche ostetriche, Plante e coll. (22) hanno recentemente analizzato 50 gravidanze in 31 donne che hanno subito questo intervento. Otto donne (16%) hanno abortito nel primo trimestre, 2 (4%) hanno abortito nel secondo trimestre, 2 (4%) hanno chiesto l'interruzione di gravidanza, 2 (4%) erano ancora gravide al momento della pubblicazione del lavoro, e 36 (72%) hanno raggiunto il terzo trimestre. La percentuale complessiva di parti pretermine è stata del 16%. La percentuale di aborti nel secondo trimestre in questa serie (4%) è stata assai inferiore a quella di altri lavori (10-14%) (16-19), verosimilmente perché durante l'intervento di trachelectomia Plante e coll. (22) lasciano almeno 1 cm di cervice normale e non recidono il pezzo a livello dell'istmo, il che potrebbe ridurre il rischio di rottura delle membrane.

Isterectomia radicale "nerve-sparing"

L'isterectomia radicale si associa spesso a gravi alterazioni della funzionalità vescicale, e talvolta anche rettale, dovute al danneggiamento intraoperatorio delle fibre nervose simpatiche e parasimpatiche. Per ridurre queste problematiche è stata proposta una modulazione dell'estensione della radicalità a livello dei parametri e sono state messe a punto tecniche chirurgiche "nerve-sparing". In uno studio prospet-

tico randomizzato su 238 pazienti con carcinoma cervicale in stadio Ib-IIa, Landoni e coll. (23) hanno dimostrato che le pazienti sottoposte ad isterectomia radicale classe II di Piver avevano una sopravvivenza libera da malattia (75% versus 73%) ed una sopravvivenza globale (81% versus 77%) sovrapponibili a quelle sottoposte ad isterectomia classe III Piver, ma una incidenza ridotta di sequele tardive soprattutto di tipo urologico (13% versus 28%). In uno studio pilota su pazienti con tumore in stadio Ia₂-Ib₁, Benedetti Panici e coll. (24) hanno modulato la radicalità dell'isterectomia sulla base dell'esame istologico estemporaneo dei linfonodi otturatori superficiali, iliaci esterni ed interiliaci il cui stato è predittivo del rischio di interessamento microscopico dei parametri. Le 63 donne con linfonodi negativi sono state sottoposte ad isterectomia radicale classe II e le 20 con linfonodi positivi ad isterectomia radicale classe III-IV, con sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 95% e del 74% e con percentuali di disfunzioni vescicali a lungo termine rispettivamente dell'11% e del 70% ($p < 0.0001$).

Un approccio molto promettente è rappresentato dall'isterectomia radicale "nerve-sparing", introdotta dai ginecologici giapponesi e successivamente utilizzata dai colleghi occidentali, che prevede una serie di modifiche dei tempi chirurgici per preservare l'innervazione della vescica e del retto senza compromettere le possibilità di cura (25-31). Non vi è tuttavia accordo in letteratura su quale sia la struttura anatomica (legamento cardinale e/o legamento utero-sacrale) da prendere in maggior considerazione per minimizzare le sequele funzionali dell'isterectomia radicale. Usando differenti tecniche Possover e coll. (25) e Hockel e coll. (29) hanno focalizzato il loro approccio "nerve-sparing" sul legamento cardinale. In particolare Possover e coll. (25), che impiegano la via laparoscopica, utilizzano l'arteria emorroidaria media come linea di demarcazione tra la porzione vascolare e quella neurale del legamento che deve essere preservata. Altri autori hanno tuttavia evidenziato con metodiche immunocitochimiche e di immunofluorescenza che il tessuto nervoso era maggiormente rappresentato nel legamento utero-sacrale che nel legamento cardinale, e hanno riportato che una resezione meno radicale del legamento utero-sacrale era necessaria per ridurre la morbilità dell'intervento (26, 32). Raspagliesi e coll. (30) hanno recentemente proposto una tecnica di isterectomia radicale classe III "nerve-sparing", che prevede l'identificazione e la preservazione delle fibre simpatiche del plesso ipogastrico superiore e medio durante la fase iniziale della dissezione linfonodale, e la successiva separazione del legamento utero-sacrale in una porzione laterale che contiene le fibre nervose della parte terminale del nervo ipogastrico e del tratto iniziale del plesso ipogastrico inferiore e che

viene preservata, ed in una porzione mediale fibrosa che viene resecata. Questi autori, che utilizzano un aspiratore chirurgico ad ultrasuoni (*cavitron ultrasonic surgical aspirator [CUSA]*) per isolare le strutture arteriose, venose e linfatiche del legamento cardinale e per rimuovere completamente il tessuto linfoadiiposo, resecano il parametrio laterale a livello della parete pelvica. Dopo aver sezionato il foglietto anteriore e posteriore del legamento vescico-uterino, il chirurgo identifica e preserva le fibre nervose del plesso ipogastrico inferiore che decorrono dalla parete laterale della vagina fino alla base della vescica, limitando la colpectomia a 2 cm di tessuto al di sotto della cervice. Quindici (65%) delle 23 pazienti sottoposte a questo tipo di isterectomia radicale urinavano spontaneamente in quinta giornata. Due (9%) pazienti sono state dimesse con autocateterismo, ma una di esse aveva già recuperato la minzione spontanea alla prima visita di controllo. Sono necessari studi prospettici randomizzati per verificare l'efficacia dell'isterectomia radicale "nerve-sparing" in termini di sopravvivenza e di prevenzione delle sequele urologiche tardive, nella cui patogenesi può giocare un ruolo l'eventuale impiego della radioterapia adiuvante postoperatoria (28, 30, 31).

Chemioterapia

a) Chemio-radioterapia concomitante e chemioterapia neoadiuvante

Una recente meta-analisi di Green e coll. (5) su 24 studi clinici comprendenti 4921 pazienti con carcinoma cervicale avanzato ha confermato che la chemio-radioterapia concomitante migliora sia la sopravvivenza libera da progressione sia la sopravvivenza globale rispetto alla radioterapia esclusiva, con un beneficio assoluto rispettivamente del 13% e del 10%. Il trattamento combinato riduce sia le recidive locali sia le recidive a distanza, e pertanto la chemioterapia concomitante sembra agire sia come radiosensibilizzante sia come terapia sistemica. Le tossicità acute ematologica e gastro-enterica sono significativamente maggiori nel braccio chemio-radioterapia, mentre non vi sono ancora dati certi sulla tossicità a lungo termine. I risultati preliminari di uno studio scandinavo su 68 pazienti con carcinoma cervicale avanzato hanno evidenziato che la radioterapia concomitante con il CDDP 40 mg/m²/settimana e con l'ipertermia loco-regionale ha una tossicità paragonabile a quella della chemio-radioterapia senza ipertermia (33). Le percentuali di risposta completa erano del 90%, e dopo un follow-up mediano di 538 giorni la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale erano 74% e 84%, rispettivamente. È stato disegnato

uno studio di fase III per confrontare la chemio-radio-ipertermia versus la chemio-radioterapia.

