

**Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi:
tumori della mammella, del polmone, del colon-retto,
della prostata e ginecologici**

Luglio 2005

CAPITOLO 8

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA CERVICALE

Coordinatore: **Angiolo Gadducci**
Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Aiosa Carlo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Baglioni Tiziana	Oncologia	ASL 7 Siena
Bardazzi Nara	Ginecologia	ASL 4 Prato
Barsanti Gemma	Oncologia	ASL 2 Lucca
Bernardeschi Paolo	Oncologia	ASL 11 Empoli
Berti Leonardo	Ginecologia	ASL 10 Firenze
Cariti Giuseppe	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Cianci Claudia	Oncologia	AOU Pisa
Ciatto Stefano	Radiologia	CSPO Firenze
Confortini Massimo	Biologia molecolare	CSPO Firenze
Cristini Giorgio	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Di Giacomo Anna Maria	Oncologia	AOU Siena
Fabrini Maria Grazia	Radioterapia	AOU Pisa
Filippeschi Marco	Ginecologia	ASL 11 Empoli
Galardi Alessandra	Radioterapia	AOUC Firenze
Gentili Cesare	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia
Marchionni Mauro	Ginecologia	AOUC Firenze
Massi Gianbattista	Ginecologia	AOUC Firenze
Mazzocchi Bruno	Oncologia	ASL 9 Grosseto
Mazzucchelli Giorgio	Ginecologia	ASL 9 Grosseto
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Petraglia Felice	Ginecologia	AOU Siena
Pirtoli Luigi	Radioterapia	AOU Siena
Rafanelli Paola	MMG	ASL 10 Firenze
Raspolini Maria	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Santopietro Rosa	Anatomia Patologica	AOU Siena
Savino Luciano	Ginecologia	ASL 3 Pistoia
Taddei Gian Luigi	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Vezzani Enola	Radioterapia	ASL 3 Pistoia
Villanucci Alessandro	Oncologia ginecologica	AOUC Firenze

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale

8.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma della cervice uterina è il settimo tumore per incidenza (4% nella popolazione femminile dell'Unione Europea, preceduto dal carcinoma della mammella, del colon-retto, del polmone, del corpo uterino, dello stomaco e dell'ovaio), mentre rappresenta ancora la neoplasia più frequente in alcune aree non industrializzate di Africa, Asia e America Latina. È stato calcolato che uno screening citologico almeno una volta nella vita è stato effettuato almeno nel 40-50% delle donne adulte nei paesi sviluppati ed in meno del 5% di quelle dei paesi in via sviluppo. La mortalità per questa neoplasia in una popolazione mai sottoposta a screening citologico è pari a 30/100.000 donne, mentre si riduce a 4/100.000 donne in una popolazione sottoposta a screening. Pertanto la costante riduzione dell'incidenza e della mortalità per carcinoma cervicale nei paesi a più elevato livello socio-sanitario è dovuta agli indubbi successi conseguiti dalla diagnosi precoce e preclinica.

Il carcinoma a cellule squamose rappresenta oltre il 90% delle neoplasie che insorgono nella cervice uterina, mentre l'adenocarcinoma incide per l'8-10%.

Il carcinoma cervicale generalmente origina dalla zona di trasformazione con un tempo di progressione dalle lesioni intracervicali a quelle invasive generalmente dell'ordine di molti anni. È stato ipotizzato che gli HPV oncogeni agiscano a livello dell'epitelio metaplastico della zona di trasformazione inducendo una lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (low-grade squamous intraepithelial lesion [SIL] o cervical intraepithelial neoplasia [CIN]-1) che può successivamente evolvere in una lesione di alto grado (high-grade SIL o CIN II-III). Un ruolo fondamentale in questo processo è svolto dai virus HPV oncogeni, il cui DNA viene integrato nel genoma cellulare e porta a perdita di funzione di geni onco-soppressori, quali il gene p53 e il gene del retinoblastoma. Si verifica pertanto la selezione di cloni cellulari dotati di capacità invasiva, verosimilmente con l'intervento di altri fattori (infezione da HVS-2, deficit immunitario, fumo di sigaretta). Secondo i dati della 18th International Papilloma Conference 2000, 10 dei più comuni HPV genitali sono da considerarsi oncogeni per l'uomo (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59).

8.2 DIAGNOSI

8.2.1 Screening

Nonostante non esistano studi prospettici controllati, l'efficacia dello screening per il carcinoma cervicale è sufficientemente verificata in base a studi caso controllo e a confronti geografici in presenza e assenza di screening. Esiste unanime consenso sulla opportunità dello screening di popolazione che è infatti raccomandato dai principali consessi scientifici e attuato quale pratica corrente di sanità pubblica in tutto il mondo.

L'unica metodologia di screening verificata efficace è la citologia cervico-vaginale. La metodologia più comunemente raccomandata prevede l'uso di spatola di Ayre e Cytobrush, in quanto questa sembra la metodologia di prelievo più efficace.

La popolazione eleggibile allo screening è rappresentata dalle donne dai 25 ai 65 anni di età, anche se recentemente si è messa in discussione l'opportunità di continuare ad invitare i soggetti con più strisci negativi oltre i 50-60 anni che mostrano un rischio di manifestare un carcinoma invasivo nella vita residua pressoché irrilevante.

