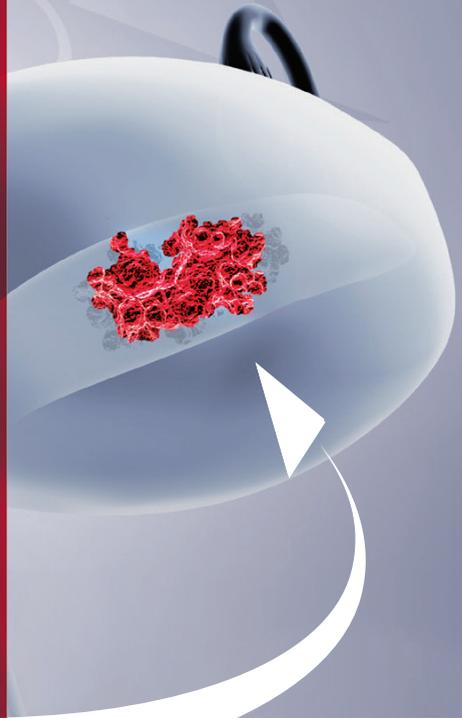
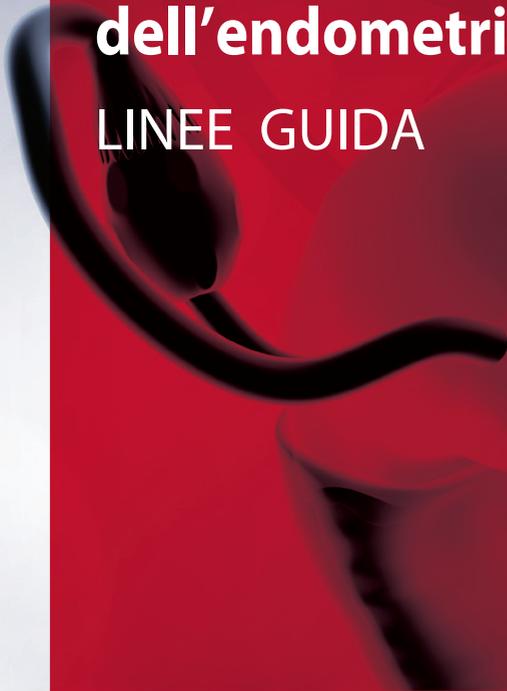


Cancro dell'endometrio

LINEE GUIDA





CANCRO DELL'ENDOMETRIO

LINEE GUIDA



Colombo, N., Creutzberg C., Amant F., ... Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up, *International Journal of Gynecological Cancer* 27(1), 2-30. DOI:10. 1097/IGC.0000000000000609

La prima Consensus Conference della European Society of Medical Oncology (ESMO), della European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) e della European Society of Gynecological Oncology (ESGO) sul carcinoma endometriale si è tenuta l'11-13 dicembre 2014 a Milano, Italia, ed ha coinvolto 40 esperti nella gestione del cancro endometriale. Prima della conferenza, sono state identificate tre domande clinicamente rilevanti per ogni area tematica / gruppo di lavoro, fornendo un totale di 12 domande clinicamente rilevanti come segue:

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?
2. Quale piano di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia atipica (AH) / neoplasia intraepiteliale endometriale (EIN) e carcinoma endometriale endometriode (CEE) di grado 1?
3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?
4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?
5. Quali sono le indicazioni e che ruolo ha la linfadenectomia nella chirurgia del carcinoma endometriale?
6. Quanto deve essere radicale l'intervento nei diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?
7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi a rischio per la terapia adiuvante?
8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate su evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?
9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate su evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?
10. La chirurgia o la radioterapia (RT) hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o nella recidiva?
11. Quali sono le terapie sistemiche migliori per la malattia avanzata/recidiva?
12. Quali sono le più promettenti molecole target e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?

This guideline was translated into Italian by Anna Fagotti (Fondazione Policlinico A. Gemelli, Rome) and Annamaria Ferrero (Academic Division of Obstetrics and Gynaecology Maurizio Hospital, Torino)

Ciascun gruppo di lavoro era responsabile della revisione della letteratura pertinente al fine di redigere raccomandazioni preliminari relative a ciascuna delle domande loro assegnate. Durante la conferenza, in sessioni parallele, i quattro gruppi di lavoro hanno discusso e raggiunto un accordo sulle raccomandazioni relative a ciascuna delle domande loro assegnate. Le raccomandazioni di ciascun gruppo sono state quindi presentate all'intero gruppo di esperti, dove sono state discusse e modificate secondo necessità. È stata utilizzata una versione adattata del "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System" (tabella 1) per definire il livello di evidenza e la forza di ciascuna raccomandazione proposta dal gruppo. Infine, è stata condotta una votazione per determinare il livello di accordo tra il gruppo di esperti per ciascuna delle raccomandazioni. I membri del panel sono stati autorizzati ad astenersi dal voto nei casi in cui non avevano sufficiente esperienza per essere d'accordo / in disaccordo con le raccomandazioni o se avevano un conflitto di interessi che poteva essere considerato come influenzante il loro voto.

Tabella 1. Livelli di evidenza e gradi di raccomandazioni

Livelli di evidenza

- I** Prove da almeno un ampio studio randomizzato controllato di buona qualità metodologica (basso potenziale di bias) o meta-analisi di studi randomizzati ben condotti senza eterogeneità
- II** Piccoli studi randomizzati o grandi studi randomizzati con sospetto di bias (qualità metodologica inferiore) o meta-analisi di tali studi o di studi con eterogeneità dimostrata
- III** Studi di coorte prospettici
- IV** Studi di coorte retrospettivi o studi caso-controllo
- V** Studi senza gruppo di controllo, case report, opinioni di esperti

Gradi di raccomandazione

- A** Forte evidenza di efficacia con un sostanziale beneficio clinico, fortemente raccomandato
- B** Evidenze forti o moderate per l'efficacia ma con un limitato beneficio clinico, generalmente raccomandate
- C** L'evidenza insufficiente di efficacia o beneficio non supera il rischio o gli svantaggi (eventi avversi, costi, ...), facoltativo
- D** Evidenza moderata per mancata efficacia o per esito avverso, generalmente non raccomandata
- E** Una forte evidenza per mancata efficacia o per un esito avverso, mai raccomandata

TABELLA DEI CONTENUTI:

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?	7
2. Quale piano di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia endometriale atipica (AH) / adenocarcinoma endometriale intra-epiteliale (EIN) e adenocarcinoma endometriale e endometrioide (EEC) di grado 1?	8
3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?	9
4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?	10
5. Quali sono le indicazioni e in che misura la linfadenectomia è indicata nella gestione chirurgica del cancro dell'endometrio?	12
6. Quanto deve essere radicale l'intervento nei diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?	13
7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi di rischio per la terapia adiuvante?	14
8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sull'evidenza per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?	15
9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sulle evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?	16
10. La chirurgia o la RT hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o ricorrente?	18
11. Quali sono le terapie sistemiche ottimali per la malattia avanzata /ricidiva?	19
12. Quali sono gli agenti mirati più promettenti e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?	20

PREVENZIONE E SCREENING DEL CANCRO DELL'ENDOMETRIO

1. Quale sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per le donne asintomatiche?

- A** Non ci sono evidenze per lo screening del cancro dell'endometrio nella popolazione generale (LoE II)
- A** Il trattamento esclusivo con estrogeni non deve essere iniziato o deve essere interrotto nelle donne con utero (LoE III)
- B** Non è raccomandata la sorveglianza di routine in donne asintomatiche con obesità, PCOS, diabete mellito, infertilità, nulliparità o menopausa tardiva (LoE III)
- B** Per le donne con tumore a cellule della granulosa dell'adulto, se l'isterectomia non è stata eseguita, si raccomanda il prelievo endometriale. Se questo non mostra evidenza di (pre) malignità, non è richiesto un ulteriore screening per neoplasie endometriali (LoE IV)
- B** Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sottoposte a stadiazione chirurgica con preservazione della fertilità, si raccomanda il prelievo endometriale al momento della diagnosi (LoE IV)
- B** Non è raccomandato lo screening di routine per il carcinoma endometriale nelle utilizzatrici asintomatiche di tamoxifene (LoE III)
- B** La sorveglianza dell'endometrio mediante esame ginecologico, ecografia transvaginale e biopsia a partire dall'età di 35 anni (annualmente fino all'isterectomia) dovrebbe essere offerta a tutti le pazienti con mutazione LS (LoE IV)
- B** La chirurgia profilattica (isterectomia e salpingo-ovariectomia bilaterale), preferibilmente utilizzando un approccio minimamente invasivo, dovrebbe essere discussa all'età di 40 anni come opzione per le pazienti con mutazione LS per prevenire il cancro dell'endometrio e dell'ovaio. Tutti i vantaggi e gli svantaggi della chirurgia profilattica devono essere discussi (LoE IV)

2. Quale programma di lavoro e di gestione dovrebbe essere intrapreso per la terapia con conservazione della fertilità nelle pazienti con iperplasia endometriale atipica (AH) / adenocarcinoma endometriale intra-epiteliale (EIN) e adenocarcinoma endometriale e endometrioide (EEC) di grado 1?

- A** Le pazienti con AH / EIN o EEC di grado 1 che richiedono un trattamento fertility-sparing devono essere indirizzate a centri specializzati (LoE V)
- A** In queste pazienti, la biopsia endometriale con o senza isteroscopia deve essere eseguita (LoE IV)
- A** AH / EIN o EEC G1 devono essere confermati / diagnosticati da un patologo esperto in ginecologia oncologica (LoE IV)
- B** La risonanza magnetica (MRI) pelvica deve essere eseguita per escludere l'invasione miometriale e il coinvolgimento annessiale. Un esame ultrasonografico condotto da operatori esperti può essere considerato come alternativa (LoE III)
- A** Le pazienti devono essere informate che il trattamento fertility-sparing non è un trattamento standard, e i vantaggi e gli svantaggi devono essere discussi. Le pazienti devono essere disposte ad accettare un attento follow-up, e essere informate della necessità di una futura isterectomia (LoE V)
- B** Per le pazienti sottoposte a terapia con conservazione della fertilità, l'MPA (400-600 mg / die) o MA (160-320 mg / die) è il trattamento raccomandato. Tuttavia, il trattamento con LNG-IUD con o senza analoghi del GnRH può essere considerato (LoE IV)
- B** Per valutare la risposta, è necessario eseguire l'isteroscopia e l'imaging a 6 mesi. Se non si ottiene alcuna risposta dopo 6 mesi, deve essere eseguito un trattamento chirurgico standard (LoE IV)
- B** In caso di risposta completa, il concepimento deve essere incoraggiato e si raccomanda di rivolgersi a una centro per la fertilità (LoE IV)
- B** Il trattamento di mantenimento deve essere considerato nelle pazienti che desiderano ritardare la gravidanza (LoE IV)
- B** Le pazienti non sottoposte a intervento di isterectomia devono essere rivalutate clinicamente ogni 6 mesi (LoE IV)
- B** Dopo il completamento della gravidanza, dovrebbe essere raccomandata un'isterectomia e la salpingo-ovariectomia. La conservazione delle ovaie può essere considerata in base all'età e ai fattori di rischio genetici (LoE IV)

3. Quali marcatori (molecolari) possono aiutare a distinguere le lesioni (pre) cancerose da quelle sospette per benignità?

- A** In caso di incertezza, si raccomanda la segnalazione a un patologo esperto in ginecologia oncologica (LoE V)
- B** Si consiglia l'analisi immunoistochimica PTEN e PAX-2 per distinguere AH / EIN da lesioni sospette per benignità. Altri indicatori che possono essere utilizzati in questo contesto sono MLH1 e ARID1a (LoE IV)
- B** L'immunoistochimica non è raccomandata per distinguere l'adenoma polipoide atipico (APA) da AH / EIN (LoE V)
- B** Si consiglia p53 per la diagnosi differenziale delle neoplasie sierose intraepiteliali (SEIC) (LoE IV)
- B** Un pannello di marcatori deve essere usato nei casi in cui si sospetti il cancro endocervicale. Questo pannello includere l'analisi immunoistochimica di ER, vimentina, CEA e p16 e deve essere valutato nel contesto istologico e clinico. Inoltre, l'analisi HPV può essere considerata (LoE IV)
- A** WT-1 è il marker raccomandato per determinare l'origine dell'istotipo sieroso (LoE IV)
- A** La morfologia (e non l'immunoistochimica) deve essere usata per distinguere AH / EIN dall'EEC (LoE IV)

CHIRURGIA

4. In che modo le condizioni mediche influenzano il trattamento chirurgico?

- A** Un corretto work-up deve includere: storia familiare; anamnesi e valutazione delle comorbidità; valutazione geriatrica, se necessaria; esame clinico, incluso esame pelvico; ecografia transvaginale o transrettale; e completare la valutazione istologica (istotipo e grado) con una biopsia endometriale (LoE V)
- A** L'estensione dell'intervento deve essere adattata alle condizioni mediche delle pazienti (LoE V)
- A** Nello stadio clinico I, grado 1 e 2: almeno uno delle tre metodiche strumentali deve essere usata per valutare l'invasione del miometrio, se viene eseguita la linfadenectomia (LND): valutazione ecografica da parte di personale esperto e / o risonanza magnetica e / o esame istologico estemporaneo (LoE IV)
- C** Altri metodi di imaging (TC toracica, addominale e pelvica, risonanza magnetica, scansione PET o ecografia) devono essere utilizzati per la valutazione degli annessi, dei linfonodi, del peritoneo e degli organi addominali (LoE IV)
- B** Non ci sono evidenze sull'utilizzo del doaggio dei marcatori tumorali sierici, incluso CA 125 (LoE IV)
- A** La chirurgia standard è l'isterectomia totale con salpingo-ovariectomia bilaterale senza asportazione dell'orletto vaginale (LoE IV)
- B** La conservazione delle ovaie può essere presa in considerazione nelle pazienti di età inferiore ai 45 anni con EEC di grado 1, con invasione miometriale <50%, senza evidenza di malattia ovarica o altra malattia extrauterina (LoE IV)

- B** In caso di conservazione delle ovaie, si raccomanda la salpingectomia (LoE IV)
- B** La conservazione delle ovaie è controindicata nelle pazienti con storia familiare di neoplasia che comportano il rischio di cancro ovarico (ad es. Mutazioni di BRCA, LS ecc.). Consulenze / test genetici devono essere consigliati (LoE IV)
- A** La chirurgia mini-invasiva è raccomandata nella gestione chirurgica del carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio (LoE I)
- C** La chirurgia mini-invasiva può essere considerata nella gestione del carcinoma endometriale ad alto rischio (LoE IV)
- C** L'isterectomia vaginale con salpingo-ovariectomia può essere presa in considerazione nelle pazienti non suscettibili di un trattamento laparoscopico e in pazienti selezionate con carcinoma endometriale a basso rischio (LoE IV)
- C** In pazienti non suscettibili di un trattamento chirurgico, può essere considerato il trattamento con radioterapico (RT) o ormonale (LoE IV)

5. Quali sono le indicazioni e in che misura la linfadenectomia è indicata nella gestione chirurgica del cancro dell'endometrio?

- A** La citologia peritoneale non è più considerata obbligatoria per la stadiazione (LoE IV)
- B** Se viene eseguita una linfadenectomia, deve essere considerata la rimozione sistematica dei linfonodi pelvici e para-aortici fino al livello delle vene renali (LoE IV)
- D** L'asportazione del linfonodo sentinella (SLND) è ancora un approccio sperimentale, ma la letteratura suggerisce che sia fattibile. La SLND aumenta le diagnosi di micro-metastasi e di cellule tumorali isolate; tuttavia, l'impatto clinico di questi risultati non è chiaro (LoE IV)
- B** La linfadenectomia è una procedura di stadiazione e consente la personalizzazione della terapia adiuvante (LoE III)
- A** Le pazienti con carcinoma endometrioidale a basso rischio (grado 1 o 2 e invasione miometriale < 50%) hanno un basso rischio di coinvolgimento linfonodale e due studi randomizzati controllati non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. Pertanto, la linfadenectomia non è raccomandata per questi pazienti (LoE II)
- C** Per le pazienti con rischio intermedio (invasione miometriale > 50% o grado 3 invasione miometriale < 50%), i dati della letteratura non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. La linfadenectomia può essere considerata a scopo di stadiazione in queste pazienti (LoE II)
- B** Per le pazienti ad alto rischio (grado 3 con invasione miometriale > 50%), la linfadenectomia deve essere raccomandata (LoE IV)
- C** La linfadenectomia per completare la stadiazione può essere considerata in pazienti ad alto rischio non stadiate con l'obiettivo di individualizzare il trattamento adiuvante (LoE V)

6. Quanto deve essere radicale l'intervento in diversi stadi e istotipi del cancro dell'endometrio?

- B** L'isterectomia radicale non è raccomandata nel carcinoma endometriale stadio II (LoE IV)
- B** L'isterectomia radicale modificata (tipo B) o di tipo A deve essere presa in considerazione solo per ottenere margini di resezione liberi (LoE IV)
- B** La linfadenectomia è raccomandata nel carcinoma endometriale in stadio II clinico o su riscontro intraoperatorio (LoE IV)
- A** La citoriduzione completa e la stadiazione sono raccomandate nel carcinoma endometriale in stadio avanzato (LoE IV)
- B** La terapia multimodale deve essere presa in considerazione per il trattamento del carcinoma endometriale avanzato quando la chirurgia può alterare significativamente la funzionalità vaginale (LoE IV)
- B** Nelle pazienti con neoplasia non endometrioidale (stadio I apparente), la linfadenectomia è raccomandata (LoE IV)
- C** L'omentectomia da stadiazione non è mandatoria nel carcinoma endometriale a cellule chiare o indifferenziato e nel carcinosarcoma (LoE IV)
- C** L'omentectomia di stadiazione deve essere eseguita nel carcinoma sieroso (LoE IV)

TERAPIA ADIUVANTE

7. Qual è l'attuale migliore definizione di gruppi di rischio per la terapia adiuvante?

Una definizione dei gruppi di rischio per identificare le pazienti a rischio di recidiva che possono trarre beneficio dalla terapia adiuvante è stata elaborata da un consensus panel ed è riportata nella tabella 2.

Tabella 2. Nuovi gruppi di rischio per guidare l'uso di terapia adiuvante

Risk group	Description	LoE
Basso	Stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale <50%, LVSI negativi	I
Intermedio	Stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale ≥50%, LVSI negativi	I
Intermedio-alto	Stadio I endometrioide, grado 3, invasione miometriale <50%, indipendentemente dallo stato di LVSI	I
	Stadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequivocabilmente positivi, indipendentemente dalla profondità di invasione	II
Alto	Stadio I endometrioide, grado 3, invasione miometriale ≥50%, indipendentemente dallo stato di LVSI	I
	Stadio II	I
	Stadio III endometrioide, in assenza di malattia residua	I
	Non-endometrioide (carcinoma sieroso o a cellule chiare o indifferenziato, o carcinosarcoma)	I
Avanzato	Stadio III con malattia residua e stadio IVA	I
Metastatico	Stadio IVB	I

E' stata utilizzata la classificazione FIGO 2009; i fattori molecolari sono stati considerati ma non inclusi; la dimensione del tumore era considerata ma non inclusa; lo stato linfonodale può essere preso in considerazione per le raccomandazioni terapeutiche

8. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sull'evidenza per le pazienti con carcinoma endometriale a rischio basso e intermedio?

A

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a basso rischio (stadio I endometrioide, grado 1-2, invasione miometriale <50%, LVSI negativo), non è indicato il trattamento adiuvante (LoE I)

B

Nei pazienti con carcinoma endometrioide a rischio intermedio (stadio I endometrioide, grado 1-2, ≥50% invasione miometriale, LVSI negativo), la brachiterapia adiuvante è raccomandata per ridurre il rischio della recidiva vaginale (LoE I)

C

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a rischio intermedio (stadio I endometrioide, grado 1-2, ≥50% invasione miometriale, LVSI negativo), non fare il trattamento adiuvante è opzionale, soprattutto per le pazienti di età <60 anni (LoE II)

Nelle pazienti con carcinoma endometriale a rischio intermedio-alto (stadio I endometrioide, grado 3, <50% invasione miometriale, indipendentemente dallo stato LVSI o stadio I endometrioide, grado 1-2, LVSI inequivocabilmente positivo, indipendentemente dalla profondità di invasione):

1. In caso di staging linfonodale eseguito, con linfonodi negativi:

B

a. La brachiterapia adiuvante è raccomandata per ridurre la recidiva vaginale (LoE III)

C

b. Non fare terapia adiuvante è opzionale (LoE III)

2. In mancanza di staging linfonodale:

B

a. EBRT adiuvante raccomandata per LVSI inequivocabilmente positivo per diminuire la recidiva pelvica (LoE III)

B

b. La brachiterapia adiuvante da sola è raccomandata per il grado 3 e il LVSI negativo per ridurre le recidive vaginale (LoE III)

C

3. La terapia sistemica è di beneficio incerto; gli studi clinici sono incoraggiati (LoE III)

9. Quali sono le migliori strategie di trattamento adiuvante basate sulle evidenze scientifiche per le pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio?