Benedetti Panici e coll. (6) hanno dimostrato che la chemioterapia neoadiuvante a base di CDDP seguita da isterectomia radicale si associava ad una migliore sopravvivenza libera da progressione e ad una migliore sopravvivenza globale rispetto alla radioterapia esclusiva negli stadi Ib₂-IIb, mentre non vi era alcuna differenza significativa tra questi due trattamenti nello stadio IIIb. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]* ha pianificato uno studio randomizzato che confronta questo approccio chemio-chirurgico versus la chemio-radioterapia concomitante nelle pazienti in stadio Ib₂-IIb. Non vi è accordo in letteratura su quale sia il regime chemioterapico migliore per il trattamento neoadiuvante. Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati di un trial multicentrico italiano che ha confrontato la combinazione TAX 175 mg/m² + ifosfamide [IFO] 5 g/m² + CDDP 75 mg/m² [regime TIP] versus la combinazione IFO 5 g/m² + CDDP 75 mg/m² [regime IP], entrambe seguite da isterectomia radicale, in 219 pazienti con carcinoma cervicale a cellule squamose in stadio avanzato (34). Le percentuali di risposta patologica ottimale (risposta completa o malattia residua con invasione stromale < 3 mm) erano migliori nel braccio TIP (48% versus 23%, p= 0.0003). Dopo un follow-up mediano di 43.4 mesi 79 donne (33 nel braccio TIP, 46 nel braccio IP) hanno sviluppato progressione o sono morte. Il regime TIP si associava ad un rischio minore di progressione e morte, ma le differenze non erano statisticamente significative (hazard ratio [HR]= 0.75, intervallo di confidenza del 95% [IC 95%]= 0.48 - 1.17 e, rispettivamente, HR= 0.66, 95% CI= 0.39- 1.10). L'analisi preliminare di un studio randomizzato di fase II dello stesso gruppo cooperatore su 156 pazienti con carcinoma cervicale a cellule squamose avanzato ha evidenziato che il regime TIP otteneva percentuali più elevate di risposta patologica ottimale (45%, 95% IC=32%- 58% versus 30%, 95% IC= 19%-42%) rispetto alla combinazione TAX 175 mg/m² + CDDP 75 mg/m², ma aveva una incidenza significativamente maggiore di tossicità ematologica di grado 3-4 (35).

b) Chemioterapia nella malattia recidivante o metastatica

Uno studio di fase III del GOG ha randomizzato 294 pazienti con carcinoma cervicale avanzato o recidivante in un braccio che riceveva CDDP 50 mg/m² ed in un braccio trattato con CDDP 50 mg/m² giorno 1 + topotecan 0.75 mg/m² giorni 1-3 (36). La chemioterapia di combinazione aveva una maggiore tossicità ematologica di grado 3-4, una più elevata percentuale

di risposte (27% versus 13%), una miglior sopravvivenza libera da progressione (mediana= 4.6 versus 2.9 mesi, p= 0.014), ed una migliore sopravvivenza globale (mediana= 9.4 versus 6.5 mesi, p= 0.017). Questo è il primo studio che dimostra un vantaggio in termini di sopravvivenza per il CDDP in combinazione rispetto al CDDP in monochemioterapia.

Il GOG, che in precedenza aveva dimostrato che il CDDP, il TAX, l'IFO e l'etoposide orale [VP-16] avevano una certa attività nel carcinoma cervicale non a cellule squamose (adenocarcinoma, carcinoma adenosquamoso, carcinoma indifferenziato), ha recentemente pubblicato i risultati di due studi di fase II nei quali la vinorelbina (30 mg/m² giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) e la gemcitabina [GEM] (800 mg/m²/settimana per 3 settimane consecutive ogni 4) hanno ottenuto una risposta obiettiva soltanto nel 7.1% e, rispettivamente, nel 4.5% delle pazienti con questa neoplasia (37, 38). Nel 2003 il GOG ha deciso di includere l'adenocarcinoma ed il carcinoma adenosquamoso negli studi di fase III sul carcinoma cervicale persistente o recidivante, e di non pianificare ulteriori studi di fasi II separati per le neoplasie squamose e non squamose della cervice uterina. In uno studio pilota condotto su 17 pazienti con carcinoma cervicale avanzato o recidivante, delle quali 8 avevano un istotipo non a cellule squamose, la combinazione taxotere 60 mg/m² + CBDCA ad una dose corrispondente ad una area sotto la curva concentrazione-tempo [area under curve, AUC] di 6 mg/ml /min ha ottenuto un 76% di risposte obiettive (39). È interessante osservare che tutte le 5 pazienti con adenocarcinoma sottoposte a chemioterapia neoadiuvante sono andate in risposta.

Carcinoma endometriale

Le problematiche attualmente più dibattute riguardano il significato terapeutico della linfoadenectomia, il ruolo della laparoscopia, il trattamento endocrino conservativo nelle pazienti giovani e desiderose di prole, il trattamento adjuvante postoperatorio e la chemioterapia nella malattia avanzata o recidivante.

Linfoadenectomia

Il significato terapeutico della linfoadenectomia nel carcinoma endometriale è stato a lungo discusso in letteratura ed è ancora oggetto di studi clinici randomizzati.

Cragun e coll. (40) hanno pubblicato nel 2005 i risultati di uno studio retrospettivo su 509 pazienti con carcinoma endometriale che non avevano metastasi linfonodali macroscopiche o metastasi extra-uterine al momento della laparotomia e che sono state sottoposte a linfoadenectomia pelvica ± lombo-aortica. Nel-

le pazienti con neoplasia di grado G₃ la rimozione di più di 11 linfonodi si associava ad un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (HR= 0.26, p< 0.0001) e della sopravvivenza globale (HR= 0.25, p< 0.0001) rispetto ad una exeresi linfonodale meno estesa, mentre nelle pazienti con tumori di grado G₁-G₂ il numero dei linfonodi rimossi non aveva rilevanza prognostica.

Laparoscopia

Studi retrospettivi hanno evidenziato che nel carcinoma endometriale l'uso della via laparoscopica riduce le complicanze e la durata della degenza ed ottiene risultati simili in termini di recidive e di sopravvivenza rispetto alla via laparotomica (41-44), anche se sono stati riportati casi aneddotici di metastatizzazione nelle sedi di inserzione del trocar (45). Zullo e coll. (46) hanno randomizzato 84 donne con carcinoma endometriale in stadio iniziale ad essere trattate per via laparotomica o laparoscopica, ed hanno osservato che la qualità di vita era significativamente migliore nel braccio laparoscopia. In un recente studio randomizzato su 122 pazienti con carcinoma endometriale, le percentuali di complicanze intraoperatorie (4.7% versus 15.2% p= 0.082), postoperatorie precoci (23.8% versus 47.4% , p= 0.011) e postoperatorie tardive (7.9% versus 35.5%, p= 0.001) erano inferiori nelle donne operate per via laparoscopica rispetto a quelle operate per via laparotomica (47). In donne con fattori di comorbidità legati all'età, al peso e all'indice di massa corporea, l'analisi multivariata ha dimostrato che la tecnica chirurgica (laparoscopia versus laparotomia) era la sola variabile predittiva indipendente del rischio di complicanze. Dopo un follow-up mediano di 44 mesi la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale erano sovrapponibili nelle pazienti operate per via laparoscopica o per via laparotomica (48). In particolare, nelle pazienti in I stadio FIGO la sopravvivenza libera da progressione era 91.2% nel braccio laparoscopia e 93.8% nel braccio laparotomia, e le rispettive sopravvivenze globali erano 86.5% e 89.7%. Se questi dati saranno confermati su più ampie casistiche, la laparoscopia potrà essere utilizzata routinariamente nella terapia chirurgica del carcinoma endometriale.