La frequenza ideale dello screening è stata definita in base a studi caso controllo di costo/efficacia. La frequenza triennale mostra il rapporto costo beneficio maggiore, consentendo un'efficacia molto elevata (sostanzialmente non inferiore allo screening annuale) e una riduzione grossolana dei costi. I costi non sono solo quelli economici ma comprendono l'elevato numero di lesioni displastiche non evolutive e autorisolvibili (almeno l'80% dei CIN2 non sono evolutivi) che, nell'ipotesi di uno screening annuale o biennale, comporterebbero livelli di sovra-diagnosi e sovratrattamento tanto inaccettabili quanto inutili.

La classificazione più recentemente raccomandata a livello internazionale è il Sistema Bethesda edizione 2001 (TBS2001). Anche se si tratta di una classificazione di recente impiego, che può richiedere una fase di apprendimento e di confronto con quelle precedentemente in uso (ad es. TBS1991) nei diversi centri, si raccomanda che fin d'ora nel referto, oltre a quello secondo la classificazione in uso, il citologo indichi, in linea di massima, a quale categoria TBS2001 corrisponde la diagnosi.

L'avvio al secondo livello di screening (colposcopia) è raccomandato per le alterazioni citologiche che siano associate ad un valore predittivo positivo per la lesione obiettivo (CIN2 o >) almeno del 5%. Per tale motivo la classe citologica che comporta l'avvio al secondo livello è L-SIL e, purché verificato in base al valore predittivo, le categorie ASCUS versus SIL o ASC-H. Per le alterazioni minori, quali ASCUS versus reattive o ASC-US, la raccomandazione più comune è quella di verificare la persistenza o meno con un controllo citologico nel tempo (6 mesi) essendo verificato che nella maggior parte dei casi (> 80%) l'alterazione citologica non persiste. Peraltro la verifica che in una minoranza dei casi con ASC non persistente è tuttavia presente CIN2 ha suggerito diverse forme di triage alla colposcopia dei casi ASC versus reattive o ASC-US, in primis il test HPV che, sia pure meno specifico, sembra essere decisamente più sensibile.

Obiettivo dello screening è l'identificazione e il trattamento del CIN2 o >. Per lesioni < CIN2 non viene comunemente raccomandato il trattamento per il bassissimo rischio (< 5%) di progressione, anche se: a) l'alternativa dei controlli periodici ravvicinati; b) la frequente persistenza di CIN; c) la frequente indicazione al trattamento del CIN di basso grado persistente rendono il trattamento un'alternativa spesso meno stressante per la donna.

Negli ultimi anni sono state poste in essere diverse metodologie applicabili allo screening che necessitano ancora di una valutazione non tanto di efficacia (lo screening classico è già massimamente efficace), quanto di costo/beneficio.

CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA

Il materiale prelevato è stoccato in provetta e processato in modo da ottenere più preparati citologici, "ripuliti" della contaminazione ematica e di detriti, con cellule giustapposte in monostrato:

- a) il sistema richiede un adattamento del lettore in quanto il quadro appare decisamente diverso dalla striscia classica, ed è quindi necessario un breve training per consentire la curva di apprendimento;
- b) la lettura risulta verosimilmente più rapida;
- c) mentre non pare dimostrato che l'accuratezza diagnostica sia aumentata, ma sostanzialmente comparabile al PAP test classico, è certamente ridotto il tasso di inadeguati;
- d) il sistema consente di ottenere preparati in monostrato; è il presupposto ideale per l'applicazione delle metodologie di analisi di immagine mediante computer;
- e) il sistema consente di ottenere un numero elevato di preparati (ad es. per altre colorazioni) e comunque consente la conservazione nel tempo e l'esecuzione differita di altri test (ad es. test HPV), che altrimenti richiederebbero il richiamo della donna per un nuovo prelievo.

Il sistema appare complessivamente più vantaggioso del PAP test convenzionale, mentre il limite maggiore è legato al suo costo (essenzialmente per il costo del liquido di conservazione), ancora molto elevato. Peraltro, il suo uso è generalizzabile ad altri ambiti citologici (mammella, tiroide, escreato, urine, liquidi effusivi): e anche in considerazione che l'aumento di consumi dovrebbe condizionare una riduzione dei costi, il passaggio a questa tecnica è fortemente incoraggiato.

LETTURA AUTOMATICA

Recentemente sono state introdotte metodologie che si basano sull'analisi di immagine mediante computer, con selezione di immagini digitali, refertazione a monitor e classificazione da parte del computer in gradi di sospetto diagnostico. L'analisi dei risultati sperimentali finora disponibili non è molto convincente, i costi dei sistemi sono molto elevati:

- a) la frazione di casi nei quali ci si può limitare all'interpretazione del computer soprassedendo alla lettura ottica convenzionale è piuttosto limitata;
- b) la frazione di casi per i quali il computer richiede la lettura convenzionale è molto elevata;
- c) il grading diagnostico fornito dal computer non è molto affidabile;
- d) il rapporto costo beneficio è difficile da raggiungere, anche con carichi di lavoro più elevati di quelli che la macchina consente di processare sulla base dell'evidenza esistente non sembra che i sistemi di analisi computerizzata della citologia cervicale siano affidabili e il loro impiego corrente nello screening appare ancora prematuro.