Nelle pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio (stadio I endometrioidi, grado 3, $\geq 50\%$ di invasione miometriale, indipendentemente dallo stato LVSI):

- In caso di staging linfonodale eseguito, con linfonodi negativi:
 - L'EBRT adiuvante deve essere considerata per ridurre la recidiva locoregionale (LoE I)
 - La brachiterapia adiuvante può essere considerata un'alternativa per ridurre la recidiva vaginale (LoE III)
 - E' in corso di valutazione l'utilizzo della terapia sistemica adiuvante (LoE II)
- In mancanza di staging linfonodale:
 - L'EBRT adiuvante è generalmente raccomandato per il controllo pelvico e la sopravvivenza libera da recidiva di malattia (LoE III)
 - La chemioterapia sequenziale adiuvante può essere considerata per un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e della sopravvivenza cancro-specifica (CSS) (LoE II)
 - Vi sono dati a sostegno del trattamento combinato chemioterapico e EBRT rispetto all'utilizzo delle due metodiche singolarmente (LoE II)

Nelle pazienti con carcinoma endometriale di stadio II ad alto rischio:

- Isterectomia semplice, staging chirurgico linfonodale eseguito, linfonodi negativi:
 - Grado 1-2, LVSI negativi: raccomandare la brachiterapia vaginale per migliorare il controllo locale (LoE III)
 - Grado 3 o LVSI inequivocabilmente positivo:
 - E' raccomandata EBRT a campi limitati (LoE III)
 - Considerare boost di brachiterapia (LoE IV)
 - Si sta valutando l'eventuale utilizzo della chemioterapia (LoE III)
- Isterectomia semplice, in assenza di staging chirurgico:
 - E' raccomandata EBRT (LoE III)
 - Considerare boost di brachiterapia (LoE IV)
 - G3 o LVSI inequivocabilmente positivi: deve essere presa in considerazione la chemioterapia adiuvante sequenziale (LoE III)

Nelle pazienti con carcinoma endometriale di stadio III ad alto rischio e senza malattia residua:

- EBRT è raccomandata per:
 - Ridurre il rischio della recidiva pelvica (LoE I)
 - Migliorare il PFS (LoE I)
 - Migliorare la sopravvivenza (LoE IV)
- E' raccomandata la chemioterapia per migliorare il PFS e la CSS (LoE II)
- Ci sono molte evidenze nel somministrare la chemioterapia e l'EBRT in combinazione rispetto ad una sola delle due nella malattia in stadio III:
 - IIIA: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - IIIB: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - IIIC1: Chemioterapia e EBRT deve essere considerata (LoE II)
 - IIIC2: Prendere in considerazione la chemioterapia e l'EBRT a campo esteso (LoE II)

Nelle pazienti con tumori non endometrioidi ad alto rischio:

- Sieroso e cellule chiare dopo stadiazione completa:
 - Considerare la chemioterapia; i trials clinici indicano vantaggi (LoE III)
 - Stadio IA, LVSI negativo: considerare la sola brachiterapia vaginale senza chemioterapia (LoE IV)
 - Stadio \geq IB: EBRT può essere considerata in aggiunta alla chemioterapia, in particolare in caso di linfonodi positivi (LoE III)
- Carcinosarcoma e tumori indifferenziati:
 - E' raccomandata la chemioterapia (LoE II)
 - Considerare EBRT; trials clinici sono incoraggianti (LoE III)

CANCRO ENDOMETRIALE AVANZATO E RECIDIVA

10. La chirurgia o la RT hanno un ruolo nel carcinoma endometriale avanzato o ricorrente?

- C** Per le pazienti con malattia avanzata o recidiva, la chirurgia è raccomandata solo se è possibile ottenere una citoreduzione ottimale (nessuna malattia residua). In casi selezionati, si raccomanda la chirurgia palliativa per alleviare sintomi specifici (LoE IV)
- C** La pelvectomia può essere presa in considerazione in pazienti selezionate con tumore localmente avanzato e per recidiva locale centrale isolata dopo la radioterapia, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione liberi (LoE IV)
- C** La resezione completa di metastasi a distanza e della recidiva a livello dei linfonodi pelvici o retroperitoneali può essere presa in considerazione se tecnicamente possibile a seconda della localizzazione della malattia (LoE V)
- B** L'istotipo non deve influenzare la decisione se procedere o meno ad un intervento chirurgico (LoE IV)
- A** La RT con intento curativo è indicata in pazienti con recidiva vaginale isolata dopo chirurgia (LoE III)
- C** Per la recidiva vaginale o linfonodale pelvica, la chemioterapia con RT può essere presa in considerazione in pazienti con alto rischio di recidiva sistemica (LoE IV)
- C** La terapia sistemica o la chirurgia prima della RT per la recidiva vaginale o linfonodale pelvica potrebbe essere considerata in alcune pazienti (LoE V)
- C** La re-irradiazione potrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionate utilizzando tecniche specifiche (LoE V)
- A** La RT è indicata per la palliazione dei sintomi correlati a recidiva locale o malattia sistemica (LoE IV)
- B** La RT può essere indicata per tumori primari non resecabili o in cui la chirurgia non può essere eseguita o è controindicata per motivi medici (LoE IV)

11. Quali sono le terapie sistemiche ottimali per la malattia avanzata / recidiva?

- C** La terapia ormonale è indicata nell'EEC avanzato o ricorrente (LoE II)
- B** La terapia ormonale è probabilmente più efficace nei tumori endometrioidi di grado 1 o 2 (LoE IV)
- B** Lo stato dei recettori ormonali deve essere determinato prima dell'inizio della terapia ormonale, poiché è più probabile che sia efficace nei pazienti con PgR e ER positivi (LoE III)
- C** E' necessario prendere in considerazione la biopsia della recidiva di malattia in quanto possono esserci differenze nello stato dei recettori ormonali nel tumore primitivo e metastatico (LoE III)
- A** La terapia ormonale è la terapia sistemica di prima linea preferita per i pazienti con tumori recettori ormonali positivi, di grado 1 o 2 ed in assenza di malattia in rapida progressione (LoE V)
- A** Normalmente sono raccomandati i progestinici (ad esempio MPA 200 mg o MA 160 mg) (LoE III)
- C** Altri agenti ormonali da considerare dopo i progestinici includono il Tamoxifene, Fulvestrant e gli inibitori delle aromatasi (LoE III)
- A** Lo standard di cura è di sei cicli di carboplatino e paclitaxel ogni 3 settimane. Questo si basa sui dati di un trial randomizzato che ha mostrato efficacia simile e minor tossicità rispetto a cisplatino / doxorubicina / paclitaxel (LoE I)
- C** Non esiste uno standard di cura per la chemioterapia di seconda linea (LoE V)

12. Quali sono gli agenti mirati più promettenti e quali modelli di studio dovrebbero essere utilizzati per valutare il loro beneficio clinico?

B

PI3K / PTEN / AKT / mTOR, PTEN, RAS-MAPK, fattori angiogenetici (in particolare FGFR2 e VEGF / VEGFR), ER / PgR e HRD / MSI sono alterati nel cancro dell'endometrio e la loro rilevanza deve essere studiata in studi clinici con agenti mirati (LoE III)

A

I farmaci target per PI3K / mTOR e per fattori angiogenetici hanno mostrato una modesta attività, ma nessun agente è stato approvato per l'uso clinico e ulteriori studi condotti su biomarker sono giustificati (LoE III)

A

Trials clinici sperimentali per una nuova terapia mirata:

1. Gli studi che valutano l'efficacia di un agente target sulle pazienti che esprimono mutazioni specifiche con coorti multiple correlate a sottotipi istologici e / o alterazioni molecolari sono considerati una priorità
2. Si raccomandano studi clinici biomarker-guidati con biopsia all'ingresso e biopsie sequenziali in studi con end-point molecolari
3. PFS o PFS ad un tempo definito sono gli endpoint primari preferiti per trials di fase I-II
4. OS è l'endpoint primario preferito nel trials di fase III, a meno che il crossover sia pianificato o previsto (LoE V)



Queste Linee Guida sono stae elaborate dalla ESMO, ESGO e dalla ESTRO, e pubblicate in collaborazione su *Annals of Oncology*, *l'International Journal of Gynecological Cancer and Radiotherapy & Oncology*. Le tre società hanno nominato i loro rappresentanti che hanno partecipato alla consensus conference.

Membri partecipati alla ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference sul carcinoma dell'endometrio. Gruppo di lavoro:

M. Abal, Translational Medical Oncology (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain; O. Altundag, Department of Medical Oncology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey; F. Amant, Department of Gynecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium and Center for Gynecological Oncology Amsterdam (CGOA), Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; S. Banerjee, Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; T. Bosse, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; A. Casado, EORTC Gynecological tumor group, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; L. C. de Agustín, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain and University of Texas, USA; D. Cibula, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, Prague, Czech Republic; N. Colombo, Division of Medical Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology and University of Milan- Bicocca, Milan, Italy; C. Creutzberg, Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; J.-M. del Campo, Division of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; G. Emons, Department of Obstetrics & Gynecology, Georg-August-Universität Göttingen, Frauenklinik, Göttingen, Germany; F. Goffin, Department of Gynecologic Oncology, CHU Liège, Site Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgium; A. González- Martín, Department of Medical Oncology, GEICO and MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; S. Greggi, Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Institute of Naples, Naples, Italy; C. Haie-Meder, Department of Radiation Oncology, Brachytherapy Service, Gustave Roussy Hospital, Villejuif, France; D. Katsaros, Department of Gynecologic Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute, Sant'Anna Hospital and University of Turin, Turin, Italy; V. Kesic, Medical Faculty, University of Belgrade and Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; C. Kurzeder, Department of Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; S. Lax, Department of Pathology, Hospital Graz West, Graz, Austria; F. Lécuru, Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; J. Ledermann, Department of Oncology and Cancer Trials, UCL Cancer Institute, London, UK; T. Levy, Division of Gynecologic Oncology, Wolfson Medical Center, Tel-Aviv University, Holon, Israel; D. Lorusso, Department of Gynecologic Oncology, Fondazione 'IRCCS' National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; J. Mäenpää, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; C. Marth, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; X. Matias-Guiu, Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Spain; P. Morice, Department of Gynaecological Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; H. W. Nijman, Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; R. Nout, Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; M. Powell, Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK; D. Querleu, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France and Department of Gynecology and Obstetrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; M. R. Mirza, Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; N. Reed, Department

of Clinical Oncology, Beatson Oncology Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; A. Rodolakis, First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Alexandra Hospital, Athens, Greece; H. Salvesen, Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; J. Sehouli, Department of Gynecology, Charité– Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; C. Sessa, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; A. Taylor, Gynaecology Unit and Department of Radiotherapy, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; A. Westermann, Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; A. G. Zeimet, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

Access the full ESGO Guidelines



© 2018 European Society of Gynaecological Oncology

All rights reserved. No part of this book can be reprinted, reproduced, transmitted or utilised in any form by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying, microfilming, and recording, or any information storage or retrieval system, without written permissions of ESGO.

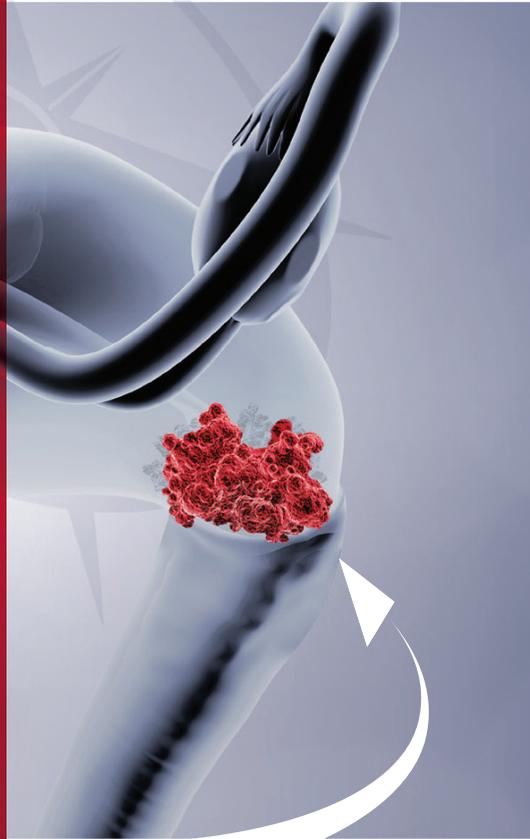
Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the authors and publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use, and the ultimate responsibility rests with the prescribing physician.



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org

Carcinoma della cervice uterina

LINEE GUIDA





CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LINEE GUIDA



Cibula, D., Pötter, R., Chiva, L., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Cibula, D., ... Raspollini, M., R. (2018). The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(4), 641–655. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216

L'ESGO intende ringraziare il gruppo di sviluppo internazionale per la costante disponibilità, il lavoro, e per aver reso possibile lo sviluppo di queste linee guida per le pazienti con carcinoma della cervice uterina (vedi sotto). L'ESGO è anche molto grata ai 159 revisori esterni per la loro partecipazione (la lista è disponibile sul sito web dell'ESGO). L'ESGO desidera anche esprimere la sua sincera gratitudine all'Institut National du Cancer (Francia) per aver fornito la maggior parte dei fondi per questo lavoro.

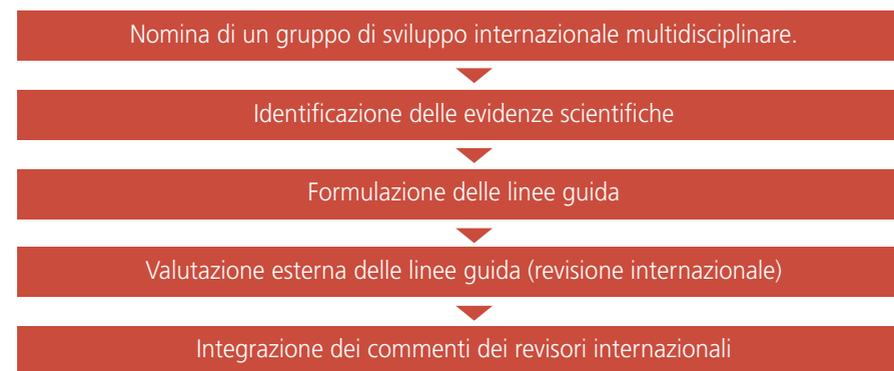
Name	Specialty	Affiliation
David Cibula	Surgeon (chair)	Gynecologic Oncology Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague (Czech Republic)
Richard Pötter	Radiation oncologist (chair)	Vienna General Hospital, Vienna (Austria)
Maria Rosaria Raspollini	Pathologist (chair)	University Hospital, Careggi - Florence (Italy)
François Planchamp	Methodologist	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Elisabeth Avall-Lundqvist	Medical oncologist	Linköping University, Linköping (Sweden)
Daniela Fischerova	Radiologist	Gynecologic Oncology Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague (Czech Republic)
Christine Haie Meder	Radiation oncologist	Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
Christhardt Köhler	Surgeon	Asklepios Hamburg Altona and University of Cologne, Medical Faculty, Cologne (Germany)
Fabio Landoni	Surgeon	University of Milan Bicocca, Monza (Italy)
Sigurd Lax	Pathologist	General Hospital Graz Sued-West, Graz (Austria)
Jacob Christian Lindegaard	Radiation oncologist	Aarhus University, Aarhus (Denmark)
Umesh Mahantshetty	Radiation oncologist	ata Memorial Hospital, Mumbai (India)
Patrice Mathevet	Surgeon	Lausanne University, Lausanne (Switzerland)
W Glenn McCluggage	Pathologist	Belfast Health And Social Care Trust, Belfast (United Kingdom)
Mary McCormack	Medical oncologist	University College Hospital London, London (United Kingdom)
Raj Naik	Surgeon	Queen Elizabeth Hospital, Gateshead (United Kingdom)
Remi Nout	Radiation oncologist	Leiden University, Leiden (Netherlands)
Sandro Pignata	Medical oncologist	Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "FondazioneG Pascale", IRCCS, Naples, (Italy)
Jordi Ponce	Surgeon	University Hospital of Bellvitge (IDIBELL), Barcelona (Spain)
Denis Querleu	Surgeon	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Francesco Raspagliesi	Surgeon	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan (Italy)
Alexandros Rodolakis	Surgeon	Athens University, Athens (Greece)
Karl Tamussino	Surgeon	Medical University of Graz, Graz (Austria)
Pauline Wimberger	Surgeon	Dresden University, TU Dresden, Dresden (Germany)

This guideline was translated into Italian by Anna Fagotti (Fondazione Policlinico A. Gemelli, Rome) and Annamaria Ferrero (Academic Division of Obstetrics and Gynaecology Maurizio Hospital, Torino)

Nonostante i progressi significativi nello screening, nella diagnosi e nel trattamento delle lesioni cervicali preinvasive, il carcinoma invasivo della cervice uterina è il quinto tumore più comune nelle donne europee. Persistono ancora larghe disparità in Europa e nel mondo in termini di incidenza, gestione e mortalità del carcinoma della cervice uterina¹.

La Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO), la Società Europea di Radioterapia ed Oncologia (ESTRO) e la Società Europea di Patologia (ESP) hanno sviluppato in collaborazione linee guida clinicamente rilevanti e basate sulla evidenza scientifica riguardanti complessivamente la stadiazione, la gestione ed il follow-up delle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina. La gestione include il trattamento fertility-sparing, gli stadi T1a, T1b1/T2a1, il carcinoma della cervice uterina clinicamente occulto diagnosticato dopo isterectomia semplice, il carcinoma localmente avanzato, la malattia metastatica di prima istanza, il carcinoma cervicale in gravidanza e la malattia recidivante. Sono anche stati definiti i principi di radioterapia e di valutazione patologica.

Per produrre questo documento, è stato seguito un processo di sviluppo in cinque fasi:



Gli obiettivi di queste linee guida sono di migliorare e di rendere più omogenea la gestione delle pazienti con carcinoma della cervice uterina in ambito multidisciplinare. Queste linee guida sono indirizzate ai ginecologi oncologi, ai ginecologi generali, ai chirurghi, ai radioterapisti, ai patologi, agli oncologi medici e clinici, ai radiologi, ai medici di medicina generale, ai gruppi di cure palliative e ai professionisti sanitari coinvolti.

Queste linee guida non includono la gestione del carcinoma neuroendocrino, dei sarcomi e degli altri sottotipi istologici rari. Inoltre, esse non includono nessuna analisi economica delle strategie. Ogni clinico che cerchi di applicare o consultare queste linee guida deve utilizzare il proprio giudizio clinico indipendente nel contesto delle circostanze cliniche individuali per stabilire la cura o il trattamento di ogni singola paziente.

¹ Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 49, 1374-1403 (2013)

Per assicurare che le raccomandazioni formulate in questo documento siano basate sull'evidenza, è stata revisionata e valutata in modo critico la letteratura corrente. E' stata effettuata una revisione degli studi pubblicati tra gennaio 1997 e gennaio 2017.

Se un approccio è stato giudicato accettabile ma non unanimamente riconosciuto come approccio clinico standard, è stato indicato che esso è ancora soggetto a discussione e/o valutazione. In assenza di ogni chiara evidenza scientifica, il giudizio è stato basato sulla esperienza professionale e sul consenso del gruppo di sviluppo.