Terapia endocrina conservativa

Sono stati riportati in letteratura molti casi di giovani donne con carcinoma endometriale trattate conservativamente con soli progestinici, soprattutto medrossiprogesterone acetato [MPA] e megestrolo acetato, anche se le dosi e la durata della terapia progestinica non sono state ben definite (1, 49, 50). Questo atteggiamento terapeutico può essere preso

in considerazione in casi selezionati di pazienti con carcinoma endometriale di grado G₁ che risulti confinato all'utero e non infiltrante o infiltrante solo superficialmente il miometrio, dopo accurata valutazione con ecografia, con risonanza magnetica [RM] e possibilmente con laparoscopia (51). Le pazienti, che necessitano di un attento follow-up, hanno comunque un rischio non trascurabile di andare incontro a ricaduta, anche dopo il raggiungimento di una risposta completa patologica, e di avere una neoplasia ovarica sincrona subclinica, come è stato confermato anche da lavori pubblicati nel 2005 (52-55). Niwa e coll. (52) hanno sottoposto a terapia conservativa con MPA 400-600 mg/die per 6-10 mesi 12 donne di età inferiore ai 35 anni con carcinoma endometriale in stadi Ia valutato con RM. Tutte le pazienti sono andate in risposta completa patologica documentata da un currettaggio endometriale entro 6-10 mesi, e, con un periodo di osservazione di 30 mesi, 7 donne sono successivamente rimaste gravide e 5 hanno partorito bambini sani a termine. Otto pazienti hanno avuto una recidiva, ma nessuna è morta di malattia. Yang e coll. (53) hanno riportato la storia clinica di 6 pazienti con carcinoma endometriale di grado G₁ trattate conservativamente con terapia progestinica. Quattro pazienti hanno risposto al trattamento dopo una media di 3.5 mesi, ma due di esse hanno sviluppato una recidiva dopo una media di 4.5 mesi dalla risposta iniziale, mentre altre 2 pazienti non hanno risposto alla terapia. Complessivamente 4 donne sono state sottoposte ad intervento che ha dimostrato in tutti i casi la presenza sia di un carcinoma endometriale sia di un carcinoma ovarico. Recettori per il progesterone [RP] erano assenti in entrambi i tumori in 2 di questi 4 casi. Tutte le 6 pazienti erano comunque vive dopo un follow-up medio di 48 mesi, e le 2 pazienti non operate hanno successivamente partorito bambini sani. È stato recentemente descritto il caso di una donna di 30 anni con un carcinoma endometriale G₁, che è stata trattata con successo con terapia progestinica e che successivamente è rimasta gravida ed ha partorito un bambino sano con taglio cesareo (55). Otto mesi dopo il parto la neoplasia ha sviluppato una diffusa metastatizzazione addominale e polmonare, che ha portato la paziente a morte. Dhar e coll. (56) hanno revisionato 4 casi di donne con carcinoma endometriale in I stadio, di grado G₁ e con positività dei RP, che sono state trattate con un dispositivo intrauterino al levonorgestrel (Mirena) per l'elevato rischio anestesiológico. Solo una donna è andata in risposta completa patologica entro 6 mesi, e una delle tre donne che non hanno risposto al trattamento è stata successivamente sottoposta a colpoisterectomia che ha evidenziato la persistenza di un carcinoma endometriale con invasione miometriale superficiale. Questi dati sollevano perplessità sull'efficacia di Mirena nella terapia del carcinoma endometriale iniziale.

Trattamento adiuvante postoperatorio

La radioterapia esterna pelvica è il trattamento adiuvante più utilizzato nel carcinoma endometriale di tipo endometriode. Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati a lungo termine dello studio randomizzato PORTEC con revisione centralizzata dei preparati istologici condotto su 714 pazienti (57). In accordo con la letteratura, la radioterapia esterna pelvica riduceva le percentuali di recidiva loco-regionale a 10 anni rispetto alla sola osservazione (5% versus 14%, $p < 0.0001$) ma non migliorava la sopravvivenza globale a 10 anni (66% versus 73%, $p = ns$).

Uno studio retrospettivo della Yale University su 74 pazienti con carcinoma sieroso papillare dell'endometrio in I stadio dopo accurata stadiazione chirurgica ha riportato che tutte le 12 pazienti in stadio Ia senza neoplasia residua all'esame istopatologico del pezzo operatorio sono rimaste libere da ricaduta indipendentemente dal trattamento adiuvante (58). Viceversa, per quanto riguarda le donne in stadio Ia con malattia residua, in stadio Ib o in stadio Ic, sono recidivate 1 (3.4%) delle 29 pazienti trattate con chemioterapia a base di platino versus 20 (62.5%) delle 32 che non hanno ricevuto tale trattamento. Una recidiva locale è insorta in nessuna delle 43 pazienti sottoposte a brachiterapia sulla cupola ed in 6 (19%) delle 31 non sottoposte a questo trattamento. Pertanto gli autori suggeriscono che le pazienti in stadio Ia senza malattia residua non necessitano di alcun trattamento adiuvante, mentre tutte le altre possono giovare di una chemioterapia a base di platino concomitante ad una radioterapia sulla cupola vaginale.

La radioterapia sull'intero addome, somministrata postoperatoriamente a 180 pazienti con carcinoma endometriale in stadio III-IV e con malattia residua < 2 cm, ha provocato una grave tossicità midollare, gastroenterica ed epatica, rispettivamente, nel 12.6%, nel 15%, e nel 2.2% dei casi (59). La sopravvivenza a 3 anni era del 31% per le pazienti con carcinoma endometriode e del 35% per quelle con carcinoma sieroso papillare o a cellule chiare. Non è sopravvissuta nessuna paziente con malattia residua macroscopica. Bisogna ricordare che in uno studio randomizzato di fase III su 422 pazienti in stadio III-IV e con malattia residua < 2 cm, le pazienti trattate con doxorubicina [DOX] 60 mg/m² + CDDP 50 mg/m² avevano una sopravvivenza libera da progressione a 2 anni (59% versus 46%, $p < 0.01$) ed una sopravvivenza globale a 2 anni (70% versus 59%, $p < 0.01$) significativamente migliori rispetto a quelle sottoposte a radioterapia sull'intero addome (60).