TEST HPV

L'infezione HPV è la causa principale del cervicocarcinoma ed è presente nella maggioranza delle displasie evolutive. L'idea di rimpiazzare la citologia, pur essendo in corso studi prospettici, è al momento improponibile in quanto:

- a) i costi del test HPV sono elevati;
- b) il test HPV è meno specifico della citologia;
- c) la maggiore sensibilità per CIN è in gran parte sostenuta da sovradiagnosi con conseguente sovratrattamento;
- d) non è chiara l'entità dell'impatto psicologico negativo conseguente alla comunicazione di una positività HPV (malattia sessualmente trasmessa);
- e) non sono state sperimentate le eventuali modalità di impiego (da solo o con citologia, frequenza, test unico o ripetuto per verificare la persistenza).

In sostanza non è ancora definito se e come il test HPV entrerà nel processo di screening e il suo ruolo al momento resta confinato agli studi sperimentali. Al momento, quindi, non esiste alcuna indicazione alla pratica corrente dello screening impiegando come test di screening il test HPV. Esiste invece evidenza scientifica abbastanza convincente ed è possibile l'impiego del test HPV:

- a) nel triage alla colposcopia dei casi con citologia a basso valore predittivo (tipicamente ASCUS, ASCUS vs reattive, ASC-US): in questo sottogruppo la stragrande maggioranza dei soggetti che presentano un CIN2 > sono HPV positivi;
- b) nel follow-up dei casi di CIN2 > trattata: la maggioranza dei casi di recidiva avviene in soggetti con test HPV positivo persistente. I soggetti HPV negativi/negativizzati con citologia e colposcopia negativa hanno un rischio irrilevante di manifestare una recidiva e possono essere reinseriti nel normale regime di screening.

Recentemente è stata introdotta una nuova metodologia che, anziché il DNA, ricerca l'RNA del virus HPV. Si tratta di una metodica studiata finora su casistiche assai limitate, che necessita di materiale fresco o congelato, e che richiederà ancora un'importante fase di studio. In tal senso è auspicabile che, a livello toscano, eventualmente centralizzato, si costituisca una banca biologica di materiale biologico, bioptico o chirurgico congelato che consenta, in seguito, valutazione comparative.

8.2.2 Diagnosi clinica

Il cervico-carcinoma in fase preinvasiva o invasiva iniziale è asintomatico. La sintomatologia compare quando la neoplasia penetra profondamente nello stroma, ed anche allora è aspecifica, ed è rappresentata dalla perdita ematica extramenstruale, per lo più saltuaria. Il sanguinamento postcoitale, da alcuni considerato patognomonico, è in realtà riscontrato soprattutto nelle forme esofitiche ed è in genere un sintomo assai tardivo. La sintomatologia si fa più consistente nelle fasi avanzate di malattia, allorché compaiono manifestazioni legate ai fenomeni della necrosi tumorale (cerviciti purulente, leuco-xantorrea maleodorante) e alla compressione e o infiltrazione delle strutture adiacenti, quali i plessi nervosi (algie pelviche, ipogastriche, lombosacrali o glutee), gli ureteri (idroureteronefrosi, coliche renali, insufficienza renale), vescica (fistola vescico-vaginale) e retto (fistola retto-vaginale).

Il sospetto diagnostico di un carcinoma cervicale viene pertanto posto in genere sulla base di un referto sospetto o francamente positivo all'esame citologico, più che sulla comparsa dei sintomi.

Il carcinoma invasivo preclinico non è visibile ad occhio nudo; esso può essere sospettato all'esame colposcopico, ma la diagnosi è soltanto istologica. Il carcinoma invasivo clinico è una lesione visibile dall'occhio e palpabile dal dito esploratore nella maggior parte dei casi. La colposcopia è utile in questo caso, oltre che per mirare la biopsia, per valutare l'estensione della neoplasia sulla portio e sulle pareti vaginali.

Pertanto la diagnosi di carcinoma cervicale invasivo deve essere eseguita sulla base di un esame bioptico mirato (neoplasia clinicamente evidente) o di una conizzazione (lesione preclinica). Il curretage endocervicale è indicato nelle forme endofitiche.

Nessun esame radiologico è necessario per la diagnosi del carcinoma della cervice uterina.

8.2.3 Anatomia patologica

Le modalità di stadiazione differiscono sostanzialmente tra lo Stadio Ia e gli altri. Nel primo, la definizione dello stadio si basa esclusivamente sull'esame anatomo-patologico della conizzazione, negli altri stadi la definizione dell'estensione della malattia si basa essenzialmente sull'esame clinico. Un accurato esame ginecologico con esplorazione rettale deve essere eseguito da medici esperti; la visita in anestesia può essere utile quando la neoplasia sembra superare i limiti della cervice uterina. È indicata inoltre l'esecuzione di Rx torace, eco addome, cistoscopia e rettoscopia. Esami opzionali sono rappresentati dalla CT, dalla RM e dall'ecografia trans-rettale. I reperti ottenuti con queste ultime indagini non dovrebbero modificare la stadiazione clinica. La RM è un metodo di imaging più attendibile della CT nella stadiazione del carcinoma cervicale. Lo stroma cervicale normale appare in RM come un anello ipointenso; l'interruzione segmentaria di questo anello è suggestiva di una diffusione della malattia al parametrio.