Queste linee guida sono state classificate secondo cinque differenti "forze di raccomandazione" seguendo il Sistema di classificazione SIGN (SIGN grading system²):

- A** Almeno una metanalisi, revisione sistematica della letteratura, o studio clinico randomizzato classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione esaminata; oppure
Un gruppo di evidenze consistenti principalmente da studi classificati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione esaminata, e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati
- B** Un gruppo di evidenze consistenti da studi valutati 2++, direttamente applicabili alla popolazione esaminata, e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+
- C** Un gruppo di evidenze consistenti da studi valutati 2+, direttamente applicabili alla popolazione esaminata e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 2++
- D** Evidenze di livello 3 o 4; oppure. Evidenze ottenute da studi classificati come 2+
- ✓ Raccomandato in base all'esperienza clinica del gruppo di elaborazione delle linee guida

*1++ metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs), oppure RCTs con un rischio di bias molto basso, 1+ metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, o RCTs con un basso rischio di bias,
2++ revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o studi di coorte/ studi caso controllo di alta qualità o studi di coorte con rischio molto basso di fattori confondenti o bias e con un'alta probabilità che la relazione sia casuale,
2+ studi caso controllo o di coorte ben condotti con un basso rischio di fattori confondenti o bias e con una moderata probabilità che la relazione sia casuale, 3 studi non analitici, es. case report e case series, 4 opinioni di esperti

² <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>

TABELLA DEI CONTENUTI:

Raccomandazioni generali.....	8
Stadiazione.....	8
Algoritmo diagnostico-terapeutico dello stadio t1a	12
Algoritmo diagnostico-terapeutico degli stadi T1b1/T2a1	14
Trattamento fertility-sparing	18
Carcinoma della cervice uterina clinicamente occulto diagnosticato dopo isterectomia semplice.....	20
Gestione del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato.....	22
Malattia metastatica a distanza all'esordio	24
Recidiva di malattia.....	25
Follow-up	29
Carcinoma della cervice uterina in gravidanza	32
Principi di radioterapia	34
Principi di valutazione patologica	39

RACCOMANDAZIONI GENERALI

- ✓ La pianificazione del trattamento dovrebbe essere effettuata su base multidisciplinare (generalmente ad un incontro del gruppo interdisciplinare) e basata sulla conoscenza completa e precisa dei fattori prognostici e predittivi del decorso oncologico, della morbilità e della qualità di vita.
- ✓ Le pazienti dovrebbero essere informate attentamente del piano terapeutico suggerito e delle potenziali alternative, compresi i rischi e i benefici di ciascuna opzione terapeutica.
- ✓ Il trattamento dovrebbe essere effettuato da un gruppo di professionisti specializzati nella diagnosi e nel trattamento dei tumori ginecologici.

STADIAZIONE

Stadiazione FIGO e classificazione TNM

- ✓ Le pazienti con tumore della cervice uterina dovrebbero essere stadiate secondo la classificazione TNM. Anche la stadiazione clinica (FIGO) dovrebbe essere documentata (Tabella 1).
- C** Il TNM dovrebbe basarsi sulla correlazione di diverse modalità diagnostiche (integrando l'esame fisico, strumentale e patologico) dopo discussione collegiale multidisciplinare.
- ✓ Dovrebbe essere riportato il metodo usato per determinare lo stato tumorale (T), lo stato linfonodale (N) e quello sistemico (M), per esempio tramite la clinica (c), gli esami strumentali - imaging (i) e/o l'istopatologia (p).
- ✓ Le metastasi linfonodali dovrebbero essere registrate secondo la classificazione TNM (vedi Principi di valutazione patologica).

Stadiazione FIGO e classificazione TNM

Categoria T ³	Stadio FIGO ⁴	Definizione
Tx		Tumore primitivo non valutabile
T0		Tumore primitivo non evidenziabile
T1	I	Carcinoma della cervice uterina limitato all'utero (l'estensione al corpo dell'utero dovrebbe essere tralasciata)
T1a1	IA	Carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente. Invasione stromale con una profondità massima di 5 mm misurata dalla base dell'epitelio ed una estensione orizzontale di ≤ 7 mm; l'invasione degli spazi vascolari, venosi o linfatici, non altera la classificazione.
T1a1	IA1	Invasione stromale di ≤ 3 mm in profondità e ed estensione orizzontale ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invasione stromale > 3 mm ma non > 5 mm con estensione orizzontale ≤ 7 mm
T1b	IB	Lesione clinicamente visibile confinata alla cervice o lesione microscopica maggiore del T1a2/ TIA2. Include tutte le lesioni macroscopicamente visibili, anche quelle con invasione superficiale.
T1b1	IB1	Lesione clinicamente visibile ≤ 4 cm nella dimensione maggiore
T1b2	IB2	Lesione clinicamente visibile > 4 cm nella dimensione maggiore
T2	II	Carcinoma della cervice uterina che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
T2a	IIA	Tumore senza invasione dei parametri
T2a1	IIA1	Lesione macroscopica di ≤ 4cm nella dimensione maggiore
T2a2	IIA2	Lesione macroscopica > 4cm nella dimensione maggiore
T2b		
T3	III	Tumore con invasione dei parametri
T3a	IIIA	Il tumore si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi o rene non funzionante
T3b	IIIB	Il tumore coinvolge il terzo inferiore della vagina senza estensione alla parete pelvica
	IIIB	Il tumore si estende alla parete pelvica e/o causa idronefrosi o rene non funzionante
T4	IVA	Il tumore infiltra la mucosa della vescica o del retto e/o si estende oltre la vera pelvi (l'edema bollosa non è sufficiente per classificare un tumore come T4)
	IVB	Metastasi a distanza

*La parete pelvica è definita come i muscoli, le fasce, le strutture neurovascolari e le porzioni scheletriche della pelvi ossea.

³ Union for International Cancer Control (UICC). 8th edition of the UICC TNM classification of malignant tumours (2016).

⁴ Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105, 103-104 (2009); Pecorelli, S., Zigliani, L. & Odicino, F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 105, 107-108 (2009); Pecorelli, S. Corrigendum to „Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 108, 176 (2010).

Fattori prognostici

B

Si raccomanda un'adeguata documentazione riguardo i seguenti fattori prognostici maggiori legati al tumore:

- Stadio TNM e FIGO, includendo la massima dimensione del tumore e una descrizione dettagliata dell'estensione extracervicale del tumore e del coinvolgimento linfonodale (numero, dimensione, localizzazione).
- Istotipo patologico del tumore.
- Profondità di invasione stromale cervicale e spessore minimo di stroma cervicale non coinvolto.
- Presenza o assenza di invasione degli spazi linfovascolari (LVSI).
- Presenza o assenza di metastasi a distanza.

Valutazione clinica e radiologica dell'estensione locale

✓

L'esplorazione pelvica e la biopsia +/- colposcopia sono componenti fondamentali per la diagnosi del carcinoma della cervice uterina.

B

La risonanza magnetica pelvica è mandatoria come indagine iniziale per la valutazione dell'estensione pelvica del tumore e per guidare le opzioni di trattamento.

✓

L'ecografia endovaginale/transrettale è un'opzione se eseguita da un operatore esperto.

✓

La cistoscopia o la rettoscopia possono essere prese in considerazione per ottenere una biopsia tissutale nel caso in cui la RMN o l'ecografia documentino un sospetto di invasione della vescica o del retto.

Valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza

B

Negli stadi iniziali (T1a, T1b1, T2a1) la stadiazione chirurgica/patologica dello stato linfonodale pelvico è il gold standard per la valutazione della prognosi e per guidare il trattamento (eccetto lo stadio T1a1 senza LVSI).

B

Nel tumore della cervice uterina localmente avanzato (Ta1b2 e maggiore, eccetto T2a1) o nella malattia in stadio iniziale con sospetto coinvolgimento linfonodale alle indagini strumentali, la PET/TC o la TC torace/addome sono raccomandate per la valutazione della malattia linfonodale e di quella a distanza.

B

La PET-TC è l'opzione di scelta per la pianificazione del trattamento prima della chemio-radioterapia con intento curativo.

C

La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, dovrebbe essere considerata nella malattia localmente avanzata senza evidenza di coinvolgimento linfonodale alle indagini strumentali con indicazione stadiativa.

✓

La malattia extrauterina dubbia dovrebbe essere biopsiata per confermare o escludere lo stadio metastatico e evitare un trattamento inadeguato. La biopsia tru-cut (core biopsy) è l'opzione preferita rispetto all'agoaspirato con ago sottile, in quanto permette una valutazione istologica del tessuto.

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLO STADIO T1a

Diagnosi della malattia in stadio T1a

- ✓ La diagnosi di tumore in stadio T1a dovrebbe basarsi su un campione tissutale derivato da una conizzazione (o escissione) esaminato da un patologo esperto. La gestione deve basarsi sulla revisione da parte di un patologo esperto, con accurata misurazione della massima diffusione orizzontale della malattia, della profondità di invasione, dello stato dei margini e valutazione patologica accurata del coinvolgimento degli spazi linfovascolari (LVSI).
- ✓ La conizzazione ad ansa diatermica o laser sono da preferire a quella a lama fredda nelle donne che desiderano preservare la fertilità. Deve essere posta la massima cura per ottenere un frammento intero (non frammentato) con minimo artefatto da calore. Il cono dovrebbe essere orientato per il patologo.
- C I margini chirurgici del cono devono essere puliti, senza evidenza né di malattia invasiva né di malattia preinvasiva (ad eccezione della malattia preinvasiva dell'esocervice).

Trattamento della malattia in stadio T1a1

- ✓ Il trattamento delle pazienti con malattia in stadio T1a dovrebbe essere individualizzato in relazione all'età, al desiderio di preservare la fertilità e alla presenza/assenza di LVSI.
- ✓ In caso di margini positivi (ad eccezione della malattia preinvasiva dell'esocervice) è indicata la ripetizione della conizzazione per escludere la presenza di malattia invasiva più estesa.
- B La stadiazione linfonodale non è indicata nella malattia T1a LVSI-negativa, ma può essere considerata nelle pazienti con malattia T1a LVSI-positiva. La biopsia del linfonodo sentinella (senza addizionale dissezione linfonodale pelvica) è una metodica accettabile per la stadiazione linfonodale.
- C La conizzazione può essere considerata il trattamento definitivo perché l'isterectomia non migliora il decorso.
- C L'approccio chirurgico radicale come l'isterectomia radicale o la parametrectomia rappresentano un sovratrattamento per le pazienti con malattia in stadio T1a1.

Trattamento della malattia in stadio T1a2

- C Nelle pazienti con malattia in stadio T1a2 la conizzazione da sola o l'isterectomia semplice rappresentano un trattamento adeguato.
- B La resezione del parametrio non è indicata.
- B La stadiazione linfonodale può essere presa in considerazione nelle pazienti con malattia LVSI-negativa, ma deve sempre essere effettuata nelle pazienti con malattia LVSI-positiva. La sola biopsia del linfonodo sentinella (senza addizionale dissezione linfonodale pelvica) sembra essere una metodica affidabile di stadiazione linfonodale.
- ✓ Il completamento del trattamento con l'isterectomia di routine non è indicato dopo il trattamento conservativo della malattia in stadio T1a.

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEGLI STADI T1b1/T2a1

Raccomandazioni generali

C

La strategia terapeutica dovrebbe mirare ad evitare la combinazione della chirurgia radicale e della radioterapia a causa dell'alta morbilità del trattamento combinato.

Linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

Trattamento chirurgico

B

La chirurgia radicale eseguita da un ginecologo oncologo è il trattamento di scelta. L'approccio mini-invasivo è da preferire.

B

La procedura di stadiazione linfonodale standard è la linfoadenectomia pelvica sistematica. La biopsia del linfonodo sentinella prima della linfoadenectomia pelvica è fortemente raccomandata. La combinazione del blu dye con radio-colloide o l'utilizzo del verde di indocianina da solo sono le tecniche raccomandate.

✓

La valutazione linfonodale dovrebbe essere eseguita come primo atto del trattamento chirurgico. E' raccomandata la valutazione intraoperatoria dello stato linfonodale (esame estemporaneo al congelatore). Tutti i linfonodi sentinella da entrambi i lati della pelvi e/o qualunque linfonodo sospetto dovrebbero essere inviati esame estemporaneo al congelatore. Se il linfonodo sentinella non è reperito, bisogna considerare la valutazione intraoperatoria dei linfonodi pelvici.

✓

Se la valutazione intraoperatoria linfonodale risulta negativa o non eseguita, deve essere eseguita la dissezione linfonodale pelvica sistematica. Al momento, la sola biopsia del linfonodo sentinella non può essere raccomandata al di fuori di studi clinici prospettici. La dissezione linfonodale pelvica sistematica dovrebbe includere l'asportazione del tessuto linfonodale dalle regioni con il più frequente riscontro di linfonodi positivi (linfonodi sentinella) includendo la fossa otturatoria, le regioni iliache esterne, le regioni iliache comuni bilateralmente e la regione presacrale. I linfonodi iliaci esterni distali (i cosiddetti linfonodi della circonflessa iliaca) dovrebbero essere risparmiati se non macroscopicamente sospetti.

✓

Il tipo di isterectomia radicale (estensione della resezione parametricale, Tipo A-C2) deve basarsi sulla presenza di fattori prognostici di rischio identificati preoperatoriamente (Tabella 2). I fattori prognostici maggiori per il decorso oncologico, come le dimensioni tumorali, la massima invasione stromale e il LVSI sono utilizzati per categorizzare le pazienti in alto, intermedio e basso rischio di fallimento del trattamento. La descrizione completa del modello usato per l'isterectomia radicale deve essere inclusa nell'atto operatorio. La classificazione di Querleu-Morrow modificata nel 2017 è raccomandata come modello (Tabella 3).

✓

La preservazione ovarica dovrebbe essere offerta alle donne in premenopausa con carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma di tipo comune (Papilloma virus umano (HPV)-correlato). Dovrebbe essere considerata la salpingectomia bilaterale.

C

Se il coinvolgimento linfonodale viene riscontrato intraoperatoriamente, includendo sia le micrometastasi che le macrometastasi, il completamento della dissezione linfonodale e l'isterectomia radicale dovrebbero essere evitate. Le pazienti dovrebbero essere avviate a trattamento chemio-radioterapico esclusivo. La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata con intento stadiativo.

C

Se è nota al momento della diagnosi una combinazione di fattori di rischio, che richiederebbe un trattamento adiuvante, può essere considerata la chemio-radioterapia esclusiva con brachiterapia senza prima sottoporre la paziente a chirurgia radicale. La dissezione linfonodale pelvica dovrebbe essere evitata. La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata nelle pazienti con linfonodi para-aortici negativi alle indagini strumentali.

Opzioni alternative di trattamento

C

La radioterapia esclusiva, includente la brachiterapia, rappresenta un trattamento alternativo efficace (vedi Principi di radioterapia). Può essere considerata particolarmente in caso di fattori prognostici e predittivi negativi per il decorso oncologico e la morbilità.

✓

Per gli alti e intermedi rischi, la brachiterapia preoperatoria seguita da chirurgia (Tipo A) è utilizzata in un numero limitato di centri. Rappresenta un'opzione alternativa accettabile solo per gruppi con esperienza su tale approccio.

C

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia non è raccomandata.

Tabella 2. Gruppi di rischio sulla base dei fattori prognostici: tipo(i) di isterectomia radicale suggeriti

Gruppo	Dimensione del tumore	LVSI	Invasione stromale	Tipo di isterectomia radicale
Basso rischio	<2 cm	no	<1/3	B1 (A)
Rischio intermedio	≥2 cm	no	qualunque	B2 (C1)
Rischio alto	<2 cm	si	qualunque	B2 (C1)
	≥2 cm	si	qualunque	C1 (C2)

Tabella 3. Classificazione di Querleu-Morrow⁵

Tipo di isterectomia radicale	Paracervice o parametrio laterale	Parametrio anteriore	Parametrio posteriore
Tipo A	A metà strada tra la cervice e l'uretere (mediale all'uretere - uretere identificato ma non mobilizzato)	Escissione minimale	Escissione minimale
Tipo B1	A livello dell'uretere (a livello del letto ureterale - uretere mobilizzato dalla cervice e dal parametrio laterale)	Escissione parziale del legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega peritoneale uterosacrale
Tipo B2	Identica al tipo B1 più linfadenectomia paracervicale senza resezione delle strutture vascolo-nervose	Escissione parziale del legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega uterosacrale
Tipo C1	A livello dei vasi iliaci trasversalmente, la parte caudale è preservata	Escissione del legamento vescico-uterino (craniale all'uretere) a livello della vescica. Parte prossimale del legamento vescico-vaginale (i nervi vescicali vengono dissecati e risparmiati)	A livello del retto (il nervo ipogastrico viene dissecato e risparmiato)
Tipo C2	A livello del versante mediale dei vasi iliaci completamente (includendo la parte caudale)	A livello della vescica (i nervi vescicali vengono sacrificati)	A livello del sacro (il nervo ipogastrico viene sacrificato)
Tipo D	A livello della parete pelvica, includendo la resezione dei vasi iliaci interni e/o componenti della parete pelvica	A livello della vescica. Non applicabile se parte di eviscerazione	A livello del sacro. Non applicabile se parte di eviscerazione

⁵ Querleu, D., Cibula, D. & Abu-Rustum, N.R. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol (2017)

Linfonodi pelvici positivi alla stadiazione radiologica

C

Nelle pazienti con linfonodi pelvici inequivocabilmente interessati da malattia alle indagini strumentali, è raccomandata la chemio-radioterapia esclusiva (vedi Principi di radioterapia). La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata nelle pazienti con linfonodi para-aortici negativi alle indagini strumentali.

✓

L'asportazione di linfonodi pelvici sospetti può essere considerata.

Tattamento adiuvante

B

La radioterapia adiuvante potrebbe essere considerata in presenza di una combinazione di fattori di rischio all'esame istologico definitivo come la dimensione del tumore, il LVSI e la profondità di invasione stromale.

✓

Quando in queste situazioni sia stata effettuata un'isterectomia radicale adeguata (Tabella 3) l'osservazione è un'opzione alternativa, specialmente per i gruppi con esperienza in questo approccio.

B

Dopo la chirurgia radicale primaria, la chemio-radioterapia adiuvante è indicata nei seguenti gruppi di pazienti (vedi Principi di radioterapia):

- coinvolgimento metastatico dei linfonodi pelvici, inclusa la presenza di macrometastasi pN1 o micrometastasi pN1(m) nel linfonodo sentinella o in qualunque altro linfonodo pelvico riscontrato all'esame intraoperatorio o a quello istologico definitivo → chemio-radioterapia
- margini chirurgici positivi (vagina/parametrio) → chemio-radioterapia, un boost di brachiterapia può essere considerato
- coinvolgimento parametrico → chemio-radioterapia

Carcinoma del moncone cervicale

✓

La gestione del carcinoma del moncone cervicale segue le raccomandazioni per le pazienti senza pregressa isterectomia subtotal. Può essere necessario un adattamento della radioterapia, soprattutto per quanto riguarda la brachiterapia.

TRATTAMENTO FERTILITY-SPARING

- ✓ Prima di iniziare un trattamento fertility-sparing (FST) è raccomandato un consulto presso un centro per il trattamento fertilità.
- ✓ Il FST può essere intrapreso esclusivamente nei centri di ginecologia oncologica con completa esperienza in questo tipo di terapia oncologica.
- ✓ I fattori prognostici, lo stadio clinico e la valutazione preoperatoria per le pazienti che considerano il FST non differiscono da quelli per le pazienti che non lo considerano (vedi sopra).
- ✓ Ciascuna donna che desideri risparmiare la fertilità e con diagnosi istologica di un carcinoma della cervice uterina squamoso o di un adenocarcinoma di tipo comune (HPV-correlato) ≤ 2 cm nella massima dimensione dovrebbe essere informata sulla possibilità di FST. Questo colloquio informativo deve includere la possibilità di dover abbandonare il FST in caso di riscontro di margini positivi o di coinvolgimento linfonodale, i rischi oncologici ed ostetrici correlati a questo tipo di trattamento.
- ✓ Il FST non dovrebbe essere raccomandato in caso di sottotipi istologici rari di tumore della cervice uterina, che includono i carcinomi neuroendocrini e gli adenocarcinomi non HPV-correlati (con eccezione del carcinoma adenoideo basale) che tendono ad assumere comportamenti aggressivi.
- ✓ Un'ecografia e/o una RMN pelvica, eseguite da operatori esperti, sono esami raccomandati per misurare la lunghezza cervicale residua (dopo conizzazione) e la lunghezza della cervice non compromessa. Tuttavia nessun esame può predire esattamente l'entità della resezione locale necessaria per raggiungere margini chirurgici puliti con una distanza di sicurezza adeguata.
- B** Lo stato linfonodale negativo per malattia è la condizione necessaria per qualunque tentativo di FST. Quindi la stadiazione linfonodale pelvica (linfonodo sentinella) dovrebbe sempre essere il primo tempo in ogni procedura di FST. L'identificazione del linfonodo sentinella e il suo ultrastaging è altamente raccomandata in quanto aumenta l'accuratezza della stadiazione, in particolare l'identificazione di micrometastasi e piccole macrometastasi. Il coinvolgimento di un linfonodo sospetto dovrebbe sempre essere confermato dall'esame istologico. La valutazione intraoperatoria dello stato linfonodale è altamente raccomandata. Tutti i linfonodi sentinella da entrambi i lati della pelvi o qualunque linfonodo sospetto dovrebbero essere sempre inviati per l'esame istologico al congelatore. Se non è possibile reperire il linfonodo sentinella bilateralmente, bisogna considerare la valutazione intraoperatoria dei linfonodi pelvici (vedi trattamento degli stadi T1b1/T2a1). La stadiazione linfonodale non è indicata per lo stadio T1a1 LVSI-negativo.