Chemioterapia nella malattia avanzata o recidivante

In un studio randomizzato del GOG su 273 pazienti con carcinoma endometriale avanzato o recidivante la combinazione DOX 45 mg/m² + CDDP 50 mg/m² + TAX 160 mg/m² con supporto di *granulokine-colony stimulating factor* [G-CSF] ha ottenuto un miglioramento delle risposte obiettive (57% versus 34%, $p < 0.001$), della sopravvivenza libera da progressione (mediana= 8.3 versus 5.3 mesi, $p=0.01$) e della sopravvivenza globale (mediana= 15.3 versus 12.3 mesi, $p= 0.037$) rispetto al regime standard DOX 60 mg/m² + CDDP 50 mg/m², con un aumento della tossicità neurologica periferica di grado 2-3 (61). Nel 2005 sono stati pubblicati 3 studi che hanno dimostrato l'attività ed il favorevole profilo di tossicità della combinazione TAX (135-175 mg/m²) + CBDCA (AUC 4-6) in questa neoplasia, con percentuali di risposte obiettive del 40-87% e con una sopravvivenza globale mediana di 14-27 mesi (62-64). È attualmente in corso un trial randomizzato di fase III del GOG che confronta la combinazione DOX + CDDP+ TAX versus il regime TAX + CBDCA (65).

Duska e coll. (10) hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio pilota che prevedeva la somministrazione di 3 cicli di chemioterapia postoperatoria comprendente TAX 160 mg/m² + DOX 45 mg/m² + CBDCA AUC 5 con supporto di G-CSF seguita da radioterapia pelvica in 20 pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio (stadio III-IV o istologia non endometriode). Diciotto pazienti hanno completato il trattamento programmato. La chemioterapia è stata ben tollerata, e anche la tossicità precoce da radioterapia è stata modesta. Per quanto riguarda la tossicità tardiva vi sono state due occlusioni intestinali che hanno richiesto la chirurgia. Dopo un periodo di osservazione mediano di 16 mesi, 13 pazienti erano viventi e libere da malattia, 4 pazienti (con carcinoma sieroso papillare) erano ricadute e 3 di esse erano morte, ed una paziente è andata persa al follow-up. Questo trattamento chemio-radiante sequenziale merita di essere ulteriormente valutato su pazienti ad alto rischio di ricaduta locale e a distanza.

La DOX liposomiale (doxil) alla dose di 40 mg/m² ogni 4 settimane ha ottenuto una risposta obiettiva soltanto in 6 (11.5%) di 52 pazienti con carcinoma endometriale metastatico o recidivante non prechemioterato, e pertanto questo farmaco non sembra idoneo a sostituire la più attiva DOX in questa neoplasia (66).

Carcinoma ovarico

Sono stati pubblicati recentemente interessanti studi sia sul trattamento chirurgico sia sulla chemioterapia del carcinoma ovarico avanzato.

Chirurgia citoriduttrice primaria, chemioterapia neoadiuvante e chirurgia citoriduttrice di intervallo

Negli ultimi anni i ginecologi oncologi hanno cercato di migliorare le percentuali di citoriduzione primaria ottimale (residuo macroscopico assente o almeno < 1 cm) nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, assumendo un atteggiamento chirurgico più aggressivo e ponendo particolare attenzione alle procedure chirurgiche sull'addome superiore (67-69). L'analisi retrospettiva di 244 pazienti con questa neoplasia trattate presso la Mayo Clinic ha evidenziato che la sopravvivenza globale a 5 anni era 31.5% e che la malattia residua era il solo fattore prognostico indipendente ($p < 0.0001$) (69). Nel sottogruppo delle 181 pazienti con interessamento diaframmatico, le donne sottoposte a chirurgia diaframmatica (stripping del peritoneo, escissioni di noduli, coagulazione con Argon Beam, aspirazione con CUSA, resezione diaframmatica) avevano una sopravvivenza a 5 anni significativamente migliore rispetto a quelle non sottoposte a questa chirurgia (53% versus 15%; $p < 0.0001$). Questi interventi, che comportano aumentati rischi intra- e postoperatori, devono essere riservati a ginecologi oncologi esperti, che possono avvalersi della collaborazione di altri specialisti quali il chirurgo toracico ed il chirurgo addominale. Gli ostacoli al raggiungimento di una citoriduzione ottimale devono essere rappresentati dalla localizzazione della neoplasia in particolari sedi anatomiche (ad esempio, un interessamento massivo del mesentere) o dal cattivo performance status della paziente, e non da ingiustificati pregiudizi circa l'efficacia o la sicurezza di specifiche procedure chirurgiche. Una pelvi apparentemente congelata è quasi sempre operabile con un approccio chirurgico retro-peritoneale (isterectomia retrograda secondo Hudson Delle-Piane), talvolta associato ad una resezione del retto-sigma (70, 71).

Il ruolo dell'exeresi linfonodale nel carcinoma ovarico avanzato è stato a lungo discusso. Uno studio randomizzato internazionale, che ha arruolato 427 pazienti con carcinoma ovarico in stadio III-IV nelle quali era stata ottenuta una citoriduzione ottimale, ha dimostrato che le donne sottoposte a linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica avevano una sopravvivenza libera da progressione a 5 anni significativamente migliore rispetto a quelle sottoposte ad exeresi dei soli linfonodi macroscopicamente sospetti (31.2% versus 21.6%, $p=0.01$), mentre la sopravvivenza globale a 5 anni era sovrapponibile nei due gruppi (48.5% versus 47%) (72).

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoriduttrice di intervallo, che è ancora considerata un approccio sperimentale, può essere impiegata

in casi selezionati di pazienti in cui si ritiene difficilmente ottenibile un debulking ottimale primario per la massiva diffusione del tumore documentata dalla tomografia computerizzata, dalla RM o dalla laparoscopia esplorativa (73-75). La chemioterapia neoadiuvante è attualmente oggetto di un trial randomizzato di fase III dell'EORTC e del *National Cancer Institute* del Canada (13).

Chemioterapia di prima linea

È in corso uno studio randomizzato di fase III (GOG182-ICON5) che comprende 4 bracci sperimentali, rappresentati da triplette (GEM + TAX + CBDCA o doxil + TAX + CBDCA per 8 cicli) o doppie sequenziali di farmaci (GEM + CBDCA o topotecan + CBDCA per 4 cicli seguiti da TAX + CBDCA per 4 cicli), confrontati con il regime standard TAX + CBDCA (per 8 cicli) (76). Nel 2005 è stato pubblicato uno studio tedesco di fase II che ha valutato la combinazione TAX 175 mg/m² giorno 1 + CBDCA AUC 5 giorno 1 + GEM 800 mg/m² giorno 1 e 8 in 55 pazienti con carcinoma ovarico in stadio Ic-IV sottoposte a chirurgia primaria (77). La principale tossicità è stata ematologica, con leucopenia di grado 3-4, neutropenia di grado 3-4 e piastrinopenia di grado 3-4 nel 70.9%, 76.3% e 45.5% dei casi rispettivamente, ed una risposta obiettiva è stata osservata in 10 delle 14 (71.4%) pazienti valutabili. Dopo un periodo mediano di osservazione di 16.3 mesi, la sopravvivenza globale mediana non era ancora stata raggiunta mentre la sopravvivenza libera da progressione mediana era 14.8 mesi.