L'urografia, pur essendo prevista di routine dalla FIGO, può essere riservata ai casi con evidenza ecografia o CT di dilatazione delle vie urinarie. Analogamente, secondo alcuni Autori, la cistoscopia e la rettoscopia andrebbero riservate a pazienti con neoplasie clinicamente voluminose o nelle quali le altre indagini radiologiche (RM, CT) hanno evidenziato un sospetto di interessamento di vescica o retto.

Particolarmente difficoltosa può essere la corretta valutazione clinica della diffusione parametricale di malattia. Vanno classificati in Stadio IIb i casi in cui il parametrio sia indurito, retratto o fisso, ma non nodulare, mentre vanno considerati in Stadio IIIb i casi in cui si riscontrino nodularità parametriche vicine alla parete pelvica ovvero si evidenzia una continuità neoplastica fino alla parete pelvica. La presenza di un'idroureteronefrosi o di un rene escluso conseguente ad interessamento dell'uretere da parte del tumore fa classificare la neoplasia in Stadio IIIb.

Il sospetto di interessamento della mucosa vescicale o rettale alle indagini endoscopiche deve essere confermato con esame istologico su biopsia.

Lo stadio deve essere definito clinicamente prima di qualunque terapia. Quando vi sia un dubbio, è mandatorio classificare la neoplasia allo stadio inferiore.

8.3 TERAPIA

8.3.1 Terapia integrata

La paziente deve essere adeguatamente informata delle alternative terapeutiche esistenti, quando disponibili, di cui le devono essere spiegati i risultati, le complicanze precoci e le sequele tardive. La paziente deve essere opportunamente coinvolta nell'albero decisionale.

8.3.1.1 Stadio Ia

La diagnosi di carcinoma cervicale in Stadio Ia deve essere sempre posta con la conizzazione, che deve essere eseguita con ansa diatermica o laser (la lama fredda dovrebbe essere riservata a casi particolari), e non con la semplice biopsia cervicale eseguita sotto colposcopia. I coni dovrebbero avere i margini inchiostrati ed essere orientati per quadrante. I margini possono essere interessati; se un margine è compromesso (endocervicale, esocervicale, profondo) dovrebbe essere specificato, ed analogamente se un margine non è valutabile bisognerebbe chiarirne la ragione (ad esempio, infatti l'elettrocauterizzazione può precludere la valutazione dello stato dei margini). Dovrebbe essere specificata anche la gravità del precursore morfologico (focale o diffuso) che eventualmente interessi un margine di resezione del cono. Nel referto isto-patologico devono essere specificati anche la profondità di infiltrazione stromale, l'estensione orizzontale della neoplasia e lo stato degli spazi vascolo-linfatici (invasione venosa/linfatica assente, presente, indeterminata).

Nel sottostadio Ia₁ il rischio di metastasi linfonodali, soprattutto se gli spazi vascolo-linfatici sono negativi, è praticamente nullo. Se la paziente è giovane, desiderosa di prole, disponibile ad un accurato follow-up, e i margini e l'apice del cono sono negativi, la conizzazione è una terapia adeguata (**Livello di evidenza V**). Negli altri casi è indicata un'isterectomia totale extrafasciale, associata a linfadenectomia pelvica, anche eseguita per via laparoscopica, solo in presenza di positività degli spazi vascolo-linfatici.

Nel sottostadio Ia₂ il rischio di metastasi linfonodali è intorno al 5-6%. La conizzazione, associata ad una linfadenectomia pelvica eseguita anche per via laparoscopica, può essere utilizzata in casi molto selezionati, che soddisfano i criteri sopra riportati (**Livello di evidenza VI**). Negli altri casi è indicata un'isterectomia radicale classe II di Piver con linfadenectomia pelvica.

Può trovare uno spazio terapeutico anche l'isterectomia radicale per via vaginale secondo Schauta, eventualmente associata a linfadenectomia pelvica secondo Mitra o eseguita per via laparoscopica (**Livello di evidenza VI**).

8.3.1.2 Stadio Ib1-IIa < 4 cm

La terapia dipende dall'età, dal performance status (PS), dalla patologia associata e dall'orientamento di scuola. La paziente deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per meglio stabilire il comportamento più idoneo nel singolo caso.

La chirurgia radicale e la radioterapia esclusiva ottengono risultati sostanzialmente sovrapponibili in termini di sopravvivenza, ma si diversificano per le sequele iatrogene (**Livello di evidenza II**).

Le complicanze postoperatorie precoci sono rappresentate soprattutto dalle emorragie, dagli eventi trombo-embolici, dalle infezioni, dall'ileo e dalle fistole urinarie, mentre quelle tardive comprendono il linfedema agli arti inferiori, le alterazioni della continenza vescicale e la stenosi ureterale. Le complicanze post-radioterapiche precoci includono la cistite e la proctite acuta, mentre quelle tardive sono rappresentate dalla fibrosi pelvica, dalla stenosi vaginale con dispareunia o impossibilità ai rapporti, dalla stenosi ureterale e dalle turbe del transito intestinale fino alla occlusione.