- ✓ In caso di coinvolgimento linfonodale documentato durante l'esame intraoperatorio, il FST deve essere abbandonato e la paziente va inviata a chemio-radioterapia esclusiva. L'obiettivo della chirurgia fertility-sparing deve essere la resezione del tumore invasivo con adeguati margini chirurgici indenni e la preservazione della parte craniale della cervice. L'esame istologico al congelatore intraoperatorio è una metodica affidabile per valutare il margine di resezione craniale nel campione derivante dalla trachelectomia e deve essere considerato.
- B** La conizzazione o la trachelectomia semplice sono procedure fertility-sparing adeguate per gli stadi T1a1 e T1a2, con linfonodi negativi e LVSI-negativo.
- B** La trachelectomia radicale (tipo A) può essere considerata per gli stadi T1a1 e T1a2, in pazienti con linfonodi negativi e LVSI-positivo. La conizzazione o la trachelectomia semplice sono opzioni.
- B** La trachelectomia radicale (tipo B) dovrebbe essere eseguita nelle pazienti con tumore della cervice uterina in stadio T1b1 ≤ 2 cm nella dimensione massima, con linfonodi negativi e LVSI +/-.
- ✓ Il posizionamento intraoperatorio di cerchiaggio permanente dovrebbe essere eseguito durante la trachelectomia semplice o radicale.
- ✓ Il FST nelle pazienti con malattia >2 cm non può essere raccomandato e va considerato un approccio sperimentale.
- ✓ Nei casi di malattia più avanzata e nei casi di malattia linfonodale, differenti proposte per la preservazione della fertilità andrebbero discusse. L'obiettivo della preservazione della fertilità è quello di offrire l'approccio più efficiente sulla base della legge vigente in un determinato stato senza incrementare il rischio oncologico.
- ✓ Qualunque gravidanza ottenuta dopo FST dovrebbe essere considerata una gravidanza ad alto rischio e il parto dovrebbe avvenire in un centro di medicina perinatale. Il parto dopo trachelectomia radicale o semplice con posizionamento concomitante di cerchiaggio può avvenire solo con taglio cesareo.
- ✓ L'isterectomia di routine dopo il termine del desiderio riproduttivo non è necessaria.

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA CLINICAMENTE OCCULTO DIAGNOSTICATO DOPO ISTERECTOMIA SEMPLICE

Raccomandazioni generali

- ✓ La gestione della malattia occulta dovrebbe essere basata sulla revisione da parte di patologi esperti e discussa in un collegio multidisciplinare.
- ✓ Prima di prendere ulteriori decisioni gestionali, è necessario effettuare esami strumentali al fine di valutare l'estensione locale e regionale (linfonodale) della malattia. Gli esami strumentali seguono le stesse raccomandazioni della malattia non occulta (vedi sopra).
- B** In generale, la gestione della malattia occulta segue gli stessi principi di quella non occulta. La strategia di trattamento dovrebbe mirare ad evitare di combinare la chirurgia radicale e la radioterapia a causa della più alta morbilità dopo il trattamento combinato.

Gestione delle pazienti in stadio pT1a1, LVSI ± e pT1a2 LVSI-negativo, con margini indenni

- ✓ Nelle pazienti con stadio tumorale pT1a1 indipendentemente dalla presenza o meno di invasione linfovaskolare e pT1a2 senza invasione linfovaskolare, con margini indenni all'esame istologico, non sono raccomandati ulteriori trattamenti.

Gestione delle pazienti in stadio pT1a2, LVSI-positivo o pT1b1 o pT2a1, con margini indenni

- ✓ Nei pazienti con stadio tumorale pT1a2 LVSI-positivo o pT1b1 o pT2a1 dopo isterectomia semplice, deve essere valutato il potenziale interessamento dei parametri e dei linfonodi.
- D** Radioterapia o chemio-radioterapia sono raccomandate come efficace opzione terapeutica al fine di evitare un'ulteriore trattamento chirurgico. In assenza di tumore residuo alle indagini strumentali (inclusi linfonodi sospetti), è raccomandata la sola radioterapia. In caso di presenza di tumore residuo alle indagini strumentali, inclusi linfonodi sospetti, è raccomandata la chemio-radioterapia.
- C** La dissezione dei linfonodi para-aortici, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, potrebbe essere considerata in pazienti senza linfonodi para-aortici sospetti alle indagini strumentali con fine stadiativo.
- ✓ L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione.

- D** La chirurgia radicale rappresenta un'opzione nelle pazienti senza coinvolgimento linfonodale alle indagini strumentali e in assenza di un'indicazione di prima istanza alla radioterapia adiuvante (presenza di una combinazione di fattori prognostici negativi).

- ✓ La dissezione linfonodale pelvica dovrebbe essere eseguita come primo passo della chirurgia. La valutazione intraoperatoria dei linfonodi pelvici può essere presa in considerazione. Se la valutazione intraoperatoria dei linfonodi risulta negativa o non viene effettuata, dovrebbe essere eseguita una parametrectomia radicale con resezione della parte superiore della vagina, preferibilmente utilizzando tecniche minimamente invasive. Il tipo di parametrectomia radicale svolta (estensione della resezione dei parametri) dovrebbe essere determinata dalla presenza di fattori di rischio prognostici della malattia primaria come descritto precedentemente (Tabella 2).

- ✓ Una descrizione completa della tecnica utilizzato per la parametrectomia radicale dovrebbe essere riportata nel verbale operatorio.

- ✓ Si consiglia l'utilizzo della classificazione di Querleu-Morrow modificata nel 2017 (Tabella 3).

- D** Se il coinvolgimento linfonodale, incluse macrometastasi o micrometastasi, è determinato intraoperatoriamente, dovrebbe essere evitato ogni ulteriore intervento (dissezione linfonodale pelvica e parametrectomia radicale) ed è raccomandata la chemio-radioterapia.

- C** La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata con fine stadiativo.

- ✓ L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione.

Gestione delle pazienti in stadio pT1b2 e superiore o coinvolgimento dei margini chirurgici o tumore residuo incluso il coinvolgimento dei linfonodi alle indagini strumentali

- ✓ Nelle pazienti con stadio di malattia pT1b2 e superiore, margini chirurgici infiltrati o in quelle con malattia tumorale residua, incluso il coinvolgimento linfonodale agli esami strumentali, si raccomanda la chemio-radioterapia, mentre si dovrebbe evitare un ulteriore intervento chirurgico.

- C** La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata con fine stadiativo nelle pazienti con linfonodi para-aortici negativi all'esame strumentale.

- ✓ L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione.

GESTIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LOCALMENTE AVANZATO

Stadio T1b2/T2a2 e linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

- B** La strategia di trattamento dovrebbe mirare ad evitare la combinazione di chirurgia e radioterapia post-operatoria a fasci esterni, a causa del significativo incremento di morbilità che ne deriva e della mancata evidenza di impatto sulla sopravvivenza.
- A** Il trattamento di prima scelta è una chemio-radioterapia a base di platino e brachiterapia (vedi Principi di radioterapia).
- C** La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere presa in considerazione prima della chemio-radioterapia e della brachiterapia. La dissezione linfonodale pelvica non è richiesta.
- ✓** La chirurgia radicale è un'opzione alternativa, in particolare nelle pazienti senza fattori di rischio negativi (combinazione di dimensione tumorale, LVSI, e/o profondità di invasione stromale). La qualità della chirurgia, sia della parametrectomia che della linfadenectomia, è, tuttavia, di importanza chiave nella gestione dei grossi tumori. Una valutazione intraoperatoria dello stato dei linfonodi (al congelatore) è raccomandata come primo passo. Se il coinvolgimento linfonodale, includente macrometastasi o micrometastasi, è riscontrato durante l'intervento, dovrebbe essere evitata un'ulteriore linfadenectomia e isterectomia radicale e le pazienti dovrebbero essere inviate a chemio-radioterapia e brachiterapia esclusive. La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata con fine stadiativo. Se la valutazione intraoperatoria dei linfonodi risulta negativa o non viene effettuata, dovrebbe essere eseguita una linfadenectomia pelvica sistematica. È raccomandata l'isterectomia radicale di tipo C2.
- C** La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia radicale è un'alternativa controversa. Il beneficio della riduzione della massa tumorale con riferimento alla prognosi non è ancora stato provato.

Stadio T1b2/T2a2 e linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

- A** Chemio-radioterapia e brachiterapia esclusive sono raccomandate nelle pazienti con coinvolgimento inequivocabile dei linfonodi pelvici all'indagine strumentale (vedi Principi di radioterapia).
- C** Dovrebbe essere somministrata un'ulteriore dose di irradiazione sui linfonodi coinvolti (vedi Principi di radioterapia).
- C** La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata prima del trattamento con fine stadiativo nelle pazienti con linfonodi para-aortici negativi alle indagini strumentali.
- ✓** L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione.

Stadi T2b, T3a/b, T4a

- A** Chemio-radioterapia e brachiterapia esclusive sono raccomandate (vedi Principi di radioterapia).
- C** Dovrebbe essere somministrata un'ulteriore dose di irradiazione sui linfonodi coinvolti (vedi Principi di radioterapia).
- C** La dissezione linfonodale para-aortica, almeno fino all'arteria mesenterica inferiore, può essere considerata prima del trattamento nelle pazienti con linfonodi para-aortici negativi alle indagini strumentali.
- ✓** L'asportazione di linfonodi sospetti può essere presa in considerazione. L'eviscerazione pelvica è un'opzione in casi selezionati con stadio di malattia T4N0M0.

Carcinoma del moncone cervicale

- ✓** La gestione del carcinoma del moncone cervicale segue le raccomandazioni per le pazienti senza pregressa isterectomia subtotale. Può essere necessario un adattamento della radioterapia, soprattutto per quanto riguarda la brachiterapia.

MALATTIA METASTATICA A DISTANZA ALL'ESORDIO

-  Le pazienti con malattia metastatica a distanza all'esordio dovrebbero ricevere un completo approccio diagnostico (vedi stadiazione) per valutare l'estensione della malattia, l'idoneità a ricevere trattamenti attivi e le modalità di trattamento, incluse le migliori cure palliative.
-  Nelle pazienti idonee dal punto di vista medico con diffusione metastatica a distanza all'esordio (coinvolgimento viscerale +/- linfonodale), è raccomandata una polichemioterapia. Carboplatino/paclitaxel o cisplatino/paclitaxel sono i regimi terapeutici consigliati nel trattamento di prima linea.
-  L'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia standard è raccomandata nelle pazienti con un buon performance status e nei casi in cui il rischio di significativa tossicità gastrointestinale/genitourinaria sia stato attentamente valutato e discusso con la paziente.
-  Le pazienti con malattia metastatica a distanza limitata all'esordio, confinata ai linfonodi para-aortici, dovrebbero essere trattate con intento curativo con chemio-radioterapia esclusiva a campi estesi e brachiterapia. L'algoritmo terapeutico potrebbe includere anche l'asportazione chirurgica di linfonodi ingranditi e chemioterapia aggiuntiva.
-  Le pazienti con linfonodi sovraclaveari come unico sito di malattia a distanza possono essere candidate a chemio-radioterapia con intento curativo. L'algoritmo terapeutico potrebbe includere anche chemioterapia aggiuntiva.
-  La chemioterapia adiuvante può essere considerata nei casi di tumore ad alto rischio di recidiva come quelli con margini positivi, linfonodi positivi o LVSI-positivo.
-  Il ruolo della radioterapia palliativa per sintomi come il sanguinamento e il dolore deve essere preso in considerazione in particolare nelle pazienti non ancora sottoposte a radioterapia.

RECIDIVA DI MALATTIA

Tattamento con intento curativo

-  Il trattamento della recidiva di malattia con intento curativo richiede l'invio in centri specializzati e il coinvolgimento di un team di esperti multidisciplinari che comprenda ginecologi oncologi, radioterapisti oncologi, radiologi, anatomopatologi, oncologi medici, urologi e chirurghi plastici. Un programma strutturato per l'approccio diagnostico, il trattamento ed il follow-up multidisciplinari deve essere presente nei centri responsabili per il trattamento.
-  Ogni centro coinvolto nel trattamento primario del carcinoma della cervice uterina dovrebbe avere un programma stabilito per la discussione dei casi difficili e una propensione ad indirizzare le pazienti con recidiva a centri altamente specializzati.
-  Si incoraggia la partecipazione a studi clinici per migliorare le evidenze cliniche sull'efficacia dei trattamenti curativi delle recidive di malattia.

Percorso diagnostico

-  L'obiettivo del percorso diagnostico è di escludere le metastasi a distanza e l'estensione locoregionale della malattia oltre le possibilità di trattamento curativo.
-  La recidiva dovrebbe essere confermata dall'esame istologico.
-  Le pazienti con multiple metastasi linfonodali e/o a distanza o con malattia locale multifocale con esteso coinvolgimento della parete pelvica non vengono di solito considerate candidate al trattamento curativo. I fattori prognostici dovrebbero essere attentamente analizzati e bilanciati in relazione ai principali effetti collaterali causati dal trattamento.
-  Un approccio diagnostico completo che comprenda esami strumentali rilevanti è raccomandato al fine di stabilire lo stato della malattia localmente, regionalmente e sistemicamente (vedi stadiazione).
-  La paziente dovrebbe essere attentamente informata non solo a proposito delle possibili opzioni terapeutiche, ma anche dei possibili rischi e conseguenze.

Recidiva pelvica centrale dopo chirurgia primaria

D

La chemio-radioterapia esclusiva combinata con la brachiterapia adattata in base alle immagini strumentali è il trattamento di scelta (vedi Principi di radioterapia). L'utilizzo di una dose addizionale di radiazioni tramite tecnica a fasci esterni in sostituzione della brachiterapia non è raccomandato.

✓

Per quanto riguarda la brachiterapia, piccole lesioni superficiali (ad esempio < 5 mm di spessore) nella vagina possono essere trattate utilizzando un cilindro vaginale, un ovoide o uno stampo, mentre altre lesioni di solito richiedono delle tecniche combinate intracavitarie-interstiziali.

Recidiva sulla parete pelvica dopo chirurgia primaria

D

La chemio-radioterapia esclusiva è l'opzione di prima scelta.

✓

Una chirurgia pelvica estesa può essere presa in considerazione in alcuni casi molto selezionati a condizione che il tumore non si approfondi in modo esteso nella parete pelvica.

D

Le procedure che combinano intervento chirurgico e radioterapia utilizzando la radioterapia o la brachiterapia intraoperatorie sono un'opzione nel caso in cui non sia possibile ottenere margini chirurgici liberi da neoplasia.

✓

Radioterapia o chemio-radioterapia esclusive seguite da una dose stereotassica ablativa / brachiterapia interstiziale guidata dalle immagini / terapia con fasci di particelle sono opzioni emergenti.

Recidiva pelvica centrale o sulla parete pelvica dopo radioterapia o chemio-radioterapia

D

L'eviscerazione pelvica è raccomandata in caso di recidiva pelvica centrale dove non vi sia coinvolgimento della parete pelvica e di linfonodi extrapelvici.

✓

La resezione endopelvica estesa lateralmente può essere presa in considerazione in caso di recidiva che si estenda in prossimità o che coinvolga la parete pelvica.

✓

La re-irradiazione con brachiterapia adattata in base alle immagini è un'opzione alternativa soprattutto nelle pazienti non idonee o che rifiutino l'eviscerazione chirurgica, la quale dovrebbe essere eseguita solo in centri altamente specializzati.

Ruolo della chemioterapia

✓

Se un'ulteriore chirurgia o radioterapia vengono presi in considerazione, non dovrebbero essere somministrati più di 2-4 cicli di polichemioterapia al fine di evitare un inutile lungo intervallo prima del trattamento definitivo. Le recidive locoregionali che alla diagnosi appaiono incurabili dovrebbero essere rivalutate per l'eventuale possibilità di un trattamento radicale in caso di ottenimento di una buona risposta.

✓

Le candidate idonee ad eseguire una chemioterapia adiuvante sono quelle che si riprendono bene entro 2 mesi dal trattamento primario per la recidiva.

Recidive linfonodale e oligo-metastatica

✓

Le recidive localizzate para-aortiche, mediastiniche e/o periclavicolari al di sopra dei campi precedentemente irradiati possono essere trattate con la radioterapia radicale a fasci esterni (EBRT) se possibile in combinazione con la chemioterapia concomitante. Viene raccomandato di irradiare elettivamente le stazioni linfonodali immediatamente sottostanti e soprastanti.

✓

L'efficacia terapeutica della resezione linfonodale è tutt'ora non chiara e dovrebbe essere sempre seguita, se possibile, dalla radioterapia.

✓

La gestione delle metastasi isolate a organi (polmone, fegato, ecc.) dovrebbe essere discussa in un team multidisciplinare che si occupi del trattamento degli specifici organi affetti dalle metastasi e il trattamento dovrebbe basarsi sulle tecniche più idonee per quel determinato organo, incluse resezione locale, ablazione con radiofrequenze, brachiterapia interventistica o radioterapia ablativa stereotassica a seconda della dimensione e della posizione anatomica.

Trattamento palliativo

- ✓ Le raccomandazioni per il trattamento palliativo dovrebbero essere fatte solo dopo una approfondita revisione del caso da parte di un gruppo specialistico multidisciplinare e dopo aver considerato il performance status, le comorbidità, i sintomi e i desideri del paziente. Lo specialista in cure palliative dovrebbe essere attivamente coinvolto.
- B** Una polichemioterapia palliativa con taxani/platino con o senza Bevacizumab è l'opzione di scelta.
- ✓ Non esiste attualmente una seconda linea standard e queste pazienti dovrebbero essere considerate per l'inclusione in studi clinici.
- ✓ Nelle pazienti sintomatiche, le cure palliative dovrebbero essere personalizzate in base al quadro clinico.
- D** Nelle pazienti con malattia disseminata all'esordio, la radioterapia esclusiva (di solito un dosaggio frazionato) dovrebbe essere presa in considerazione per un'efficace palliazione.
- D** La radioterapia palliativa (singola frazione / ciclo breve) dovrebbe essere considerata al fine di controllare il sanguinamento, le scariche diarroiche e il dolore dovuto alla malattia pelvica o alle metastasi ossee.
- ✓ Per quanto riguarda la compressione midollare dovuta alle metastasi ossee, dovrebbero essere considerati l'intervento neuro-chirurgico o uno schema di radioterapia frazionata a ciclo breve.
- ✓ Interventi chirurgici, tra cui il confezionamento di stomie e/o il posizionamento di stent, dovrebbero essere presi in considerazione se appropriati, esempio come in caso di malattia ostruttiva sintomatica.