Uno studio multicentrico retrospettivo italiano, condotto su 313 pazienti con carcinoma ovarico in stadio Ic-IV sottoposte a chirurgia primaria seguita da chemioterapia a base di taxani/platino, ha riportato che l'intervallo di tempo tra l'intervento e l'inizio della terapia medica (≤ 11 giorni, 12-21 giorni, 22-31 giorni, > 31 giorni) non correlava né con la percentuale di risposte né con la sopravvivenza (78). Al momento della diagnosi un carcinoma ovarico avanzato è composto da circa 10^{12} - 10^{13} cellule e contiene verosimilmente un'alta percentuale di cloni geneticamente chemioresistenti, il che potrebbe spiegare come mai una precoce somministrazione della chemioterapia non dia un beneficio clinico rispetto ad un trattamento più ritardato. Nella pratica clinica l'inizio della chemioterapia può essere dilazionato per diversi motivi (lento recupero della paziente dopo una citoriduzione aggressiva, ritardato invio della paziente al centro di riferimento da altro ospedale dove è stata effettuata la chirurgia primaria, ecc.), e i dati attualmente disponibili sembrano dimostrare che un ritardo di poche settimane nell'inizio del trattamento medico non influenza la prognosi delle pazienti.

Chemioterapia di seconda linea

Le pazienti con malattia platino-resistente o platino-refrattaria vengono trattate con farmaci di seconda linea, quali il doxil, il topotecan, la GEM e la VP-16 (79). Non vi sono dati che evidenzino la superiorità di un agente rispetto ad un altro, e pertanto il farmaco viene scelto soprattutto sulla base del profilo di tossicità. Nel 2005 sono stati pubblicati alcuni studi di fase I-II che hanno valutato una chemioterapia di combinazione in queste pazienti. Uno studio di fase I ha dimostrato che l'associazione del topotecan (dose fissa = 1.0 mg/m² giorni 1-5) e della VP-16 orale (dose crescente: 50 mg, 75 mg e 100 mg giorni 6-12 o giorni 6-19) non è proponibile per la tossicità ematologica (80). La combinazione GEM 650 mg/m² giorno 1 e 8 + doxil 25 mg/m² giorno 1 ha ottenuto una risposta obiettiva nel 22% delle 37 pazienti valutabili con malattia platino e/o resistente o refrattaria, e pertanto non si è rivelata superiore alla monochimioterapia (81). Il gruppo di Muggia ha dimostrato in uno studio di fase I che la combinazione doxil 40 mg/m² giorno 1 + topotecan 0.4 mg/m²/die in infusione continua giorni 1-14 può essere somministrata con sicurezza e merita di essere valutata in studi di fase II (82). I risultati preliminari di uno studio di fase II del GOG hanno dimostrato una certa attività dell'anticorpo monoclonale anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* [VEGF] bevacizumab nel carcinoma ovarico o peritoneale primitivo persistente o recidivante (83).

Per quanto riguarda la malattia platino-sensibile, lo studio ICON 4 ha evidenziato la superiorità della chemioterapia di combinazione a base di TAX/platino versus la chemioterapia a base di platino in termini sia di sopravvivenza libera da progressione sia di sopravvivenza globale (84). La combinazione TAX/platino si associa tuttavia ad una incidenza non trascurabile di neuropatia periferica e di grave alopecia. Watanabe e coll. (85) hanno somministrato TAX + CBDCA a basse dosi settimanali (TAX 60 mg/m² + CBDCA AUC 2 per 3 settimane ogni 4) a 25 pazienti con malattia platino-sensibile, ottenendo una percentuale di risposta dell'88% ed una sopravvivenza mediana libera da progressione di 13.5 mesi. Il 44% delle pazienti ha sviluppato una neurotossicità, che tuttavia era sempre di grado 1, e tutte hanno avuto alopecia, che comunque era di grado 1 nel 72% dei casi. Questi risultati sono in accordo con quelli della Van der Burg e coll. (86), che in uno studio di fase II hanno dimostrato che il regime TAX (90 mg/m²) + CBDCA (AUC 4) settimanale è molto attivo nella malattia recidivante sia platino-sensibile sia platino-resistente. È auspicabile uno studio randomizzato che confronti la combinazione TAX + CBDCA con schedula settimanale versus la combinazione TAX+

CBDCA con schedula trisettimanale.

Il regime GEM + CBDCA si è rivelato attivo e ben tollerato, ed in particolare gravato da ridotta neurotossicità, nella malattia platino-sensibile (87,88). Uno studio multicentrico tedesco su 356 pazienti randomizzate a ricevere GEM + CBDCA versus CBDCA in monochimioterapia ha evidenziato che le percentuali di risposta (47.2% versus 30.9%, p= 0.0016) e la sopravvivenza libera da progressione (mediana = 8.6 versus 5.8 mesi, p=0.0032) erano migliori nel braccio che riceveva il regime di combinazione, mentre la sopravvivenza globale era sovrapponibile nei due gruppi (88).

Discussione

Nei prossimi anni la ricerca clinica nel settore della chirurgia del carcinoma cervicale indagherà il significato del linfonodo sentinella (89, 90) e verificherà in studi clinici randomizzati se l'isterectomia radicale "nerve-sparing" assicuri gli stessi risultati oncologici dell'isterectomia radicale tradizionale (28, 31). È in corso uno studio randomizzato europeo che confronta la chemioterapia neoadiuvante a base di CDDP seguita da isterectomia radicale versus la chemio-radioterapia concomitante nelle pazienti in stadio Ib₂-IIb.

Nel carcinoma endometriale sono auspicabili studi randomizzati su ampie casistiche per confermare che la chirurgia laparoscopica è in grado di ottenere la stessa sopravvivenza libera da ricaduta e la stessa sopravvivenza globale della chirurgia laparotomica (48). Deve essere ulteriormente analizzato il ruolo della chemioterapia, sia da sola sia associata alla radioterapia, nel trattamento adiuvante delle pazienti ad alto rischio, e merita di essere valutata l'attività e l'efficacia di nuove terapie rivolte contro bersagli molecolari specifici (quali gli agenti inibitori di mTOR nel carcinoma endometrioide e l'anticorpo monoclonale trastuzumab nel carcinoma sieroso papillare) nella malattia avanzata o recidivante (91, 92).

Per quanto riguarda il carcinoma ovarico, saranno interessanti i risultati dello studio randomizzato europeo-canadese che confronta la citoreduzione chirurgica primaria seguita da chemioterapia versus la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoreduzione di intervallo (13). Priorità della ricerca clinica sono rappresentate dalla messa a punto di regimi di prima linea in grado di aumentare le percentuali di risposte complete e dalla identificazione di efficaci terapie di consolidamento/mantenimento delle risposte indotte dal trattamento di prima linea (93). Molto interessanti sono le ricerche sulla scelta del regime chemioterapico in base al test di estrema resistenza farmacologica (*Extreme Drug Resistance* [EDR]) eseguito sul tessuto tumorale (94, 95). Gli studi retrospettivi

sul test EDR hanno fornito risultati promettenti nel carcinoma ovarico, che incoraggiano la pianificazione di trial prospettici randomizzati che confrontino il regime di chemioterapia scelto in base al test EDR versus una chemioterapia standard sia nella terapia di I linea sia nel trattamento di salvataggio della recidiva

platino-sensibile. Anche la genomica e la proteomica potranno fornire un contributo importante, consentendo l'individuazione di nuove molecole coinvolte nella carcinogenesi ovarica che potranno rappresentare bersagli di terapie personalizzate (96, 97).