Le complicanze del trattamento del carcinoma cervicale dovrebbero essere classificate secondo il glossario italo-francese.

8.3.1.2.1 Chirurgia

L'isterectomia radicale classe II-III di Piver con linfadenectomia pelvica è utilizzabile soprattutto in pazienti di età < 70 anni, con buon PS, prive di significative patologie associate, ed è comunque consigliabile in presenza di condizioni (malattia infiammatoria pelvica, colite ulcerosa, morbo di Chron e diverticolosi grave) che controindichino la radioterapia. L'isterectomia può essere presa in considerazione anche in casi selezionati di donne > 70 anni in ottime condizioni generali.

L'isterectomia radicale classe II e quella classe III di Piver si sono dimostrate ugualmente efficaci in questo stadio di malattia, ma l'intervento di classe II si associa ad una ridotta incidenza di complicanze tardive, soprattutto di tipo urologico (**Livello di evidenza II**).

È importante verificare l'adeguatezza dei margini di resezione chirurgica, essendo la radicalità dell'intervento un importante fattore prognostico.

L'esame istopatologico del pezzo operatorio deve riportare una serie di fattori prognostici a carico del T (entità di invasione dello stroma cervicale, diametro tumorale, stato degli spazi vascolo-linfatici, diffusione parametriale, diffusione vaginale, margini di resezione chirurgica, diffusione al corpo uterino) o dell'N, la cui valutazione è essenziale per l'eventuale scelta di una terapia adiuvante postoperatoria. Il significato della presenza nei linfonodi regionali di cellule tumorali isolate o in aggregati di dimensioni < 0,2 mm (isolated tumor cells) identificate con tecniche speciali (valutazione delle citocheratine mediante immunoistochimica o analisi molecolare) è ancora incerto. In Letteratura non vi è attualmente consenso su come queste pazienti dovrebbero essere trattate (a differenza del carcinoma della mammella). Attualmente questi casi vengono classificati come N+, con una nota che specifica come le cellule sono state identificate.

8.3.1.2.2 Terapia adiuvante

In presenza di una positività dei linfonodi pelvici è indicata una radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi (50 Gy, con frazionamento convenzionale, somministrati con tecnica a 4 campi conformata 3D) concomitante con la somministrazione di cisplatino 40 mg/m² settimanale (**Livello di evidenza II**). Qualora i linfonodi pelvici siano negativi è indicata una radioterapia esterna sulla pelvi in presenza di interessamento microscopico dei parametri, positività dei margini di resezione chirurgica e diametro tumorale valutato sul pezzo operatorio > 4 cm; questo trattamento adiuvante può anche essere indicato in presenza di positività degli spazi vascolo-linfatici o di infiltrazione dello stroma cervicale superiore al 50% (**Livello di evidenza II**). La radioterapia esterna pelvica può essere seguita dalla brachiterapia in presenza di interessamento vaginale (Stadio IIa clinico o patologico). In casi particolari può essere presa in considerazione la radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi concomitante con la somministrazione di cisplatino 40 mg/m² settimanale anche in pazienti con linfonodi negativi ma con fattori di rischio sul T.

I criteri per la terapia adiuvante dopo isterectomia radicale sono indipendenti dall'istotipo.

8.3.1.2.3 Radioterapia esclusiva

Quando si opta per il trattamento radiante esclusivo, questo deve comprendere la radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi (45 Gy, con frazionamento convenzionale, somministrati con tecnica a 4 campi conformata 3D) associata a brachiterapia endocavitaria (HDR 500 cGy x 4-5 sedute; LDR/PDR 35 Gy in 24-36 ore). La brachiterapia prevede tecniche di remote loading e può essere effettuata con regime LDR, HDR, PDR. Gli applicatori possono essere personalizzati tipo Chassagne o standard. I volumi, la geometria delle sorgenti, il calcolo del piano di trattamento, la prescrizione della dose seguono regole comuni per tutti e tre i regimi. Il documento di riferimento è l'ICRU report 38. È auspicabile che la durata del trattamento sia compresa tra 8 e 10 settimane.

8.3.1.3 Stadio Ib₂, IIa > 4 cm, IIb iniziale (interessamento del terzo mediale del parametrio)

Esistono due alternative terapeutiche rappresentate dalla chemio/radioterapia concomitante esclusiva e dalla chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale. La paziente deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per meglio stabilire il comportamento più idoneo nel singolo caso.

8.3.1.3.1 Chemio/radioterapia concomitante

La chemio/radioterapia concomitante è ritenuta il trattamento standard nei paesi anglosassoni, sulla base di una serie di studi randomizzati statunitensi pubblicati nel 1999 (**Livello di evidenza I**). Una meta-analisi dei 19 trial controllati randomizzati sulla chemio/radioterapia nel carcinoma cervicale condotti tra il 1981 e il 2000 e comprendenti complessivamente 4580 pazienti, ha dimostrato che questa modalità terapeutica dà un beneficio assoluto del 16% in termini di sopravvivenza libera da progressione e del 12% in termini di sopravvivenza globale rispetto alla radioterapia da sola (**Livello di evidenza I**). La chemio/radioterapia riduce significativamente sia le recidive locali (odds ratio [OR] = 0,61, p < 0,0001) sia le recidive a distanza (OR = 0,57, p < 0,0001).