FOLLOW-UP

Raccomandazioni generali

- ✓ Gli obiettivi primari del follow-up per le pazienti con carcinoma della cervice uterina dovrebbero includere:
 - Individuazione precoce della recidiva di malattia
 - Istruzione e supporto alla paziente
 - La riabilitazione con l'obiettivo di prevenire e ridurre le conseguenze psico-sociali, fisiche, sociali e esistenziali della malattia e del suo trattamento inizia al momento della diagnosi. Gli sforzi dovrebbero ottimizzare le abilità fisiche e la qualità della vita delle donne affette da carcinoma della cervice uterina e dovrebbero includere anche i membri della famiglia / i caregivers. Numerosi professionisti dovrebbero essere disponibili per il counselling, ad esempio psicologi, terapisti della sessualità, fisioterapisti e dietisti
 - Valutazione dei risultati a lungo termine delle nuove strategie terapeutiche
 - Controllo della qualità del trattamento
- ✓ Ogni visita dovrebbe essere composta dalle seguenti procedure:
 - Anamnesi della paziente (inclusa la descrizione di sintomi rilevanti)
 - Esame fisico (inclusa la visita con lo speculum e l'esplorazione pelvica bimanuale)
 - Valutazione clinica degli eventi avversi utilizzando score validati (es. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
 - Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali correlati alla malattia ed al suo trattamento, come le disfunzioni sessuali (ad esempio counselling, lubrificanti vaginali, estrogeni locali)
- ✓ In caso di comparsa di sintomi correlati al trattamento, si dovrebbe considerare l'invio ad uno specialista dedicato (ad esempio gastroenterologo, uro-ginecologo).
- ✓ Le pazienti dovrebbero essere istruite sui sintomi di presentazione di potenziali recidive ed effetti collaterali a lungo termine del trattamento. Le pazienti dovrebbero anche ricevere consigli circa l'attività sessuale, i cambiamenti dello stile di vita, l'alimentazione, l'attività fisica, l'obesità e la sospensione del fumo.
- C** Gli schemi di follow-up possono essere individualizzati prendendo in considerazione i fattori prognostici, le modalità di trattamento e il rischio stimato e/o la comparsa di effetti collaterali. In generale sono raccomandati intervalli di follow-up di 3-4 (6) mesi per i primi due anni e poi da 6 a 12 mesi fino a 5 anni.

D

La prescrizione della terapia ormonale sostitutiva alle pazienti che sopravvivono al carcinoma della cervice uterina con menopausa precoce è consigliata e dovrebbe seguire le normali raccomandazioni per la menopausa. La terapia combinata con estrogeni e progestinici dovrebbe essere prescritta in caso la paziente abbia l'utero (anche dopo radioterapia). La monoterapia con estrogeni è raccomandata dopo isterectomia.

✓

Indagini di laboratorio e strumentali dovrebbero essere effettuate in base ai sintomi e al sospetto di recidiva o morbilità.

✓

Nelle donne sintomatiche, si dovrebbero considerare una risonanza magnetica o una TC per definire la potenziale recidiva clinica. Se positive, dovrebbe essere eseguita una PET-TC total body nelle pazienti in cui si possa considerare una terapia di salvataggio (chirurgia o radioterapia). Inoltre, in caso di sospetta recidiva una PET-TC può essere eseguita quando le altre immagini strumentali siano dubbie.

✓

La conferma anatomopatologica di qualsiasi persistenza di malattia o recidiva dovrebbe essere considerata. Se una lesione è localizzata profondamente nell'endocervice (in caso di trattamento conservativo o radio-chemioterapia esclusiva) la metodica preferita è la biopsia con ago tranciante eco-guidata. Per qualsiasi malattia al di fuori del sito primario del tumore, per ottenere una conferma istologica possono essere usate metodiche sotto guida ecografica o TC. In caso di malattia sospetta clinicamente o radiologicamente, una biopsia negativa può non essere conclusiva.

Follow-up dopo trattamento fertility-sparing

✓

Tutte le donne sono a rischio di recidiva tumorale a seguito di un trattamento con preservazione della fertilità e devono essere attentamente monitorate. Il follow-up dovrebbe essere effettuato da un medico con specifiche competenze nell'individuare la displasia del basso tratto genitale (ad esempio il ginecologo oncologo o l'esperto in colposcopia).

C

Gli intervalli di follow-up dovrebbero essere di 3-4 mesi per i primi 2 anni dopo l'intervento, e successivamente di 6-12 mesi fino ai 5 anni. Successivamente la paziente può ritornare allo screening base offerto alla popolazione. La durata del follow-up può tuttavia essere individualizzata a seconda del rischio di recidiva o di persistenza delle complicanze correlate al trattamento.

C

Il follow-up dovrebbe includere il test per il Papillomavirus (test HPV (con o senza prelievo citologico). Un'opzione è l'esecuzione di una colposcopia in associazione al test HPV da parte di un colposcopista esperto. Si consiglia l'esecuzione del test per HPV ad alto rischio a 6, 12 e 24 mesi dopo il trattamento. Nel caso in cui il test HPV sia negativo, successivamente è indicato ogni 3-5 anni durante il follow-up.

Follow-up dopo isterectomia semplice o radicale

✓

Il follow-up dovrebbe essere effettuato da un medico esperto nel follow-up dopo chirurgia seguendo le raccomandazioni generali (vedi sopra). La citologia sulla cupola vaginale non è raccomandata.

Follow-up dopo chemio-radioterapia esclusiva

✓

Lo stesso metodo di indagine strumentale utilizzato nella valutazione iniziale dovrebbe essere utilizzato per valutare la risposta.

✓

L'esame strumentale dovrebbe essere effettuato non prima di 3 mesi dopo la fine del trattamento. Nei casi dubbi, si dovrebbe eseguire una rivalutazione successiva non prima di 8 settimane.

B

Al fine di effettuare una rivalutazione, il metodo diagnostico ottimale per valutare l'estensione locale è la risonanza magnetica pelvica e per la diffusione a distanza è la TC torace/addome o la PET-TC (preferita dopo la chemio-radioterapia esclusiva o nelle pazienti ad alto rischio).

✓

Il follow-up dovrebbe essere effettuato da un medico esperto nel follow-up dopo radioterapia. In queste pazienti non è raccomandato il prelievo citologico.

✓

Si dovrebbe informare ed istruire la paziente sulla salute vaginale e sessuale dal momento che potrebbero comparire stenosi e secchezza vaginale. Dovrebbe venire offerta la dilatazione vaginale, così come i lubrificanti vaginali e gli estrogeni locali.

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA IN GRAVIDANZA

✓ Ogni paziente con diagnosi di carcinoma cervicale in gravidanza (CCIP) deve essere valutata da un gruppo multidisciplinare. Questo gruppo dovrebbe essere costituito da esperti nel campo ginecologico oncologico, neonatologico, ostetrico, anestesiologicalo, di radioterapia oncologica, di oncologia medica, di psico-oncologia e, se richiesto, teologico o etico.

✓ Dato l'ampio spettro di opzioni terapeutiche descritte, il gruppo multidisciplinare raccomanda in modo consensuale un piano di trattamento individuale in base all'intenzione della paziente, allo stadio del tumore e all'età gestazionale della gravidanza alla diagnosi di cancro. Gli obiettivi primari del piano di trattamento raccomandato sono la sicurezza oncologica della donna gravida e la sopravvivenza senza ulteriore morbilità del feto.

✓ Il trattamento delle pazienti con CCIP deve essere effettuato esclusivamente in centri di ginecologia oncologica associati ad un centro perinatale di alto livello con esperienza in tutti gli aspetti della terapia oncologica in gravidanza e nell'assistenza medica intensiva dei neonati prematuri. A causa della bassa incidenza di CCIP, la centralizzazione in poche strutture ben attrezzate è d'obbligo.

D Oltre all'esame clinico e alla verifica istologica di carcinoma della cervice uterina invasivo, le modalità di indagine strumentale preferite per la stadiazione clinica delle pazienti con CCIP includono la risonanza magnetica o l'ecografia da parte di un esperto. A causa dell'esperienza limitata e della radioattività intrinseca, la PET-CT (PET-MRI) dovrebbe essere indicata solo in circostanze molto selezionate.

✓ Il coinvolgimento tumorale di nodi sospetti deve essere verificato istologicamente a causa del suo significato prognostico e dell'impatto sulla gestione fino alla 24^a settimana di gestazione (vitalità fetale), preferibilmente con un approccio minimamente invasivo.

D A seconda dello stadio del tumore e della settimana gestazionale di gravidanza, le seguenti opzioni di trattamento devono essere discusse con la paziente, inclusi i rischi e i benefici dei singoli approcci:

- Chirurgia adattata includente la rimozione del tumore: conizzazione, trachelectomia e stadiazione linfonodale (vedi sopra) secondo lo stadio della malattia con l'intento di preservare la gravidanza.

D

- Chirurgia radicale o chemio-radioterapia esclusiva come raccomandate per lo stadio della malattia senza preservazione della gravidanza, con o senza precedente interruzione della gravidanza.

D

- Ritardo del trattamento oncologico fino alla vitalità fetale (se possibile > 32 settimane di gestazione) e inizio del trattamento specifico per il tumore immediatamente dopo l'espletamento del parto attraverso taglio cesareo.

D

- Chemioterapia fino alla maturità fetale e inizio del trattamento specifico per tumore immediatamente dopo l'espletamento del parto attraverso taglio cesareo. Il trattamento dopo il parto deve considerare la precedente chemioterapia. Nelle pazienti con stadio localmente avanzato o con tumore residuo dopo conizzazione che non possa essere completamente asportato (rischio di rottura prematura delle membrane e / o insufficienza cervicale) la chemioterapia a base di platino può essere presa in considerazione al più presto a partire dalle 14 settimane di gestazione.

D

Il parto spontaneo sembra avere un impatto prognostico negativo nelle pazienti con CCIP. Quindi, il taglio cesareo dopo la 32^a settimana di gestazione (se possibile) è la modalità di parto raccomandata. Al momento o dopo il taglio cesareo, la terapia oncologica definitiva adeguata per lo stadio deve essere effettuata in modo corrispondente a quella delle donne non gravide, tenendo conto delle terapie che siano già state effettuate in gravidanza.

PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

Chemio-radioterapia esclusiva e brachiterapia: aspetti generali

La gestione esclusiva (senza chirurgia correlata al tumore) consiste nella chemio-radioterapia pelvica concomitante (a base di platino) e brachiterapia o sola EBRT pelvica e brachiterapia.

Il tempo complessivo di trattamento per il trattamento esclusivo non deve superare le 7-8 settimane.

Ritardi nel trattamento e / o interruzioni del trattamento devono essere evitati.

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) è raccomandata per l'IMRT al fine di assicurare l'applicazione sicura della dose sui target correlati al tumore, di tenere conto delle alterazioni da movimento, di ridurre i margini e di ottenere dosi ridotte agli organi a rischio.

Il tempo complessivo di trattamento per l'EBRT non dovrebbe superare le 5-6 settimane.

Chemio-radioterapia esclusiva

Per l'EBRT è raccomandata come minimo la radioterapia conformazionale 3D. Il trattamento preferito è la radioterapia a intensità modulata (IMRT) per la distribuzione della dose più conformazionale che massimizza il risparmio degli organi a rischio.

L'EBRT può essere effettuata come chemio-radioterapia concomitante con una dose totale di 45-50 Gy (1,8 Gy per frazione) e una chemioterapia radio-sensibilizzante con agente singolo, preferibilmente cisplatino (40 mg / m² settimanale) in modo che la radioterapia esclusiva non sia compromessa. Se il cisplatino non è applicabile, le opzioni di trattamento alternative sono il 5FU o il carboplatino. L'IMRT può anche essere effettuata senza chemioterapia concomitante in accordo con il trattamento selezionato (es. pazienti non idonei per la chemioterapia). In questi casi, può essere presa in considerazione l'ipertermia regionale.

Un volume target ridotto per l'EBRT risultante in un piccolo campo pelvico che non include i linfonodi iliaci comuni può essere preso in considerazione nelle pazienti in stadio T1b1 a rischio basso e intermedio con linfonodi negativi all'indagine strumentale e assenza di LVSI.

Il boost sui linfonodi interessati può essere erogato come boost simultaneo integrato con l'IMRT o come boost sequenziale. La dose totale includente il contributo della brachiterapia dovrebbe essere di 55-60 Gy (dose equi-efficace a 2 Gy per frazione (EQD2)). Un'opzione di trattamento alternativo è la chirurgia di debulking dei linfonodi ingranditi.

Brachiterapia esclusiva

E' raccomandata la brachiterapia adattativa guidata dalle immagini (IGABT), preferibilmente utilizzando la risonanza magnetica al momento della brachiterapia. L'IGABT viene somministrata in grossi tumori verso la fine o dopo la chemio-radioterapia concomitante. L'esame ginecologico ripetuto è obbligatorio e possono essere utilizzate modalità di imaging alternative come la TC e gli ultrasuoni.

I targets tumore-correlati per la brachiterapia comprendono il volume del tumore residuo (GTV-Tres) dopo la chemio-radioterapia, il volume target clinico adattivo ad alto rischio (CTV-Thr) includente l'intera cervice ed il tessuto patologico residuo adiacente e il volume target clinico a rischio intermedio (CTV-Tir).

La brachiterapia intracavitaria e intracavitaria/interstiziale combinata dovrebbe essere eseguita in anestesia.

L'applicatore per la brachiterapia dovrebbe consistere in un tandem uterino e un componente vaginale (ovoidi / anello / stampo / anello- ovoide combinati). La brachiterapia combinata intracavitaria/interstiziale dovrebbe essere presa in considerazione per regolare l'applicazione oltre al singolo bersaglio. La componente vaginale presenta dei fori per la guida dritta o obliqua dell'ago nei parametri.

In caso di malattia residua significativa nel parametrio (come in qualsiasi area extra-cervicale, ad esempio vagina, corpo uterino, organi adiacenti), questa dovrebbe diventare parte del CTV-Thr. L'applicazione di brachiterapia dovrebbe essere un approccio combinato intracavitario / interstiziale al fine di raggiungere una dose di radiazioni sufficientemente alta nell'intero CTV-Thr.

In IGABT l'obiettivo della pianificazione dovrebbe essere quello di erogare una dose di brachiterapia di 40-45 Gy (EQD2) per raggiungere una dose totale di EBRT + brachiterapia \geq 85-90 Gy EQD2 (D90) (presumendo 45 Gy attraverso EBRT) al CTV-Thr, \geq 60 Gy (D98) al CTV-Tir e \geq 90 Gy (D98) al GTV-Tres. Sono raccomandati volumi 3D e 2D di dose e punti limite per il retto, la vescica, la vagina, il sigma e l'intestino e questi devono essere basati sulle evidenze cliniche pubblicate.

La normalizzazione della dose al Punto A dovrebbe essere utilizzata come punto di partenza per una saggia ottimizzazione del piano di trattamento, anche se la dose riportata al punto A e la prescrizione siano state estese dall'approccio volumetrico.

La brachiterapia dovrebbe essere somministrata in diverse frazioni a dose elevata (di solito 3-4) o in 1-2 frazioni come brachiterapia a dose pulsata.

Nei tumori di grandi dimensioni la brachiterapia dovrebbe essere somministrata entro 1-2 settimane verso la fine o dopo la chemio-radioterapia. Nei tumori di dimensioni limitate la brachiterapia può iniziare precocemente durante la chemio-radioterapia.

Per i target tumore correlati (GTV-Tres, CTV-Thr, CTV-Tir), l'uso della terapia a fasci esterni per somministrare una dose extra (es. boost sui parametri, boost sulla cervice) è scoraggiato, anche quando si utilizza una tecnologia EBRT avanzata come la radioterapia stereotassica. L'uso di un blocco della linea mediana per il boost sui parametri è sconsigliato quando si utilizza la radioterapia avanzata guidata da immagini, in particolare oltre i 45-50 Gy.

Bisogna fare attenzione ad ottimizzare il comfort della paziente durante la brachiterapia (frazionata). Questo include preferibilmente un approccio multidisciplinare.

Radioterapia o chemio-radioterapia adiuvante

La radioterapia o la chemio-radioterapia adiuvanti seguono gli stessi principi per la selezione del target, della dose e del frazionamento, come delineato per il trattamento esclusivo.

L'applicazione di IMRT e IGRT deve essere considerata in quanto la morbilità correlata al trattamento può essere ridotta.

La brachiterapia adiuvante (aggiuntiva) dovrebbe essere presa in considerazione solo se un'area limitata ben definita - accessibile attraverso una tecnica di brachiterapia - sia ad alto rischio di recidiva locale (es. vagina, parametrio). Tale brachiterapia adiuvante dovrebbe seguire i principali criteri sopra delineati per la brachiterapia guidata da immagini.

EBRT 3D conformazionale esclusiva o chemio-radioterapia e brachiterapia basata sulla radiologia

La radioterapia conformazionale 3D da sola o come chemio-radioterapia concomitante esclusiva (a base di platino) +/- radioterapia para-aortica e/o brachiterapia 2D basata sulla radiologia è raccomandata se l'IMRT e/o l'IGABT non sono disponibili.

In caso di radioterapia conformazionale 3D e/o brachiterapia 2D basata sulla radiologia, le raccomandazioni per l'IMRT e l'IGABT come delineate sopra in merito a target, dose, frazionamento e tempo complessivo di trattamento devono essere rispettate il più possibile.

Un boost linfonodale sequenziale viene considerato appropriato dopo il completamento di EBRT 3D.

L'obiettivo di pianificazione per la brachiterapia dovrebbe essere basato sul punto A. La dose al punto A deve essere ≥ 75 Gy (EQD2) in CTV-Thr adattativo a larghezza limitata (≤ 3 cm) e deve mirare a dosi più elevate in CTV-Thr adattivo di larghezza elevata (> 4 cm). Inoltre, dovrebbe essere riportata la dose per la larghezza massima del CTV-Thr adattativo. Sono raccomandati i limiti del punto di dose 2D, più i limiti del volume della dose 3D disponibili, per retto, vescica, vagina, sigma e intestino e devono essere basati sulle evidenze cliniche pubblicate.

PRINCIPI DI VALUTAZIONE PATOLOGICA

Requisiti per i campioni inviati per la valutazione patologica

Le informazioni sulla paziente, la citologia cervicale precedente, i campioni istologici, i dati clinici e radiologici e i reperti colposcopici devono essere inclusi nel modulo di richiesta del campione.

Dettagli sul campione citologico, bioptico e chirurgico (campione da cono/ansa, trachellectomia, tipo di isterectomia, presenza delle ovaie e delle salpingi, presenza di linfonodi e designazione delle sedi linfonodali, presenza di coltetto vaginale e presenza dei parametri devono essere dettagliati nel modulo di richiesta del campione.

Biopsie e campioni chirurgici dovrebbero essere inviati al servizio di patologia in un contenitore con fissativo liquido (il campione può essere bloccato sul tappo).

I campioni citologici dovrebbero essere inviati al servizio di patologia o come preparati per striscio (citologia esfoliativa su un vetrino adeguatamente predisposto e identificabile con nome e data di nascita del paziente) o come citologia in fase liquida. Quest'ultima è necessaria quando viene richiesto un HPV test.

I campioni da cono/ansa dovrebbero idealmente essere inviati intatti con una sutura per identificare la posizione ore 12.

Analisi macroscopica e campionamento dei campioni

I piccoli campioni bioptici dovrebbero essere elencati e misurati.

Il diametro (due dimensioni) e la profondità dei campioni da cono/ansa dovrebbero essere misurati. Dovrebbe essere riportato se il campione è integro o frammentato. Se si riceve più di un pezzo di tessuto, ogni pezzo dovrebbe essere misurato nelle tre dimensioni e esaminato interamente.

L'inchiostrostrazione dei margini chirurgici dei campioni da cono/ansa è facoltativa.

La dissezione dei campioni da cono/ansa dovrebbe essere eseguita in modo appropriato. Tutti i pezzi inviati dovrebbero essere in ordine numerico consecutivo. Questo è importante perché, se il tumore è presente in più di un pezzo, è necessario sapere se si tratta di pezzi consecutivi e quindi di un singolo tumore o se rappresentano tumori multifocali. È raccomandato posizionare solo un pezzo di tessuto in ogni contenitore. Vi sono anche tecniche che consentono di incorporare più di un pezzo in un contenitore se sono

abbastanza piccoli. Nei casi che non comprendono coni/anse intatti dovrebbero essere eseguita una sezione seriale radiale e il posizionamento di ciascuna fetta di tessuto in una singola contenitore.

La descrizione del campione (isterectomia, trachelectomia, presenza di ovaie e salpingi, presenza di linfonodi e indicazione delle sedi linfonodali, presenza di colletto vaginale, presenza di parametri) dovrebbe essere registrata e controllata per coerenza con la descrizione fornita nel modulo di richiesta del campione.

Dovrebbe essere documentata la presenza di ogni anomalia macroscopica in ogni organo.

Le dimensioni dell'utero per un campione di isterectomia e della cervice per un campione di trachelectomia dovrebbero essere documentate.

La lunghezza minima e massima del colletto vaginale dovrebbe essere documentata.

La grandezza dei parametri dovrebbe essere documentata in due dimensioni (verticale e orizzontale).

Dovrebbe essere documentato il coinvolgimento tumorale macroscopico dei parametri, della vagina, del corpo uterino o di altri organi. Il rapporto tra tumore cervicale e margini vaginali e parametrali (e margine superiore nel caso di un campione di trachelectomia) dovrebbe essere misurata e dovrebbero essere effettuate sezioni appropriate per dimostrarla.