Bibliografia

1. GERSHENSON D.M.: *Fertility-sparing surgery for malignancies in women*. J Natl Cancer Inst Monogr 34: 43-7, 2005.
2. RASPAGLIESI F., DITTO A., QUATTRONE P., SOLIMA E., FONTANELLI R., DOUSIAS V., et al.: *Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results*. Int J Gynecol Cancer 15: 88-93, 2005.
3. LANDONI F., MANEO A., COLOMBO A., PLACA F., MILANI R., PEREGO P., et al.: *Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer*. Lancet 350: 535-40, 1997.
4. ROJAS-ESPAILLAT L.A., ROSE P.G.: *Management of locally advanced cervical cancer*. Curr Opin Oncol 17: 485-92, 2005.
5. GREEN J., KIRWAN J., TIERNEY J., VALE C., SYMONDS P., FRESCO L., et al.: *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 20: CD002225, 2005.
6. BENEDETTI PANICI P., GREGGI S., COLOMBO A., AMOROSO M., SMANIOTTO D., GIANNARELLI D., et al.: *Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus extensive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomised study*. J Clin Oncol 20: 179-88, 2002.
7. GADDUCCI A., COSIO S., GENAZZANI A.R.: *Treatment planning in endometrial cancer*. Cancer Therapy. 1: 373-391, 2003.
8. AMANT F., MOERMAN P., NEVEN P., TIMMERMAN D., VAN LIMBERGEN E., VERGOTE I.: *Endometrial cancer*. Lancet, 366: 491-505, 2005.
9. RANDALL M.E.: *Uterine cancer: how should patients with usual histopathologies be managed? A radiation oncologist's perspective*. In: "American Society of Clinical Oncology, 2004, Educational Book" (Perry MC Editor), 40th Annual Meeting, June 5-8, New Orleans, LA, Spring 2004, Alexandria (VA), p. 309-12.
10. DUSKA L.R., BERKOWITZ R., MATULONIS U., MUTO M., GOODMAN A., Mc INTYRE J.F., et al.: *A pilot trial of TAC (paclitaxel, doxorubicin, and carboplatin) chemotherapy with filgrastim (r-metHuG-CSF) support followed by radiotherapy in patients with "high-risk" endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 96: 198-203, 2005.
11. HOSKINS W.J.: *Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer*. Cancer, 71 (Suppl) 1534-40, 1993.
12. BRISTOW R.E., TOMACRUZ R.S., ARMSTRONG D.K., TRIMBLE R.E., MONTZ F.J.: *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 20: 1248-59, 2002.
13. VERGOTE I.: *Role of surgery in ovarian cancer: an update*. Acta Chir Belg, 104: 246-56, 2004.
14. TRIMBOS J.B., PARMAR M., VERGOTE I., GUTHRIE D., BOLIS G., COLOMBO N., et al.: *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomised phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma*. J Natl Cancer Inst., 95: 105-12, 2003.
15. OZOLS R.F.: *Update on Gynecologic Oncology Group (GOG) trials in ovarian cancer*. Cancer Invest., 22 (Suppl 2): 11-20, 2004.
16. SCHLAERTH J.B., SPIRTOS N.M., SCHLAERTH A.C.: *Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer*. Am J Obstet Gynecol., 188: 29-34, 2003.
17. BURNETT A.F., ROMAN L.D., O'MEARA A.T., MORROW C.P.: *Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma*. Gynecol Oncol., 88: 419-23, 2003.
18. MATHEVET P., LASZLO DE KASZON E., DARGENT D.: *Fertility preservation in early cervical cancer*. Gynecol Obstet Fertil. 31: 706-12, 2003.
19. BERNARDINI M., BARRETT J., SEAWARD G., COVENS A.: *Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy*. Am J Obstet Gynecol. 189: 1378-82, 2003.
20. PLANTE M., RENAUD M.C., FRANCOIS H., ROY M.: *Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature*. Gynecol Oncol. 94: 614-23, 2004.
21. SHEPERD J.H.: *Uterus-conserving surgery for invasive cervical cancer*. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 19: 577-90, 2005.
22. PLANTE M., RENAUD M.C., HOSKINS I.A., ROY M.: *Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature*. Gynecol Oncol. 98: 3-10, 2005.
23. LANDONI F., MANEO A., CORMIO G., PEREGO P., MILANI R., CARUSO O., MANGIONI C.: *Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study*. Gynecol Oncol. 80:3-12, 2001.
24. BENEDETTI PANICI P., ANGIOLI R., PALAIA I., MUZZI L., ZULLO M.A., MANCI N., RABITTI C.: *Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe?* Gynecol Oncol. 96: 792-8, 2005.
25. POSSOVER M., STOBBER S., PLAUL K., SCHNEIDER A.: *Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III*. Gynecol Oncol. 79: 154-7, 2000.