La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia è stata ampiamente utilizzata in Argentina ed in Italia con buoni risultati terapeutici (**Livello di evidenza II**). È in corso uno studio randomizzato del Gruppo di Ginecologia Oncologica dell'EORTC che confronta queste due modalità terapeutiche.

Il trattamento chemio-radiante esclusivo prevede una radioterapia esterna sulla pelvi con alte energie concomitante alla somministrazione di cisplatino 40 mg/m² settimanale seguita da brachiterapia. Le modalità tecniche della radioterapia sono sovrapponibili a quanto riportato nel paragrafo 8.3.1.2.3. La chemioterapia concomitante alla radioterapia può anche prevedere l'associazione di taxolo 30 mg/m² settimanale + cisplatino 40 mg/m² settimanale.

8.3.1.3.2 Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia

La chemioterapia neoadiuvante prevede l'utilizzo di un regime a base di cisplatino per tre cicli. In pazienti con istotipo a cellule squamose è consigliabile l'associazione ifosfamide 5000 mg/m² + MESNA 5000 mg/m² + taxolo 175 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TIP) ovvero l'associazione taxolo 175 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TP) ogni tre settimane. In uno studio randomizzato italiano, il regime TIP si è dimostrato superiore alla combinazione di ifosfamide 5000 mg/m² + MESNA 5000 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (**Livello di evidenza II**). In pazienti con ipersensibilità al taxolo si può usare il cisplatino in associazione con l'ifosfamide o con il 5-fluorouracile.

Se l'istotipo della neoplasia è un adenocarcinoma, è indicata l'associazione epirubicina 80 mg/m² + taxolo 175

mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TEP) ovvero l'associazione epirubicina 80 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime EP) ogni tre settimane.

L'intervento chirurgico, che deve essere programmato entro 3-5 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, deve consistere nell'isterectomia radicale classe III-IV di Piver con linfadenectomia pelvica. La linfadenectomia lombo-aortica deve essere eseguita in casi accuratamente selezionati (positività dei linfonodi lombo-aortici all'imaging preoperatorio o alla palpazione intraoperatoria).

Un eventuale trattamento adiuvante post-operatorio (radioterapia esterna pelvica da sola o radioterapia esterna pelvica concomitante a chemioterapia con cisplatino) viene deciso sulla base dell'esame istopatologico del pezzo operatorio, secondo gli stessi criteri utilizzati per la scelta del trattamento adiuvante dopo chirurgia radicale primaria nello Stadio Ib1-IIa < 4 cm (vedi paragrafo 8.3.1.2.2).

8.3.1.4 Stadio I Ib distale, I Ib bulky, III

È indicata una chemio/radioterapia concomitante con alte energie sulla pelvi eventualmente seguita da brachiterapia con le modalità già indicate nel paragrafo 8.3.1.2.3: la dose somministrata con la tecnica a fasci esterni può essere aumentata se la risposta della neoplasia non consente la realizzazione di una geometria soddisfacente con la brachiterapia.

8.3.1.5 Stadio IVa

Valgono le stesse indicazioni dello Stadio I Ib distale, I Ib bulky e III. In casi accuratamente selezionati può essere presa in considerazione la chirurgia eviscerativa in prima istanza, eventualmente preceduta da chemioterapia neoadiuvante.

8.3.1.6 Stadio IVb

È indicato un trattamento con cisplatino in monochimioterapia o in regime di combinazione, eventualmente seguito da radioterapia o chirurgia palliativa.

8.3.2 Terapia delle complicanze

8.3.2.1 Fistole urinarie

Le fistole urinarie sono principalmente rappresentate da quelle ureterali, che insorgono in circa l'1-2% delle pazienti sottoposte ad isterectomia radicale principalmente a causa della devascularizzazione del tratto iuxta-vescicale dell'uretere. Questa complicanza dà segno di sé in genere con perdita incontrollabile di urine dopo 2-3 settimane dall'intervento. L'accertamento definitivo richiede l'urografia. La terapia consiste nell'incannulamento dell'uretere con stent doppio-J che viene lasciato in situ per 8-10 settimane. Se tale procedura non è applicabile o non risolve il problema, è necessario l'intervento chirurgico con reimpianto in vescica.

Le fistole vescicali, che compaiono nell'0,5% dei casi, vanno trattate chirurgicamente.

8.3.2.2 Idroureteronefrosi

Idroureteronefrosi mono- o bilaterale può riscontrarsi sia alla diagnosi (carcinoma in Stadio IIIb) sia in presenza di malattia recidivante dopo chirurgia e/o radioterapia. Gli stent endoureterali a doppio J, o, qualora questi non fossero applicabili, la nefrotomia percutanea eco-guidata sono le procedure utilizzabili per il trattamento di questa complicanza.

La normalizzazione della funzione renale in una paziente non pretrattata può consentire la fattibilità della strategia terapeutica programmata (chemio/radioterapia concomitante, chemioterapia neoadiuvante).

In presenza di malattia recidivante è difficile che si riescano a posizionare gli stent endoureterali ed è molto più frequente il ricorso alla nefrotomia percutanea. La mancata normalizzazione della funzione renale dopo la derivazione urinaria è spesso dovuta ad un'atrofia post-ostruttiva del rene.