I margini parametrale e vaginale devono essere inchiostrati.

I parametri dovrebbero essere inviati in toto per l'esame istologico.

Il margine chirurgico superiore di un campione di trachelectomia dovrebbe essere inchiostrato.

Il margine superiore di un campione di trachelectomia dovrebbe essere campionato nella sua interezza in un modo da dimostrare la distanza del tumore dal margine. Il margine vaginale dovrebbe essere esaminato in toto con sezioni radiali qualora non sia visibile tumore macroscopico.

Quando il tumore è piccolo (o con tumori che non possono essere identificati macroscopicamente), la cervice dovrebbe essere separata dal corpo, aperta e processata come per un campione da cono/ansa.

Nel caso di un tumore di grandi dimensioni, il campione da isterectomia o trachelectomia dovrebbe essere aperto sul piano sagittale.

La descrizione della cervice e la misurazione di qualsiasi massa tumorale macroscopica dovrebbero essere documentate.

Le lesioni macroscopiche dovrebbero essere misurate in tre dimensioni: le due misurazioni dell'estensione orizzontale e la profondità di invasione.

La localizzazione del tumore all'interno della cervice dovrebbe essere documentata.

Il tumore cervicale dovrebbe essere campionato per dimostrare la massima profondità di invasione, il rapporto del tumore con i margini chirurgici e l'estensione ad altri organi.

Se visibile, la sede di una precedente biopsia mediante cono dovrebbe essere documentata.

Per i tumori di grandi dimensioni dovrebbe essere preso almeno un blocco per centimetro della dimensione più grande del tumore.

Ulteriori blocchi includenti la cervice adiacente al tumore dovrebbero essere presi per dimostrare lesioni precursori.

L'intera cervice dovrebbe essere campionata nel caso di un tumore piccolo o dove non sia identificato tumore macroscopico.

Il corpo uterino, la vagina e gli annessi dovrebbero essere campionati secondo i protocolli standard se interessati dal tumore. Se il corpo uterino e/o gli annessi sono macroscopicamente interessati, è necessario campionare blocchi aggiuntivi.

Dovrebbe essere fatto un blocco dell'intero margine vaginale.

Tutti i linfonodi dovrebbero essere inviati all'esame istologico. Se i linfonodi sono macroscopicamente interessati, sono sufficienti campioni rappresentativi. Se non macroscopicamente interessato, ogni nodo dovrebbe essere tagliato a intervalli di 2 mm e totalmente incluso. Sezioni di ematossilina ed eosina (H&E) devono essere prelevate da ciascun blocchetto. I linfonodi dovrebbero essere inviati in contenitori separati in base al sito registrato sul modulo di richiesta del campione.

Analisi patologica del linfonodo sentinella

La valutazione intraoperatoria dovrebbe essere eseguita su un linfonodo sentinella macroscopicamente sospetto e può essere eseguita su linfonodo (i) sentinella „non sospetto (i)“ così che la conferma dell'interessamento da parte del tumore risulterà nell'abbandono dell'isterectomia o della trachelectomia.

Per la valutazione intraoperatoria i linfonodi sentinella devono essere inviati al servizio di patologia in un contenitore privo di fissativo liquido.

L'analisi intraoperatoria richiede da parte del patologo la dissezione macroscopica del tessuto adiposo resecato con selezione del/dei linfonodo/i.

Per un linfonodo con un evidente tumore macroscopico, una singola sezione è adeguata per l'esame al congelatore.

La sezione al congelatore può essere combinata con la citologia a stampa.

Qualsiasi linfonodo sentinella non sospetto deve essere tagliato in due parti (se piccolo) o tagliato a 2 mm di spessore e congelato completamente.

Da ciascun campione, le sezioni istologiche dovrebbero essere tagliate e colorate con H&E.

Dopo l'analisi della sezione al congelatore, il tessuto deve essere inserito in un contenitore, fissato in fissativo liquido e successivamente processato e incorporato in paraffina.

I blocchi tissutali dei linfonodi sentinella dovrebbero essere interamente analizzati esaminando più sezioni seriali a diversi livelli con colorazione H&E. La colorazione con citocheratina dovrebbe essere eseguita su tutti i blocchi.

La rilevazione di micrometastasi e cellule tumorali isolate dovrebbe essere migliorata dall'immunohistochimica con anticorpi pan-citocheratina (ad es., AE1 / AE3). Sono state pubblicate diverse procedure e non esiste un metodo standard. Le cellule positive alla citocheratina dovrebbero sempre essere correlate alla morfologia. Inclusioni mulleriane (endosalpingiosi, endometriosi) e cellule mesoteliali possono essere raramente presenti nei linfonodi pelvici e para-aortici ed essere positive alla citocheratina.

Requisiti per il referto patologico

Descrizione del/dei campione/i inviato/i alla valutazione istologica.

Descrizione macroscopica del campione/i (biopsia, ansa/cono, trachelectomia, isterectomia) comprese le dimensioni del campione (tre dimensioni), il numero di pezzi di tessuto da ansa/cono, la lunghezza massima e minima del colletto vaginale e i parametri in due dimensioni.

La sede del tumore macroscopico, se il tumore è visibile, nei campioni di trachelectomia e isterectomia.

Le dimensioni del tumore comprendenti due misure di estensione orizzontale e profondità di invasione o spessore (la dimensione del tumore dovrebbe essere basata su una correlazione delle caratteristiche macroscopiche e istologiche). Quando sono presenti tumori multifocali separati, ciascuno dovrebbe essere descritto e misurato separatamente e il più grande utilizzato per la stadiazione tumorale. I campioni prelevati da una precedente conizzazione e dalla successiva, trachelectomia o isterectomia dovrebbero essere correlati per la determinazione della dimensione del tumore. Questo è importante poiché diversi campioni possono essere stati esaminati presso altri istituti. Dovrebbe essere riconosciuto che semplicemente sommando la dimensione massima del tumore in campioni separati si può sovrastimare significativamente la dimensione massima del tumore.

Tipo istologico e grado del tumore.

La presenza o l'assenza di LVSI.

Riscontri patologici coesistenti (lesione intraepiteliale squamosa/neoplasia intraepiteliale cervicale, adenocarcinoma in situ, lesione intraepiteliale secernente mucina stratificata).

Distanza minima dello stroma cervicale non coinvolto.

Stato dei margini (lesioni invasive e preinvasive). Specificare i margini.

Stato dei linfonodi compreso lo stato dei linfonodi sentinella, il numero totale di linfonodi trovati e il numero di linfonodi positivi e la presenza di estensione extranodale (elenco per tutte le sedi separate). Micrometastasi (maggiore di 0,2 mm e fino a 2 mm) sono riportate come pN1(mi). Cellule tumorali isolate non superiori a 0,2 mm nei linfonodi regionali dovrebbero essere riportate come pN0 (i+).

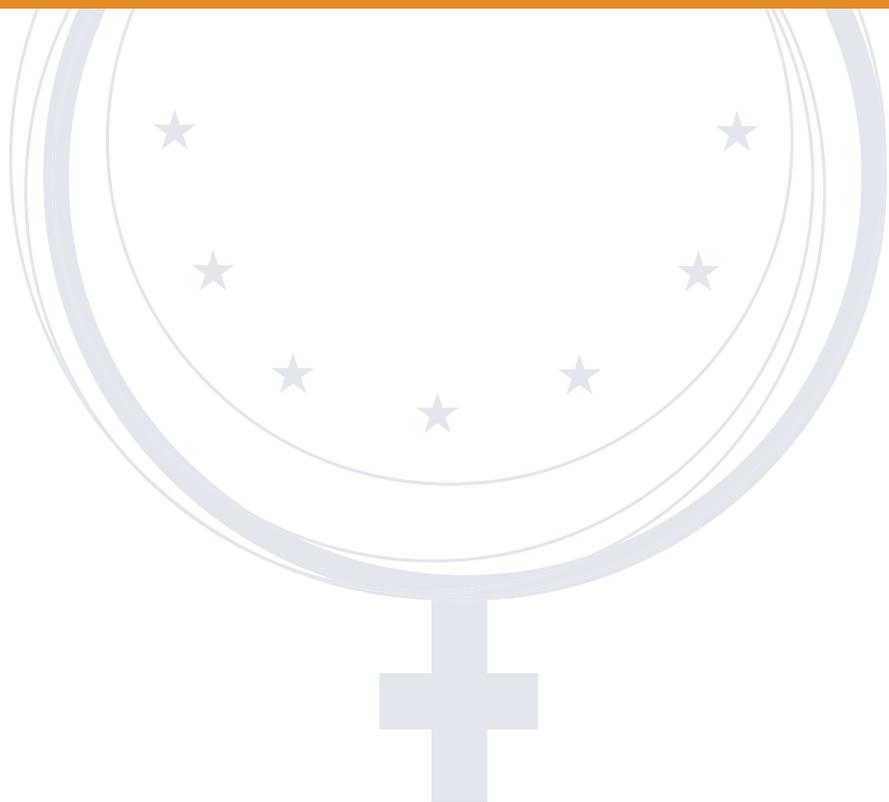
Metastasi a distanza confermate istologicamente.

Stadiazione patologica provvisoria prima del tumor board/riunione del gruppo multidisciplinare (AJCC 8a edizione).

Analisi patologica del linfonodo sentinella

CLINICO/ CHIRURGICO	MACROSCOPICO	MICROSCOPICO
<p>Campione(i) inviato(i)</p>	<p>Dimensioni del campione</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Numero di pezzi di tessuto (per ansa/cono) ● Dimensioni dei pezzi di tessuto (per ansa/cono) <ul style="list-style-type: none"> ○ Diametro dell'esocervice (due misurazioni) ○ Profondità del campione ● Colletto vaginale <ul style="list-style-type: none"> ○ Lunghezza minima ○ Lunghezza massima ● Dimensione dei parametri in due dimensioni (verticale e orizzontale) <p>Sede(i) macroscopica del tumore</p>	<p>Dimensioni del tumore*</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estensione orizzontale (due misure) ● Profondità di invasione o spessore <p>Tipo istologico di tumore</p> <p>Grado istologico tumorale</p> <p>LVSI</p> <p>Riscontro patologico coesistente</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lesione squamosa intraepiteliale/neoplasia cervicale intraepiteliale ● Adenocarcinoma in situ ● Lesione intraepiteliale secernente mucina stratificata <p>Distanza minima dello stroma cervicale non coinvolto</p> <p>Stato dei margini (malattia invasiva e preinvasiva). Specificare il(i) margine(i)</p> <p>Stato linfonodale (stato del linfonodo sentinella, numero dei linfonodi interessati/numero dei rilevati e presenza di estensione extra-nodale)</p> <p>Metastasi a distanza confermate con esame istologico</p> <p>Stadiazione patologica prima del tumor board/riunione del gruppo multidisciplinare (categoria TNM)</p>

*La dimensione del tumore dovrebbe essere basata su una correlazione delle caratteristiche macroscopiche e istologiche



Access the full ESGO Guidelines



First edition published in 2017. Second edition published in 2018.

© 2018 European Society of Gynaecological Oncology

All rights reserved. No part of this book can be reprinted, reproduced, transmitted or utilised in any form by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying, microfilming, and recording, or any information storage or retrieval system, without written permissions of ESGO.

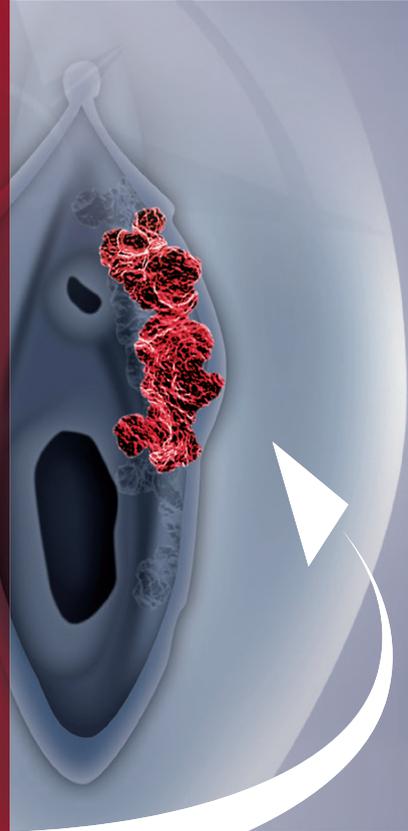
Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the authors and publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use, and the ultimate responsibility rests with the prescribing physician.



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org

Carcinoma vulvare

LINEE GUIDA





CARCINOMA VULVARE

LINEE GUIDA



Oonk, M. H. M., Planchamp, F., Baldwin, P., Bidzinski, M., Brannstrom, M., Landoni, F., ... van der Zee, A. G. J. (2017) European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(4), 832-837. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000975

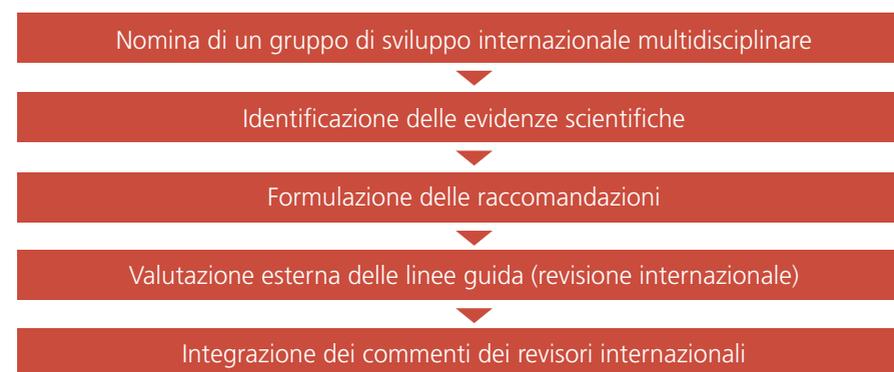
Per questo lavoro ESGO ha coinvolto un gruppo di lavoro internazionale e ben 181 revisori esterni (la lista completa è disponibile sul sito Web dell'ESGO).

Name	Specialty	Affiliation
Ate van der Zee	Gynaecologic Oncologist (chair)	University Medical Center, Groningen (Netherlands)
Maaïke Oonk	Gynaecologic Oncologist (co-chair)	University Medical Center, Groningen (Netherlands)
François Planchamp	Methodologist	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Peter Baldwin	Gynaecologic Oncologist	Addenbrooke's Hospital, Cambridge (United Kingdom)
Mariusz Bidzinski	Gynaecologic Oncologist	Holycross Oncology Center, Kielce (Poland)
Mats Brännström	Gynaecologic Oncologist	University of Gothenburg, Gothenburg (Sweden)
Fabio Landoni	Gynaecologic Oncologist	European Institute of Oncology, Milan (Italy)
Sven Mahner	Gynaecologic Oncologist	Ludwig Maximilian University of Munich, Munich (Germany)
Sergio Martinez	Gynaecologic Oncologist	Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona (Spain)
Umesh Mahantshetty	Radiation Oncologist	Tata Memorial Hospital, Mumbai (India)
Mansoor Mirza	Medical Oncologist	Finsen Centre, Rigshospitalet, Copenhagen (Denmark)
Cordula Petersen	Radiation Oncologist	University Medical Center Hamburg, Hamburg (Germany)
Sigrid Regauer	Pathologist	Medical University of Graz, Graz (Austria)
Lukas Rob	Gynaecologic Oncologist	Charles University, Prague (Czech Republic)
Roman Rouzier	Surgeon	Pierre and Marie Curie University, Paris (France)
Elena Ulrikh	Gynaecologic Oncologist	N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg (Russia)
Jacobus van der Velden	Gynaecologic Oncologist	Academic Medical Center, Amsterdam (Netherlands)
Ignace Vergote	Gynaecologic Oncologist	University Hospital Leuven, Leuven (Belgium)
Linn Woelber	Gynaecologic Oncologist	University Medical Center Hamburg (Germany)

This guideline was translated into Italian by Anna Fagotti (Fondazione Policlinico A. Gemelli, Rome) and Annamaria Ferrero (Academic Division of Obstetrics and Gynaecology Mauriziano Hospital, Torino)

La Società Europea di Oncologia Ginecologica (ESGO) ha sviluppato delle linee guida relative alla diagnosi, alle indagini pre-operatorie, al management chirurgico (trattamento locale, inguinale e chirurgia ricostruttiva), alle procedure per la ricerca del linfonodo sentinella, alla terapia radiante, alla radio-chemioterapia, al trattamento sistemico, alla terapia delle recidive (vulvari, inguinali e metastasi a distanza), e il follow-up delle pazienti con cancro della vulva.

Per produrre questo documento, è stato seguito un processo di sviluppo in cinque step che ha previsto:



IL'obiettivo di queste linee guida è di migliorare e rendere il più omogeneo possibile il trattamento delle pazienti affette da carcinoma vulvare. Le informazioni contenute in questo testo sono dirette alla consultazione da parte di ginecologi oncologi, ginecologi di base, chirurghi, patologi, radioterapisti, oncologi clinici, medici di base, team che si occupano delle cure palliative e dalle ulteriori figure professionali sanitarie coinvolte.

Queste linee guida sono da intendersi mirate al management del solo istotipo squamoso in pazienti che hanno almeno 18 anni di età. Si suggerisce ai clinici che si riferiscono a queste linee guida di riferirsi comunque al proprio giudizio medico indipendente ed alle specifiche caratteristiche cliniche per determinare l'iter terapeutico della paziente.

Per assicurare che le affermazioni fatte in questo documento siano quelle basate sull'evidenza, è stata rivista e valutata criticamente la letteratura corrente. E' stata effettuata una completa revisione della letteratura degli studi pubblicati tra gennaio 1980 e settembre 2015.

Le linee guida sono state acquisite come tali solo quando supportate da un'evidenza scientifica di livello sufficientemente alto e/o quando derivavano da un largo consenso tra gli esperti. In generale, per linea guida si deve intendere quello che per l'intero gruppo di sviluppo si giudica come criterio standard per l'approccio clinico. Se un approccio è giudicato essere accettabile ma non è unanimemente riconosciuto come criterio standard, viene definito come oggetto di discussione e/o valutazione.

Queste linee guida hanno cinque differenti livelli di "forza della linea guida" (secondo il SIGN grading system¹);

- A Almeno una meta-analisi, review sistematica, o RCT valutati come 1++, e direttamente applicabili alla popolazione target; oppure
Un gruppo di evidenze che consista principalmente di studi valutati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati

- B Un gruppo di evidenze che includa studi valutati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+

- C Un gruppo di evidenze che includa studi valutati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 2++

- D Evidenze di livello 3 o 4; oppure
Evidenze ottenute da studi valutati come 2+

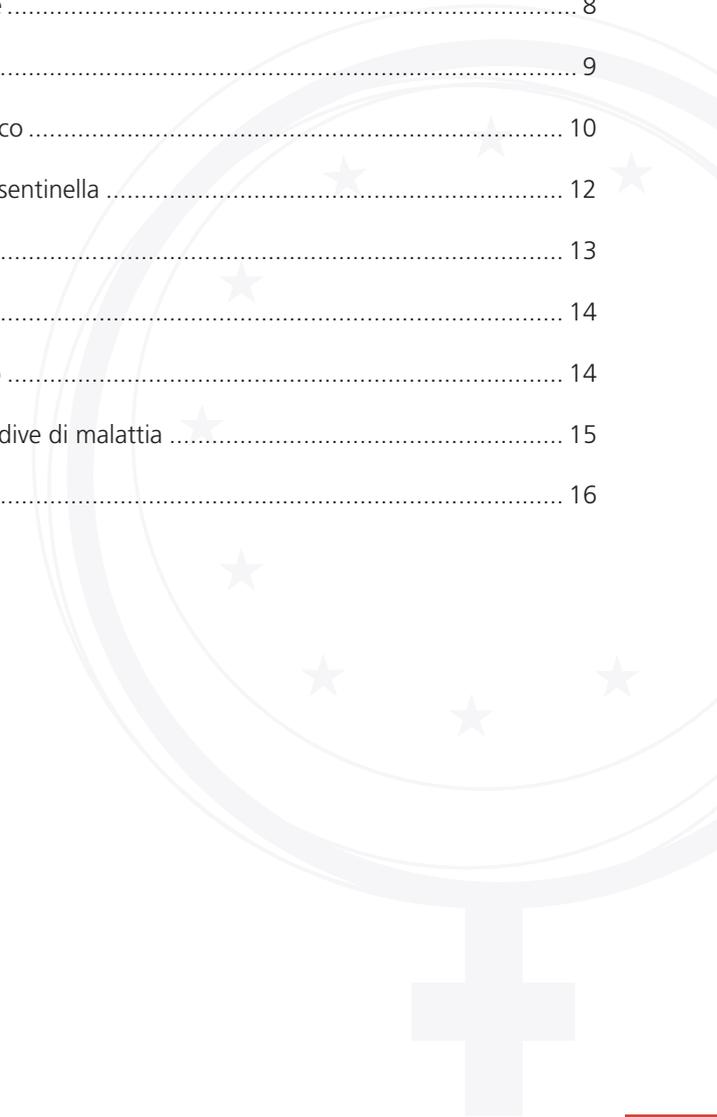
- ✓ Pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di sviluppo delle linee guida

1++ meta-analisi di alta qualità, review sistematiche di trial randomizzati controllati (RCTs), o RCTs con un rischio molto basso di bias; 1+ meta-analisi, review sistematiche, o RCT con un basso rischio di bias; 2++ review sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o di coorte/studi caso controllo di alta qualità o di coorte con un rischio molto basso di fattori confondenti o bias e una elevata probabilità che la relazione sia causale; 2+ studi caso controllo ben condotti o di coorte con un basso rischio di fattori confondenti o bias e una moderata probabilità che la relazione sia causale; 3 studi non analitici, es. case reports, case series; 4 opinioni degli esperti.