26. BARTON D.P., BUTLER MANUEL S.A., BUTTERY L.D., A'HERN R.P., POLAK J.M.: *A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients*. Int J Gynecol Cancer. 12:319, 2002.
27. KATO T., MURAKAMI G., YABUKI Y.: *A new perspective on nerve-sparing radical hysterectomy: nerve topography and over-preservation of the cardinal ligament*. Jpn J Clin Oncol. 33: 589-91, 2003.
28. MAAS C.P., TRIMBOS J.B., DeRUITER M.C., van de VELDE C.J., KENTER G.G.: *Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective*. Crit Rev Oncol Hematol. 48: 271-9, 2003.
29. HOCKEL M., HORN L.C., HENTSCHEL B., HOCKEL S., NAUMANN G.: *Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy*. Int J Gynecol Cancer. 13: 791-803, 2003.
30. RASPAGLIESI F., DITTO A., FONTANELLI R., SOLIMA E., HANOZET F., ZANABONI F., KUSAMURA S.: *Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve*. Gynecol Oncol. 93: 307-14, 2004.
31. SAKURAGI N., TODO Y., KUDO M., YAMAMOTO R., SATO T.: *A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function*. Int J Gynecol Cancer. 15:389-97, 2005.
32. BUTLER MANUEL S.A., BUTTERY L.D., A'HERN R.P., POLAK J.M., BARTON D.P.: *Pelvic nerve plexus trauma at radical hysterectomy and simple hysterectomy: the nerve content of the uterine supporting ligaments*. Cancer; 89: 834-41, 2000.
33. WESTERMANN A.M., JONES E.L., SCHEM B.C., van der STEEN-BANASIK E.M., KOPER P., MELLA O., et al.: *First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma*. Cancer 104: 763-70, 2005.
34. BUDA A., FOSSATI R., COLOMBO N., FEI F., FLORIANI I., GUELI ALLETTI D., 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. 23: 4137-45, 2005.
35. FOSSATI R., BUDA A., RULLI E., LANDONI F., LISSONI A., COLOMBO N., et al.: *Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced squamous cell cervical carcinoma (LASCCC). Comparison of paclitaxel, cisplatin (TP), versus paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP): the SNAP-02 Italian collaborative study*. Proc Am Soc Clin Oncol. 24: abstr 5026, 2005.
36. LONG H.J. 3rd, BUNDY B.N., GRENDEYS E.C. JR., BENDA J.A., McMEEKIN D.S., SOROSKY J., et al.: *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol. 23: 4626-33, 2005.
37. MUGGIA E.M., BLESSING J.A., WAGGONER S., BE-REK J.S., MONK B.J., SOROSKY J., PEARL M.L.: *Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent nonsquamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol. 96: 108-11, 2005.
38. SCHILDER R.J., BLESSING J., COHN D.E.: *Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group*. Gynecol Oncol. 96: 103-7, 2005.
39. NAGAO S., FUJIWARA K., ODA T., ISHIKAWA H., KOIKE H., TANAKA H., KOHNO I.: *Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study*. Gynecol Oncol. 96: 805-9, 2005.
40. CRAGUN J.M., HAVRILESKY L.J., CALINGAERT B., SYNAN I., SECORD A.A., SOPER J.T., et al.: *Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer*. J Clin Oncol. 23: 3668-75, 2005.
41. MAGRINA J.F.: *Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer*. Curr Opin Obstet Gynecol. 17: 343-6, 2005.
42. ZAPICO A., FUENTES P., GRASSA A., ARNANZ F., OTAZUA J., CORTES-PRIETO J.: *Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stages I and II endometrial cancer. Operating data, follow up and survival*. Gynecol Oncol. 98: 222-7, 2005.
43. KIM D.Y., KIM M.K., KIM J.H., SUH D.S., KIM Y.M., KIM Y.T., et al.: *Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in patients with stage I and II endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer. 15: 932-7, 2005.
44. VOLPI E., FERRERO A., JACOMUZZI M.E., CARUS A.P., FUSO L., MARTRA F., SISMONDI P.: *Laparoscopic treatment of endometrial cancer: Feasibility and results*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (in press).
45. SANJUAN A., HERNANDEZ S., PAHISA J., AYUSO J.R., TORNE A., MARTINEZ ROMAN S., et al.: *Port-site metastasis after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma: two case reports*. Gynecol Oncol. 96: 539-42, 2005.
46. ZULLO F., PALOMBA S., RUSSO T., FALBO A., COSTANTINO M., TOLINO A., et al.: *A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: A focus on the quality of life*. Am. J. Obstet Gynecol. 193:1344-52, 2005.
47. TOZZI R., MALUR S., KOEHLER C., SCHNEIDER A.: *Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy ?* Gynecol Oncol. 97:4-9, 2005.
48. TOZZI R., MALUR S., KOEHLER C., SCHNEIDER A.: *Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study*. J Minim Invasive Gynecol. 12: 130-6, 2005.
49. GENAZZANI A.R., GADDUCCI A.: *Chemoprevention and endocrine therapy of endometrial carcinoma*. In: "Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice"(Genazzani AR eds), New York: Parthenon Publishing. p. 125-34, 2002.
50. RAMIREZ P.T., FRUMOVITZ M., DODURKA D.C., SUBN C.C., LEVENBACK C.: *Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review*. Gynecol Oncol. 95; 133-8, 2004.
51. MORICE P., FOURCHOTTE V., SIDERIS L., GARIEL C., DUVILLARD P., CASTAIGNE D.: *A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment*. Gynecol Oncol. 96: 245-8, 2005.
52. NIWA K., TAGAMI K., LIAN Z., ONOGI K., MORI H., TAMAYA T.: *Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas*. BJOG. 112: 317-20, 2005.
53. YANG Y.C., WU C.C., CHEN C.P., CHANG C.L., WANG K.L.: *Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer*. Gynecol Oncol (in press).
54. HUANG S.Y., JUNG S.M., NG. K.K., CHANG Y.C., LAI C.H.: *Ovarian metastasis in a nulliparous woman with endometrial adenocarcinoma failing conservative hormonal treatment*.