Gli stent ureterali possono inoltre essere utilizzati temporaneamente per il trattamento delle complicanze ostruttive del reservoir colico continente dopo chirurgia eviscerativa.

8.3.3 Trattamento delle recidive

Il trattamento delle recidive dipende dalla sede e dal precedente trattamento, oltre che dall'età e dal PS della paziente.

Il trattamento può essere curativo nel caso di una recidiva vaginale isolata o di una recidiva pelvica centrale.

La brachiterapia endocavitaria e/o interstiziale, associata a radioterapia esterna pelvica, viene utilizzata nella recidiva vaginale isolata in una paziente non precedentemente irradiata.

In pazienti con recidiva pelvica centrale dopo chirurgia radicale esclusiva può essere utilizzata la chemio/radioterapia concomitante, o, in casi particolari, la chirurgia eviscerativa. Quest'ultima rappresenta l'unica possibilità terapeutica in pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia o dopo chemio/radioterapia concomitante esclusiva.

La chirurgia eviscerativa deve essere riservata a pazienti con malattia pelvica centrale in assenza di diffusione extra-pelvica e/o di metastasi linfonodali multiple o non resecabili (**Livello di evidenza V**). La comparsa di linfedema spiccato agli arti inferiori, dolore lombo-sciaticco e stenosi ureterale spesso indicano la presenza di una malattia pelvica non resecabile in maniera radicale. Le pazienti devono essere sottoposte ad un accurato work-up pre-operatorio, comprendente cistoscopia, rettoscopia, urografia, CT e/o RM, ed eventuale biopsia del linfonodo scalenico. La PET può essere utilizzata per meglio valutare adenomegalie lombo-aortiche di dubbio significato. Soprattutto in pazienti con notevoli esiti fibrotici da radioterapia, l'intervento può essere preceduto da un'esplorazione laparoscopica o laparotomia per meglio verificare il possibile raggiungimento di una radicalità chirurgica. La chirurgia eviscerativa deve essere effettuata in centri di riferimento specializzati, che dispongano anche di idonee competenze chirurgiche per la fase ricostruttiva (anastomosi coloretale bassa con suturatici meccaniche, diversioni urinarie continenti con reservoir colico, impiego di lembi miocutanei, ecc.).

Le pazienti candidate alla chirurgia eviscerativa possono ricevere anche un trattamento chemioterapico neoadiuvante o adiuvante.

Le pazienti con recidiva pelvica laterale dopo chirurgia radicale devono essere trattate con chemio/radioterapia concomitante.

Le pazienti con recidiva pelvica laterale dopo chemio-radioterapia concomitante o radioterapia esclusiva hanno una prognosi infausta. In questi casi può essere utilizzata una chemioterapia a scopo palliativo. In casi accuratamente selezionati può essere presa in considerazione una radioterapia intraoperatoria (IORT).

Le pazienti con recidiva a distanza vengono generalmente trattate con chemioterapia. La chirurgia può essere presa in considerazione in casi accuratamente selezionati di recidiva linfonodale isolata o di metastasi polmonare isolata. La radioterapia può essere utilizzata, da sola o in associazione alla chemioterapia, in pazienti con recidiva linfonodale para-aortica o con metastasi ossee.

8.4 FOLLOW-UP

Le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma cervicale in Stadio Ia₁ e Ia₂ devono essere sottoposte a controllo trimestrale nei primi due anni, quadrimestrale nel terzo anno, semestrale nel quarto-quinto anno, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica, PAP test e colposcopia. Una Rx torace ed un'ecografia addomino-pelvica con cadenza annuale sono indicate in pazienti con positività degli spazi vascello-linfatici. Ulteriori indagini devono essere eseguite su indicazione clinica.

Le pazienti sottoposte a chirurgia demolitiva per carcinoma cervicale in Stadio Ia₁ e Ia₂ devono essere sottoposte a controllo quadrimestrale nei primi due anni, semestrale fino al quinto anno, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica, PAP test e colposcopia. Una Rx torace e un'ecografia addomino-pelvica con cadenza annuale sono indicate in pazienti con positività degli spazi vascello-linfatici. Ulteriori indagini devono essere eseguite su indicazione clinica.

Le pazienti con carcinoma cervicale invasivo in Stadio Ib₁-IIa < 4 cm sottoposte a isterectomia radicale o in Stadio Ib₂-IIb prossimale sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale + radioterapia e/o chemio/radioterapia adiuvante devono essere sottoposte a controllo trimestrale nei primi due anni, quadrimestrale nel terzo anno, semestrale nel quarto-quinto anno, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica, Pap-test e colposcopia. L'ecografia deve essere eseguita ogni sei mesi nei primi due anni e poi annualmente, per evidenziare precocemente l'insorgenza di un'idrouretonefrosi (sequela iatrogena, recidiva pelvica con coinvolgimento ureterale). L'Rx torace deve essere eseguita annualmente. La CT o la RM possono essere utilizzate routinariamente con periodicità annuale nei primi tre anni, oppure riservate ai casi sospetti sulla base dell'anamnesi o dell'esame ginecologico. Ulteriori indagini devono essere eseguite su indicazione clinica.