¹ <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>

SOMMARIO

- I. Diagnosi..... 8
- II. Sistema di stadiazione 8
- III. Studio preoperatorio 9
- IV. Management chirurgico 10
- V. Biopsia del linfonodo sentinella 12
- VI. Radioterapia..... 13
- VII. Radiochemioterapia..... 14
- VIII. Trattamento sistemico 14
- IX. Trattamento delle recidive di malattia 15
- X. Follow up..... 16



DIAGNOSI

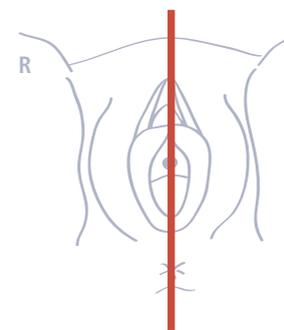
- ✓ In ogni paziente con sospetto di cancro della vulva, la diagnosi dovrebbe essere stabilita attraverso una biopsia incisionale o mediante punch. La biopsia escissionale dovrebbe essere evitata per la diagnosi iniziale, in quanto questo potrebbe ostacolare la pianificazione per ulteriori trattamenti.
- ✓ In pazienti con multiple lesioni vulvari, tutte le lesioni dovrebbero essere biopsiate separatamente (con una chiara tracciabilità della mappatura).
- ✓ Tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma vulvare dovrebbero essere riferite ad un Centro di Oncologia Ginecologica (GOC) e trattate da un team multidisciplinare esperto in oncologia ginecologica.

SISTEMA DI STADIAZIONE

- ✓ Il cancro della vulva dovrebbe essere stadato in accordo con la classificazione FIGO e/o TNM (fig1) - see page 17

STUDIO PREOPERATORIO

- ✓ Il work-up pre-operatorio dovrebbe almeno includere una chiara documentazione dell'esame clinico (dimensioni della lesione, distanza dalla linea mediana/clitoride/ano/vagina/uretra e palpazione dei linfonodi inguinali). Sono consigliati una foto o un disegno.



- ✓ E' sempre raccomandata la valutazione clinica di cervice/vagina/ano.
- C** Prima della biopsia del linfonodo sentinella, per identificare potenziali metastasi linfonodali, sono richiesti un esame clinico e lo studio per immagini delle regioni inguinali, mediante ecografia, TC (tomografia computerizzata), PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) o RM (risonanza magnetica).
- ✓ I linfonodi sospetti (alla palpazione e/o all'imaging) dovrebbero essere studiati mediante ago aspirato (FNA), o agobiopsia in quanto l'identificazione della presenza di metastasi linfonodali impatterebbe sul trattamento.
- ✓ L'ulteriore stadiazione con TC di torace/addome e pelvi è raccomandata ove vi sia un sospetto clinico o una diagnosi certa di malattia metastatica linfonodale e/o di malattia di stadio avanzato.
- ✓ Il report anatomico-patologico sulla biopsia preoperatoria dovrebbe almeno includere la definizione dell'istotipo e la profondità di invasione.

MANAGEMENT CHIRURGICO

Trattamento locale

C	E' raccomandata l'escissione locale radicale di malattia.
✓	E' possibile considerare di aggiungere una resezione più superficiale in caso di neoplasia vulvare intraepiteliale differenziata (d-VIN) in aggiunta alla escissione locale radicale dei tumori invasivi.
✓	Nella malattia multifocale invasiva, l'escissione radicale di ogni lesione come un'entità separata dovrebbe essere presa in considerazione. La vulvectomy potrebbe essere richiesta nei casi in cui la diffusione multifocale insorga su un background di dermatosi vulvare estesa.
✓	L'obiettivo dell'escissione è ottenere margini liberi dal tumore all'esame istologico definitivo. Sono consigliati margini di escissione chirurgica liberi da malattia di almeno 1 cm. È accettabile considerare margini più ristretti laddove il tumore sia prossimo alle strutture della linea mediana (clitoride, uretra, ano), al fine di preservarne la funzione.
✓	Quando la malattia invasiva si estende ai margini dell'escissione chirurgica del tumore primario dopo esame istologico, la ri-escissione è il trattamento di scelta.
✓	Il management ottimale dell'inguine (linfadenectomia inguinale radicale o rimozione isolata di alcuni linfonodi) per linfonodi aumentati di volume e sede di metastasi resta tutt'ora da definire.

Chirurgia inguinale

C	Il trattamento dell'inguine dovrebbe essere effettuato per tumori di stadio > pT1a.
B	Per tumori unifocali < 4 cm senza linfonodi inguinali sospetti all'esame clinico ed all'imaging (qualsiasi metodica) è raccomandata la procedura del linfonodo sentinella.
C	Per tumori ≥ 4 cm e/o in caso di malattia invasiva multifocale, è raccomandata la linfadenectomia inguinofemorale mediante incisioni separate. Nei tumori laterali (distanza > 1 cm dalla linea mediana), è raccomandata la linfadenectomia inguinofemorale omolaterale. La linfadenectomia inguinofemorale controlaterale dovrebbe essere effettuata solo quando i linfonodi ipsilaterali mostrino malattia metastatica.
D	Quando la linfadenectomia è indicata, dovrebbero essere rimossi i linfonodi superficiali e femorali profondi.
C	E' raccomandato il risparmio della vena grande safena.
✓	Le pazienti con stadio di malattia avanzata dovrebbero essere valutate nel contesto di team multidisciplinari per determinare la scelta ottimale e l'ordine delle differenti modalità di trattamento.
✓	Qualora venissero identificati linfonodi pelvici ingranditi (> 2 cm), la loro rimozione dovrebbe essere presa in considerazione.

Chirurgia ricostruttiva

✓	La disponibilità di chirurgia ricostruttiva nell'ambito del team multidisciplinare è richiesta sia negli stadi precoci che in quelli avanzati di malattia.
---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

B	La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nelle pazienti con tumori unifocali < 4 cm, in assenza linfonodi inguinali sospetti.
B	L'utilizzo di un tracciante radioattivo è mandatorio; l'utilizzo del colorante vitale blu è opzionale.
C	La linfooscintigrafia è consigliata per consentire l'identificazione preoperatoria, la localizzazione, e la definizione del numero dei linfonodi 'sentinella'.
C	La valutazione intraoperatoria e/o la frozen section del linfonodo sentinella può essere effettuata nel tentativo di prevenire una seconda procedura chirurgica. La cautela è d'obbligo a causa di un aumentato rischio di perdita di micrometastasi all'esame istologico definitivo dovuto alla perdita di tessuto che si verifica nella preparazione per la valutazione della frozen section.
✓	Quando non si reperisce il linfonodo sentinella (fallimento della metodica), dovrebbe essere effettuata la linfoadenectomia inguinofemorale.
C	Quando il linfonodo sentinella risulta metastatico (qualsiasi dimensione) si deve procedere con la linfoadenectomia inguinofemorale nell'inguine con il linfonodo sentinella metastatico.
✓	Per tumori che coinvolgono la linea mediana: è mandatorio lo studio bilaterale del linfonodo sentinella. Dove si ottenga solo l'identificazione unilaterale del linfonodo sentinella dovrebbe essere eseguita la linfoadenectomia inguinofemorale nell'inguine controlaterale.
C	La valutazione patologica del linfonodo sentinella dovrebbe includere il sezionamento seriato a livelli di almeno 200 µm. Se le sezioni colorate con ematossilina/eosina (H&E) risultano negative, dovrebbe essere utilizzata anche l'immunoistochimica.

RADIOTERAPIA

✓	La radioterapia adiuvante dovrebbe iniziare non appena possibile, preferibilmente entro 6 settimane dal trattamento chirurgico.
✓	La radioterapia adiuvante dovrebbe essere effettuata ogni qualvolta la malattia invasiva si estende ai margini dell'escissione del tumore primario dopo esame istologico definitivo e non è possibile una ulteriore escissione chirurgica.
✓	In caso di margini patologici 'close' (cioè non infiltrati da malattia ma prossimi), la radioterapia vulvare post-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre la frequenza di recidive locali. Non vi è consenso unanime sul limite di distanza dei margini patologici al di sotto del quale dovrebbe essere suggerita la radioterapia adiuvante.
B	La radioterapia post-operatoria delle regioni inguinali è raccomandata per i casi con un numero di linfonodi metastatici > 1 e/o con presenza di diffusione extra capsulare di malattia.
✓	La radioterapia adiuvante eseguita per la presenza di linfonodi inguinali metastatici dovrebbe includere l'area inguinale ipsilaterale e, nel caso in cui i linfonodi pelvici non siano sospetti alle immagini, anche il tratto distale della catena dei linfonodi iliaci con un limite superiore previsto a livello della biforcazione delle arteria iliaca comune.
C	Sulla base delle evidenze ottenute dallo studio di altri tumori a cellule squamose come il cancro della cervice, testa/collo ed il cancro anale, dovrebbe essere presa in considerazione anche l'aggiunta di una chemioterapia concomitante, a scopo radiosensibilizzante.

RADIOCHEMIOTERAPIA

- C La Radiochemioterapia esclusiva (con dose escalation) è il trattamento di scelta nelle pazienti con malattia non resecabile.
- C Nella malattia in stadio avanzato dovrebbe essere presa in considerazione la radiochemioterapia neoadiuvante al fine di evitare una chirurgia altamente demolitiva (es pelvectomia/exenteratio).
- C Il cisplatino settimanale è l'agente chemioterapico radiosensibilizzante generalmente raccomandato.

TRATTAMENTO SISTEMICO

- D I dati sul carcinoma vulvare sono attualmente insufficienti per raccomandare una schedula di trattamento specifico nel setting palliativo.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DI MALATTIA

Trattamento della recidiva vulvare

- ✓ E' sempre raccomandata l'escissione radicale locale.
- ✓ Quando la recidiva vulvare risulta infiltrante (profondità di invasione > 1mm) e la paziente è già stata sottoposta a precedente biopsia del linfonodo sentinella, dovrebbe essere indicata una ri-stadiazione della regione inguinale mediante linfadenectomia inguinofemorale.
- ✓ Le indicazioni per la radioterapia post-operatoria sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle per il trattamento della malattia primaria.

Trattamento della recidiva inguinale

- ✓ La ri-stadiazione della malattia dovrà prevedere lo studio di torace/addome/pelvi mediante TC (o PET-TC).
- ✓ Il trattamento di prima scelta è, quando possibile, l'escissione radicale seguita dalla radioterapia post-operatoria nelle pazienti non precedentemente irradiate.
- ✓ Sulla base delle evidenze disponibili per altri tumori a cellule squamose, come il cancro della cervice e quello anale, dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di una chemioterapia con intento radiosensibilizzante alla sola radioterapia post-operatoria.
- ✓ La radiochemioterapia ad intento esclusivo è da considerare quando il trattamento chirurgico non è eseguibile.

Trattamento delle metastasi a distanza

- ✓ La terapia sistemica (palliativa) potrebbe essere presa in considerazione in singole pazienti per casi specifici.

FOLLOW-UP

✓ La programmazione ottimale del follow-up per il carcinoma della vulva non è chiaramente definita.

✓ Dopo il trattamento chirurgico primario, la programmazione del follow-up suggerita prevede:

- Prima visita di follow-up 6-8 settimane dopo l'intervento
- Per i primi due anni dalla chirurgia, ogni 3-4 mesi
- Il terzo e quarto anno, ogni 6 mesi
- In seguito, possono essere programmate ulteriori visite di follow-up, specialmente in caso di malattia vulvare predisponente.

Il follow-up dopo il trattamento chirurgico dovrebbe includere l'esame clinico della vulva e degli inguini².

✓ Dopo il termine della radio(+/-chemio)terapia esclusiva, è suggerito il seguente programma di follow-up:

- Prima visita 10-12 settimane dopo il completamento del trattamento.
- Per i primi due anni, ogni 3-4 mesi
- Il terzo e quarto anno, ogni 6 mesi
- In seguito, possono essere programmate ulteriori visite di follow-up a più lungo termine, specialmente in caso di malattia vulvare predisponente.

Alla prima visita di follow-up 10-12 settimane dopo il termine del trattamento esclusivo, è raccomandato richiedere un esame strumentale di stadiazione (TC o PET-TC) per documentare la completa remissione di malattia.

² A dispetto della ben conosciuta bassa sensibilità della palpazione per identificare recidive inguinali, i dati attualmente disponibili non supportano l'uso routinario dell'imaging delle regioni inguinali nel follow-up.

Figura 1. Stadiazione FIGO e TNM del carcinoma squamoso infiltrante della vulva

TNM		FIGO	Descrizione
IA	T1a N0 M0	IA	✓ Tumore di diametro < 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale ≤1.0 mm in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
IB	T1b N0 M0	IB	✓ Tumore di diametro > 2 cm o con un'invasione stromale >1.0 mm confinato alla vulva o al perineo in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
II	T2 N0 M0	II	✓ Tumore di qualsiasi dimensione che coinvolge le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
IIIA	T1 or T2 N1 M0	IIIA	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ 1 metastasi linfonodale (≥ 5 mm) o 1-2 metastasi linfonodali (<5mm) in assenza di metastasi a distanza
IIIB	T1 or T2 N2a or N2b M0	IIIB	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ 3 o più metastasi linfonodali (< 5mm) (N2a) oppure 2 o più metastasi linfonodali (≥5mm) (N2b) in assenza di metastasi a distanza
IIIC	T1 or T2 N2c M0	IIIC	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ Almeno 1 linfonodo positivo con invasione extracapsulare in assenza di metastasi a distanza
IVA	T1 o T2 N3 M0	IVA	✓ Tumore esteso alla vulva o al perineo che può estendersi a terzo inferiore di uretra e vagina o ano. ✓ Presenza di linfonodi iinguino-femorali fissi o ulcerati in assenza di metastasi a distanza
	Oppure		
IVA	T3, Qualunque N, M0	IVA	✓ Tumore esteso alle strutture circostanti come vescica, retto, strutture ossee o terzo superiore di uretra e vagina ✓ Include casi con o senza metastasi ai linfonodi inguinali, in assenza di metastasi a distanza
IVB	Qualunque T Qualunque N M1	IVB	✓ Tumore esteso ai linfonodi pelvici o presenza di metastasi a distanza (polmone, fegato – M1) (Qualunque T) ✓ Il tumore può avere qualunque dimensione e può o meno essere esteso alle strutture circostanti. ✓ Il tumore può o meno essere esteso ai linfonodi regionali (qualunque N).



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org

Carcinoma ovarico

LINEE GUIDA





CARCINOMA OVARICO

LINEE GUIDA



Querleu, D., Planchamp, F., Chiva, L., Fotopoulou, C., Barton, D., Cibula, D., ... du Bois, A. (2017). European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(7), 1534–1542. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001041

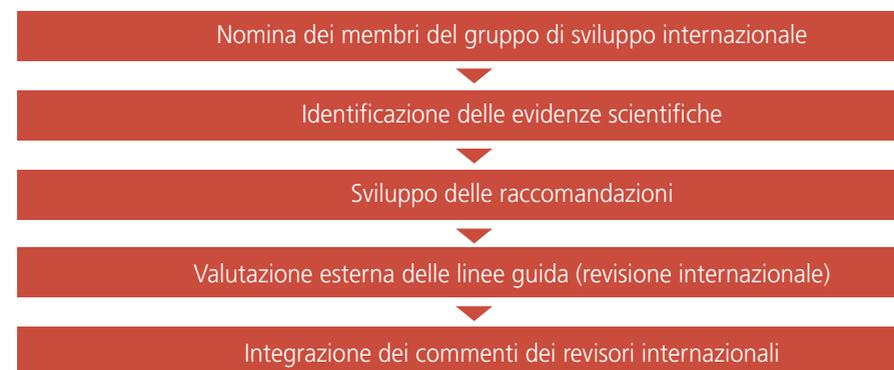
L'ESGO vorrebbe ringraziare il gruppo di sviluppo internazionale per la sua costante disponibilità, per il suo lavoro e per l'aver reso possibile la realizzazione di queste linee guida sul trattamento chirurgico del carcinoma ovarico. L'ESGO è inoltre estremamente grata ai 66 revisori esterni per la loro partecipazione (la lista dei revisori è disponibile sul sito dell'ESGO). L'ESGO vorrebbe inoltre esprimere la più sincera gratitudine all'Institut National du Cancer (Francia) per aver procurato il maggior finanziamento per questo lavoro.

Name	Specialty	Affiliation
Denis Querleu	Surgeon (chair)	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
François Planchamp	Methodologist (co-chair)	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Giovanni Aletti	Gynaecologic	Oncologist European Institute of Oncology, Milan (Italy)
Desmond Barton	Gynaecologic Oncologist	Royal Marsden Hospital, London (United Kingdom)
Silvestro Carinelli	Pathologist	European Institute of Oncology, Milan (Italy)
Luis Chiva	Gynaecologic Oncologist	Clinica Universidad de Navarra, Pamplona (Spain)
David Cibula	Gynaecologic Oncologist	Charles University Hospital, Prague (Czech Republic)
Karen Creutzberg	Radiation Oncologist	Leiden University Medical Centre, Leiden (Netherlands)
Ben Davidson	Pathologist	Norwegian Radium Hospital, Oslo (Norway)
Andreas du Bois	Gynaecologic Oncologist	Kliniken Essen-Mitte, Essen (Germany)
Christina Fotopoulou	Gynaecologic Oncologist	Imperial College London, London (United Kingdom)
Philip Harter	Gynaecologic Oncologist	Kliniken Essen-Mitte, Essen (Germany)
Eric Leblanc	Surgeon	Centre Oscar Lambret, Lille (France)
Lene Lundvall	Gynaecologic Oncologist	Rigshospitalet, Copenhagen (Denmark)
Christian Marth	Gynaecologic Oncologist	Innsbruck Medical University, Innsbruck (Austria)
Philippe Morice	Surgeon	Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
Arash Rafii	Clinical scientist	Weill Cornell Medical College in Qatar, Doha (Qatar)
Isabelle Ray-Coquard	Medical Oncologist	Centre Léon Bérard, Lyon (France)
Andrea Rockall	Radiologist	Imperial College London, London (United Kingdom)
Christiana Sessa	Medical Oncologist	Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona (Switzerland)
Ate van der Zee	Gynaecologic Oncologist	University Medical Centre, Groningen (Netherlands)
Ignace Vergote	Gynaecologic Oncologist	University Hospitals, Leuven (Belgium)

This guideline was translated into Italian by Anna Fagotti (Fondazione Policlinico A. Gemelli, Rome) and Annamaria Ferrero (Academic Division of Obstetrics and Gynaecology Mauriziano Hospital, Torino)

Queste linee guida della società europea di ginecologia oncologica (ESGO) si focalizzano sul ruolo, gli obiettivi e gli standard del trattamento chirurgico del carcinoma epiteliale dell'ovaio, delle tube di Falloppio e sul carcinoma peritoneale. È esclusa la gestione dei carcinomi non epiteliali e dei tumori borderline. Non sono parte di queste linee guida le metodiche di screening e la profilassi del carcinoma ovarico. La diagnosi e la gestione delle masse annessiali vengono trattate solo in relazione ai requisiti minimi per diagnosi preoperatoria. Il trattamento medico di questa patologia non viene incluso in quanto gli standard dello stesso (definita come chemioterapia), verranno definiti nella prossima consensus conference in collaborazione con la società europea di oncologia medica (ESMO).