- Gynecol Oncol. 97:652-5, 2005.
55. FERRANDINA G., ZANNONI G.F., GALLOTTA V., FOTI E., MANCUSO S., SCAMBIA G.: *Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: A case report.* Gynecol Oncol. 99: 215-7, 2005.
 56. DHAR K.K., NEEDHIRAJAN T., KOSLOWSKI M., WOOLAS R.P.: *Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature.* Gynecol Oncol. 97:924-7, 2005.
 57. SCHOLTEN A.N., van PUTTEN W.L., BEERMAN H., SMIT V.T., KOPER P.C., LYBEERT M.L., et al.: *Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review.* Int J Radiat Oncol Biol. Phys. 63: 834-8, 2005.
 58. KELLY M.G., O'MALLEY D.M., HUI P., McALPINE J., YU H., RUTHERFORD T.J., et al.: *Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy.* Gynecol Oncol. 98: 353-9, 2005.
 59. SUTTON G., AXELROD J.H., BUNDY B.N., ROYT, HOMESLEY H.D., MALFETANO J.H., et al.: *Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynecologic oncology group study.* Gynecol Oncol. 97: 755-63, 2005.
 60. RANDALL M.E., BRUNETTO G., MUSS H., MANNEL R.S., SPIRTOS N., JEFFREY F., et al.: *Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomised phase III trial of the Gynecologic Oncology Group.* Proc Am Soc Clin Oncol. 22: abstr. 3, 2003.
 61. FLEMING G.S., BRUNETTO V.L., CELLA D., LOOK K.Y., REID G.C., MUNKARAH A.R., et al.: *Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol. 22: 2159-66, 2004.
 62. SCUDDER S.A., LIU P.Y., WILCZYNSKI S.P., SMITH H.O., JIANG C., HALLUM A.V. 3rd, et al.: *Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced, recurrent, or refractory endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group.* Gynecol Oncol. 96: 610-5, 2005.
 63. MICHENER C.M., PETERSON G., KULP B., WEBSTER K.D., MARKMAN M.: *Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma.* J. Cancer Res Clin Oncol. (in press), 2005.
 64. AKRAM T., MASEELALL P., FANNING J.: *Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer.* Am J Obstet Gynecol. 192; 1365-7, 2005.
 65. McMEEKIN D.S.: *Updates in chemotherapy in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer.* Int. J Gynecol Cancer. 15; 407-8, 2005.
 66. HOMESLEY H.D., BLESSING J.A., SOROSKY J., REID G., LOOK K.Y.: *Phase II trial of liposomal doxorubicin at 40 mg/m² every 4 weeks in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.* Gynecol Oncol. 98:294-8, 2005.
 67. BRISTOW R.E., MONTZ F.J.: *Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator.* Gynecol Oncol. 83:39-48, 2001.
 68. EISENKOP S.M., SPIRTOS N.M.: *Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival?* Gynecol Oncol. 82:435-41, 2001.
 69. ALETTI G.D., DOWDY S.C., PODRATZ K.C., CLIBY W.A.: *Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer.* Gynecol. Oncol. (in press).
 70. BENEDETTI PANICI P., MANESCHI F., SCAMBIA G., CUTILLO G., MANCUSO S.: *The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma.* Obstet Gynecol. 87; 532-8, 1996.
 71. HOFFMAN M.S., GRIFFIN D., TEBES S., CARDOSI R.J., MARTINO M.A., FIORICA J.V., et al.: *Sites of bowel resected to achieve optimal ovarian cancer cytoreduction: implications regarding surgical management.* Am J Obstet Gynecol. 193:582-6, 2005.
 72. BENEDETTI PANICI P., MAGGIONI A., HACKER N., LANDONI F., ACKERMANN S., CAMPAGNUTTA E., et al.: *Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial.* J Natl Cancer Inst. 97:560-6, 2005.
 73. VERGOTE I.B.: *Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer.* In: "American Society of Clinical Oncology, 2004, Educational Book" (Perry MC Editor), 40th Annual Meeting, June 5-8, New Orleans, LA, Alexandria (VA), p. 285-91, Spring 2004.
 74. QAYYUM A., COAKLEY F.V., WESTPHALEN A.C., HRICAK H., OKUNO W.T., POWELL B.: *Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol. 96: 301-6, 2005.
 75. MORICE P., LEBLANC E., NARDUCCI F., POMEL C., PAUTIER P., CHEVALIER A., et al.: *Initial or interval debulking surgery for advanced stage ovarian cancer: state-of-art. How to select patients?* Gynecol Obstet Fertil Steril. 33: 55-63, 2005.
 76. COPELAND L.J., BOOKMAN M., TRIMBLE E.: *Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON 5.* Gynecol. Oncol. 90: (2 Pt 2):S1-7, 2003.
 77. du BOIS A., BELAU A., WAGNER U., PFISTERER J., SCHMALFELDT B., RICHTER B., et al.: *A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in previously untreated patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IC-IV (AGO-OVAR protocol OVAR-8).* Gynecol. Oncol. 96: 444-51, 2005.
 78. GADDUCCI A., SARTORI E., LANDONI F., ZOLA P., MAGGINO T., MAGGIONI A., et al.: *Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study.* J Clin Oncol. 23: 751-8, 2005.
 79. GADDUCCI A., CONTE P., CIANCI C., NEGRI S., GENAZZANI A.R.: *Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer.* Anticancer Res. 21: 3557-64, 2001.
 80. GRONLUND B., ENGELHOLM S.A., HORVATH G., MAENPAA J., RIDDERHEIM M.: *Sequential topotecan and oral etoposide in recurrent ovarian carcinoma pretreated with platinum-taxane. Results from a multicenter phase I/II study.* Cancer. 103:1388-96, 2005.
 81. SKARLOS D.V., KALOFONOS H.P., FOUNTZILAS G., DIMOPOULOS M.A., PAVLIDIS N., RAZIS E., et al.: *Gemcitabine plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced epithelial ovarian cancer resistant/refractory to platinum and/or taxanes. A HeCOG phase II study.* Anticancer Res. 25: 3103-8, 2005.
 82. MIRCHANDANI D., HOCHSTER H., HAMILTON A., LIEBES L., YEE H., CURTIN J.P., et al.: *Phase I study of combined pegylated liposomal doxorubicin with protracted daily topo-*

- tecan for ovarian cancer. Clin Cancer Res. 11: 5912-9, 2005.
83. BURGER R.A., SILL M., MONK B.J., GREER B., SORSKY J.: *Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study*. Proc Am Soc Clin Oncol. 24: abstr 5009, 2005.
 84. PARMAR M.K., LEDERMANN J.A., COLOMBO N., du BOIS A., DELALOYE J.F., KRISTENSEN G.B., et al.: *Paclitaxel plus -platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-ÖVAR-2.2. trial*. Lancet. 361: 2099-106, 2003.
 85. WATANABE Y., NAKAI H., UEDA H., HOSHIAI H.: *Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. Gynecol Oncol. 96:323-9, 2005.
 86. van der BURG M.E., VERGOTE I., BURGER C.W., van der GAAST A.: *Phase II study of weekly paclitaxel carboplatin in the treatment of progressive ovarian cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol. 23: abstr 5058, 2004.
 87. KOSE M.F., SUFLIARSKY J., BESLIJA S., SAIP P., TULUNAY G., KREJCY K., et al.: *A phase II study of gemcitabine plus carboplatin in platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol. 96: 374-80, 2005.
 88. PFISTERER J., VERGOTE I., du BOIS A., EISENHAUER E.: *Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer. 15 (Suppl 1):36-41, 2005.
 89. DARGENT D., ENRIA R.: *Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments*. Crit Rev Oncol Hematol. 48:305-10, 2003.
 90. ANGIOLI R., PALAIA I., CIPRIANI C., MUZZI L., CALCAGNO M., GULLOTTA G., BENEDETTI PANI-CI P.: *Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view*. Gynecol Oncol. 96: 504-9, 2005.
 91. OEHLER M.K., FUNG A., JOBLING T.W.: *Advances in the treatment of endometrial cancer*. J Br Menopause Soc. 11:18-22, 2005.
 92. SANTIN A.D., ZHAN F., CANE' S., BELLONE S., PALMIERI M., THOMAS M., et al.: *Gene expression fingerprint of uterine serous papillary carcinoma: identification of novel molecular markers for uterine serous cancer diagnosis and therapy*. Br J Cancer. 92:1561-73, 2005.
 93. GADDUCCI A., COSIO S., CONTE P.F., GENAZZANI A.R.: *Consolidation and maintenance treatments for patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after first-line chemotherapy: a review of the literature*. Crit Rev Oncol Hematol. 55: 153-66, 2005.
 94. HOLLOWAY R.W., MEHTA R.S., FINKLER N.J., LI K.T., MCLAREN C.E., PARKER R.J., et al.: *Association between in vitro platinum resistance in the EDR assay and the clinical outcomes for ovarian cancer patients*. Gynecol Oncol. 87:8-16, 2002.
 95. LOIZZI V., CHAN J.K., OSANN K., CAPPUCCINI F., DI SAIA P.J., BERMAN M.L.: *Survival outcomes in patients with recurrent ovarian cancer who were treated with chemoresistance assay-guided chemotherapy*. Am J Obstet Gynecol. 189: 1301-7, 2003.
 96. KOHN E.C., MILLS G.B., LIOTTA L.: *Promising directions for the diagnosis and management of gynecological cancers*. Int J Gynecol Obstet. 83 (Suppl. 1), 203-9, 2003.
 97. SHEEHAN K.M., CALVERT V.S., KAY E.W., LU Y., FISHMAN D., ESPINA V., et al.: *Use of reverse phase protein microarrays and reference standard development for molecular network analysis of metastatic ovarian carcinoma*. Mol Cell Proteomics. 4: 346-55, 2005.
-