A five-step development process was followed:



L'obiettivo delle linee guida è quello di migliorare ed uniformare la gestione delle pazienti con carcinoma ovarico. Le linee guida trattano il processo diagnostico preoperatorio, la decisione multidisciplinare specialistica e il trattamento chirurgico delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sopra i 18 anni di età. Forniscono inoltre informazioni sulle modalità colloquio con i familiari e conoscenti.

Le linee guida non comprendono la gestione dei tumori borderline e non comprendono analisi dei costi né strategie economiche. Qualsiasi professionista che sia intenzionato a consultare queste linee guida è invitato comunque ad usare il personale giudizio clinico in relazione alle circostanze nel decidere il piano terapeutico.

Queste linee guida hanno 5 diversi livelli di evidenza (SIGN grading system)¹:

- A Almeno una metanalisi, revisione sistematica della letteratura o studio clinico randomizzato classificato come 1++ e direttamente applicabile alla popolazione esaminata; oppure un gruppo di evidenze consistenti principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione esaminata che dimostrino una complessiva solidità dei risultati
- B Un gruppo di evidenze consistenti in studi valutati 2++ direttamente applicabili alla popolazione esaminata che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+.
- C Un gruppo di evidenze consistenti in studi valutati 2+ direttamente applicabili alla popolazione esaminata che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 2++.
- D Evidenze di livello 3 o 4; oppure evidenze ottenute da studi classificati come 2+.
- ✓ Raccomandato in base all'esperienza clinica del gruppo di elaborazione delle linee guida

*1++ metanalisi, revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati (RCT) di alta qualità, oppure RCTs con un rischio di bias molto basso; 1+ metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche o RCT con un basso rischio di bias; 2++ revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o studi di coorte/studi caso controllo di alta qualità o studi di coorte con rischio molto basso di fattori confondenti o bias e con un'alta probabilità che la relazione sia casuale; 2+ studi caso controllo o di coorte ben condotti con un basso rischio di fattori confondenti o bias e con una moderata probabilità che la relazione sia casuale; 3 studi non analitici, es. case report e case series ; 4 opinioni di esperti.

¹ <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>

TABELLA DEI CONTENUTI:

1. Diagnosi e valutazione preoperatoria	8
2. Discussione sulla gestione della paziente in gruppi multidisciplinari (DMT).....	9
3. Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico I-II stadio.....	10
4. Trattamento chirurgico carcinoma ovarico III-IV stadio	12
5. Minime informazioni necessarie	14

DIAGNOSI E VALUTAZIONE PREOPERATORIA

✓	Esame obiettivo comprendente esame obiettivo dell'addome, esplorazione vaginale, rettale; valutazione delle mammelle, inguine, cavo ascellare e palpazione delle aree sovraclaveari; l'auscultazione del torace dovrebbe essere eseguita.
B	La valutazione ecografica (transaddominale e transvaginale) dovrebbe essere utilizzata routinariamente come primo strumento di indagine in ogni massa annessiale.
B	Diagnostica per immagini dedicata alla pelvi, addome e torace dovrebbe essere effettuata in ogni caso di sospetto carcinoma ovarico o in caso di masse sospette di natura indeterminata individuate all'esame ecografico di routine.
✓	Una misurazione dei livelli dei markers tumorali dovrebbe includere almeno il Ca 125. La misurazione di HE4 è stata proposta. Ulteriori markers quali, AFP, β hcg, LDH, CEA, CA 19-9, inibina B o AMH, estradiolo, testosterone sono ritenuti essere utili in particolari circostanze come la giovane età della paziente, sospetto di neoplasia mucinosa o non epiteliale oppure neoplasia di origine extra-annessiale.

DISCUSSIONE SULLA GESTIONE DELLA PAZIENTE IN GRUPPI MULTIDISCIPLINARI

C	Donne con sospetto clinico di neoplasia maligna annessiale/peritoneale, che si presentino non in stato di emergenza, dovrebbero essere inviate allo specialista in ginecologia oncologica ² .
✓	Dovrebbe essere scoraggiata la chirurgia in centri con scarsi volumi o scarsa qualità chirurgica.
	Il trattamento della paziente dovrebbe essere pianificato mediante discussione all'interno di un gruppo multidisciplinare, quando siano state precedentemente escluse: 1. malattia non resecabile 2. malattia secondaria a altra neoplasia primitiva quando questa sia sospettata in base alla storia familiare della paziente, sintomi, caratteristiche radiologiche, o in base al rapporto Ca125/CEA. Deve essere ottenuto il consenso informato da parte della paziente.
C	
✓	Tutte le pazienti dovrebbero essere postoperativamente rivalutate all'interno di un team multidisciplinare di ginecologia oncologica.

² Un ginecologo oncologo con accreditamento oppure, in paesi dove l'accreditamento non sia disponibile, un chirurgo competente nella gestione di pazienti con neoplasie ginecologiche maligne (che occupi più del 50 % della sua attività), oppure che abbia completato una fellowship ESGO.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA OVARICO I-II STADIO

B	La laparotomia mediana è raccomandata per la gestione chirurgica del carcinoma ovarico allo stadio iniziale. Gli apparenti stadi iniziali possono anche essere operati per via laparoscopica a patto che l'esperienza del ginecologo oncologo consenta l'effettuazione di un'adeguata stadiazione chirurgica. La rottura di un tumore integro al momento della resezione o dell'estrazione dall'addome con conseguente disseminazione di cellule tumorali dovrebbe essere evitata.
B	La rottura intraoperatoria di una massa annessiale integra dovrebbe essere evitata.
B	La disponibilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore può consentire di completare la valutazione e stadiazione chirurgica al momento della prima chirurgia. E' noto che l'esame istologico estemporaneo al congelatore può non essere accurato e che l'esame istologico definitivo rimane il gold standard per la diagnosi.
✓	In mancanza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore o in caso di diagnosi non conclusiva è da preferire l'intervento chirurgico in due tempi.
✓	Isterectomia totale e annessiectomia bilaterale sono considerati lo standard.
C	La chirurgia per la preservazione della fertilità (annessiectomia unilaterale) dovrebbe essere offerta a selezionate pazienti in premenopausa che manifestino il desiderio di conservare la fertilità ³ .
B	La ristadiazione laparoscopica è una tecnica accettabile se eseguita da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme.
✓	E' raccomandata la valutazione visiva dell'intera cavità addominale.

C

E' raccomandato il campionamento del fluido peritoneale o del lavaggio peritoneale per la citologia prima della manipolazione del tumore.

C

Biopsie peritoneali casuali sono raccomandate se non vengono individuati depositi sospetti nella pelvi, nelle docce paracoliche o nel diaframma.

C

E' raccomandata l'esecuzione di almeno l'omentectomia infacolica.

B

E' raccomandata l'esecuzione della linfadenectomia pelvica bilaterale e della linfadenectomia paraaortica fino al livello della vena renale sinistra (ad eccezione degli adenocarcinomi mucinosi di tipo espansivo allo stadio I)

✓

Quando il carcinoma sia una diagnosi incidentale alla chirurgia per una sospetta condizione benigna, la seconda procedura chirurgica è necessaria quando la paziente non sia stata stadiata appropriatamente.

✓

La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non è necessaria se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.

³ La discussione sulla preservazione della fertilità deve essere documentata nella cartella clinica della paziente. La decisione definitiva può essere presa dopo chirurgia di stadiazione basandosi sul grado e sullo stadio finale: la preservazione della fertilità è accettata in caso di stadio 1A o 1C1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado, endometrioidi oppure tumori mucinosi di tipo espansivo; gli altri sottostadi del primo stadio FIGO oppure differenti istotipi sono soggetti a decisione individuale. L'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero può essere considerata in pazienti giovani selezionate, con carcinomi a basso rischio invasivo ad apparente stadio 1B e con biopsia endometriale negativa, tenendo presente che non è da considerarsi come trattamento standard essendoci poche evidenze a supporto di questa gestione.

TRATTAMENTO CHIRURGICO CARCINOMA OVARICO III-IV STADIO

✓	La laparotomia mediana è necessaria per la gestione del carcinoma ovarico III-IV stadio.
A	La resezione completa di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico. L'esecuzione di chirurgia incompleta (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere scoraggiata.
✓	I criteri a sfavore della citoriduzione addominale sono: <ul style="list-style-type: none">• Infiltrazione diffusa e profonda della radice del mesentere dell'intestino tenue• Carcinomatosi diffusa del piccolo intestino tale che la resezione di tali impianti porterebbe alla sindrome dell'intestino corto (meno di 1.5 m di intestino tenue rimanente).• Coinvolgimento diffuso/infiltrazione profonda dello stomaco/duodeno (limitata resezione possibile), della testa o della parte mediale del pancreas (la coda del pancreas può essere resecata)• Coinvolgimento del tronco celiaco, arterie epatiche, arteria gastrica sinistra (i linfonodi celiaci possono essere rimossi).
✓	La malattia metastatica (stadio IVB) può essere resecata ⁴ . Metastasi epatiche centrali o multisegmentali, multiple metastasi polmonari (preferibilmente con diagnosi istologica), metastasi linfonodali non resecabili, e multiple metastasi cerebrali sono considerate non resecabili.
A	La chirurgia primaria è raccomandata in pazienti suscettibili di resezione chirurgica a zero malattia residua e con un accettabile tasso di complicanze.

4 Esempi di malattia extra-addominale potenzialmente resecabile:

- Linfonodi inguinali o ascellari
- Linfonodi retrocrurali o pericardici
- Coinvolgimento focale della pleura parietale
- Metastasi isolate parenchimali polmonari

Esempi di metastasi intra-addominali parenchimali resecabili:

- Metastasi spleniche
- Metastasi epatiche della Glissoniana
- Metastasi epatiche parenchimali profonde, in base alla localizzazione

✓

Il rapporto rischio-beneficio è a favore della chirurgia primaria quando:

- Non c'è evidenza di malattia non resecabile
- La resezione completa a zero malattia residua sembra fattibile con un'accettabile morbilità, tenendo in considerazione lo stato della paziente. Le decisioni sono individualizzate e tengono in considerazione multipli parametri⁵.
- Le pazienti accettano potenziali misure supportive come le trasfusioni di sangue o le stomie.

A

La chirurgia di intervallo dovrebbe essere proposta alle pazienti che possano tollerare la chirurgia con malattia rispondente o stabile alla chemioterapia in cui sia possibile il raggiungimento della resezione chirurgica completa.

✓

Se la paziente non può essere sottoposta a chirurgia d'intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoriduzione chirurgica ritardata può essere offerta dopo altri 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante su basi individuali.

✓

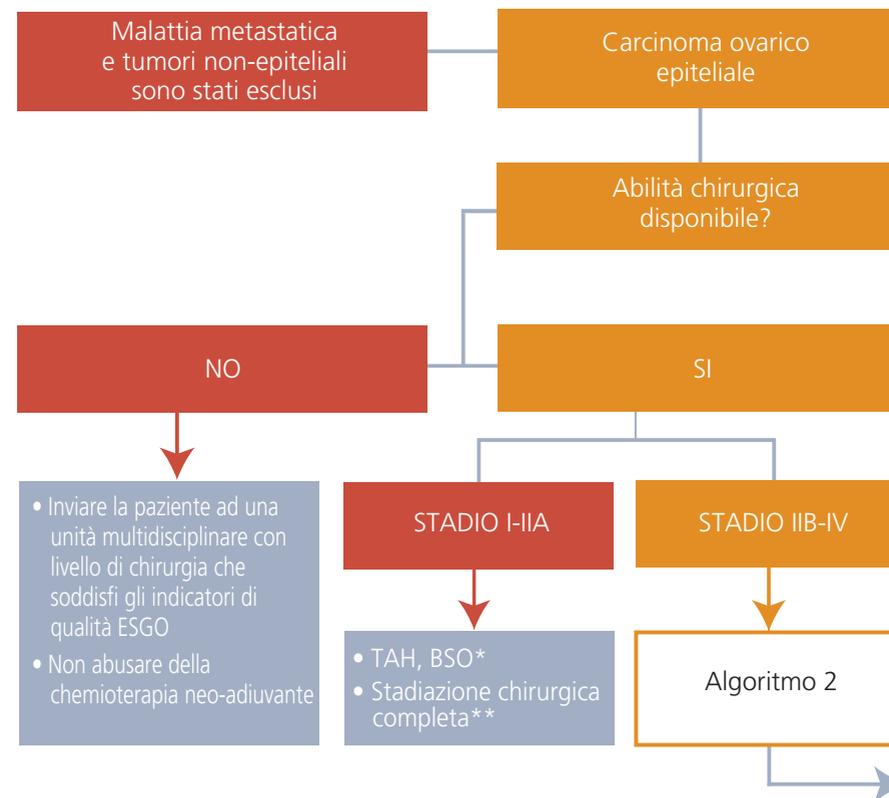
Una paziente con malattia inoperabile che progredisca durante chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere operata se non con l'intento di palliare sintomi non trattabili in maniera conservativa. Quando applicabile in tali circostanze, è raccomandata un'attenta valutazione da parte degli anatomopatologi negli adenocarcinomi (potenzialmente a basso grado) e un'ulteriore valutazione negli adenocarcinomi mucinosi (potenzialmente ad origine intestinale).

5 Istotipo e grado, performance status, stato nutrizionale, albuminemia, comorbilità, valutazione oncogeriatrica se fattibile, caratteristiche radiologiche o reperti dopo laparoscopia / laparotomia esplorativa, localizzazione di malattia, numero di anastomosi intestinali.

MINIME INFORMAZIONI NECESSARIE

- ✓ Tutte le informazioni riguardanti le sedi e le dimensioni della malattia, la modalità di disseminazione peritoneale, le resezioni eseguite e la malattia residua dovrebbero essere disponibili nelle note operatorie.
- ✓ Il protocollo operatorio dovrebbe essere strutturato in maniera sistematica. La modalità di disseminazione peritoneale con le sedi e le dimensioni dei depositi tumorali dovrebbero essere documentate all'inizio delle note operatorie.
- ✓ Tutte le aree della cavità pelvica e peritoneale dovrebbero essere valutate e descritte.
- ✓ Tutte le procedure chirurgiche eseguite dovrebbero essere descritte.
- ✓ Se presente, la dimensione e la localizzazione della malattia residua dovrebbe essere descritta alla fine delle note operatorie. Dovrebbe essere specificata la ragione sottostante al non raggiungimento della resezione completa di malattia.
- ✓ Le informazioni richieste nelle linee guida ESGO dovrebbero come minimo essere documentate.
- ✓ Il referto dell'esame istologico dovrebbe contenere tutte le informazioni necessarie.
- ✓ La morbilità e mortalità chirurgica dovrebbe essere valutata e documentata, casi selezionati dovrebbero essere discussi in incontri dedicati a discussione di tali argomenti.

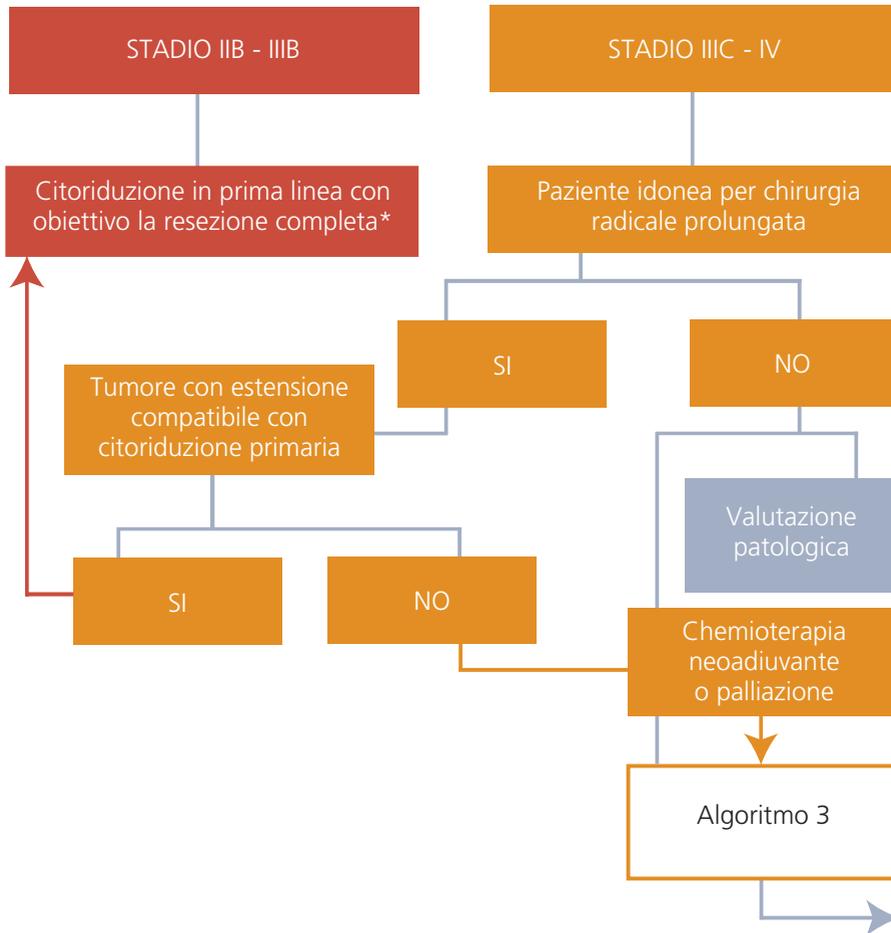
ALGORITMO 1 PER LA CHIRURGIA DEL CARCINOMA OVARICO



* Si consideri preservazione fertilità in pazienti giovani

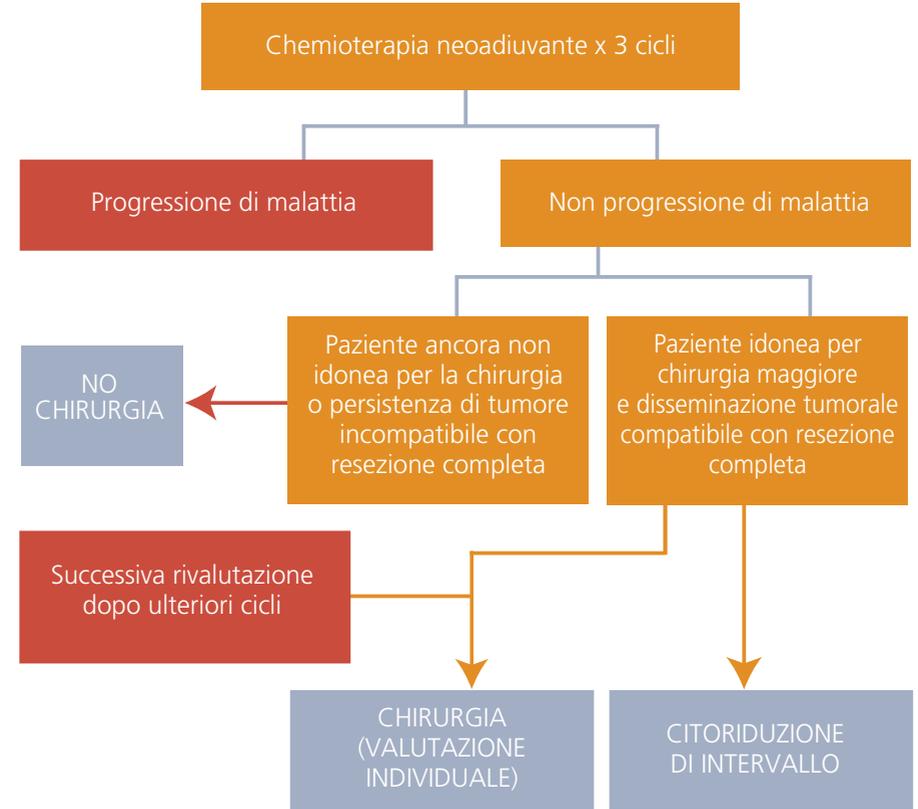
** Con eccezioni per la stadiazione retroperitoneale

ALGORITMO 2 PER LA CHIRURGIA DEL CARCINOMA OVARICO



* Con eccezioni per IIB (ad es. scarse condizioni della paziente o malattia miliare molto estesa sulla superficie dell'intestino per cui NACT potrebbe essere preferibile)

ALGORITMO 3 PER LA CHIRURGIA DEL CARCINOMA OVARICO





ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org