Le pazienti con carcinoma in Stadio Ib₁-IIa < 4 cm sottoposte a radioterapia esclusiva e quelle in Stadio Ib₂-IVa sottoposte a chemioradioterapia concomitante esclusiva in risposta completa al termine del trattamento devono essere sottoposte a controllo trimestrale nei primi due anni, quadrimestrale nel terzo anno, semestrale nel quarto-quinto anno, e annuale successivamente, comprendente accurata anamnesi, esame obiettivo generale, visita ginecologica, PAP test e colposcopia. L'ecografia deve essere eseguita ogni sei mesi nei primi due anni e poi annualmente, per evidenziare precocemente l'insorgenza di un'idrouretonefrosi. La RM e/o la CT devono essere eseguite a distanza di 2-3 mesi dalla fine del trattamento e quindi annualmente o con una frequenza maggiore a

seconda dello stadio di malattia e del rischio di recidiva. L’Rx torace deve essere eseguita annualmente. Ulteriori indagini devono essere eseguite su indicazione clinica.

Il dosaggio periodico dei marcatori tumorali (SCC per il carcinoma a cellule squamose, CA125 e CEA per l’adenocarcinoma) è opzionale.

8.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: *ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 79-91.
2. Advisory Committee on Cancer Prevention: *Recommendation on cancer screening in the European Union. EJC* 2000; 36: 1473-8.
3. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al: *Carcinoma of the cervix uteri. J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 5-44.
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al: *Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol* 2002; 20: 179-88.
5. Bulgaresi P, Cariaggi MP, Carozzi FM, et al: *Conventional Pap smear and liquid-based cervical cytology smear: comparison from the same patient. Tumori* 2002; 88: 288-90.
6. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, DiSaia PJ, Hatch KD, Homesley HD: *Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 62-5.
7. De Palo G: *Neoplasie del tratto genitale inferiore femminile. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P (eds): Medicina oncologica, settima edizione. Milano, Casa Editrice Masson, 2003; 1083-143.*
8. Green JA, Kirwan JM, Tierney Jf, et al: *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet* 2001; 358: 781-6.
9. Kurman RJ (ed): *Blaustein’s pathology of the female genital tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.*
10. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al: *Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet* 1997; 350: 535-40.
11. Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al: *Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. Gynecol Oncol* 2001; 80: 3-12.
12. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al: *Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 203-12.
13. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
14. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA: *Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1275-88.
15. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, et al, Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, Société Française d’Oncologie Gynécologique, Fédération Hospitalière de France, Federation de Cancerologie des CHR & U: *Standards, options and recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic). Bull Cancer* 2003; 90: 333-46.
16. Rose PG: *Chemoradiotherapy for cervical cancer. Eur J Cancer* 2002; 38: 270-8.
17. Società Italiana Oncologia Ginecologica: *Manuale di ginecologia oncologica. Torino, UTET, 1998.*
18. Thomas GM: *Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21: 77-83.
19. Zanetta G, Fei F, Mangioni C: *Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl 1): 23-7.
20. Zola P, Magistris A, Landoni F, et al: *The role of the French-Italian glossary of complications in the outcome evaluation of cervical cancer treatment: an Italian multicentric study. Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 317-21.

PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO

1. Società Italiana di Ginecologia Oncologica: *Manuale di ginecologia oncologica. 1998.*
2. *Annual report 24. FIGO. 2001.*
3. Société Française d’Oncologie Gynécologique, Federation Hospitalière de France, Federation de Cancerologie des CHR & U: *Standards, options and recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic). 2002.*
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: *ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002.*
5. *Linee Guida AIRO 2004.*

8.6 APPENDICE

8.6.1 Classificazione istologica

La classificazione istologica del carcinoma cervicale e dei suoi precursori deve seguire la classificazione WHO.

TUMORI EPITELIALI E LESIONI CORRELATE

Lesioni squamose

- Lesioni intraepiteliali squamose (displasia-carcinoma in situ; cervical intraepithelial neoplasia (CIN):
 - Displasia lieve (CIN1)
 - Displasia moderata (CIN2)
 - Displasia grave (CIN3)
 - Carcinoma in situ (CIN3)
- Carcinoma squamoso
 - Cheratinizzante
 - Non cheratinizzante
 - Verrucoso
 - Condilomatoso
 - Papillare
 - Linfoepitelioma-like

Lesioni ghiandolari

- Lesione intraepiteliale ghiandolare
 - Adenocarcinoma in situ

Adenocarcinoma

- Mucinoso (endocervicale, intestinale)
- Endometroide
- Cellule chiare
- Sieroso
- Mesonefrico

Altri tumori epiteliali

- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma a cellule glassate
- Carcinoma adenoide cistico
- Carcinoma basale adenoide
- Tumore carcinoide
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma indifferenziato

GRADO ISTOLOGICO

Per il grading del carcinoma invasivo sono stati suggeriti 3 gradi:

- Gx il grado di differenziazione non può essere accertato
- G1 ben differenziato
- G2 moderatamente differenziato
- G3 scarsamente differenziato

A differenza del carcinoma cervicale squamoso, molti Autori graduano l'adenocarcinoma cervicale sulla base della sua architettura (ghiandolare e papillare versus le aree solide) e sulla base dei quadri nucleari:

- G1 piccola componente solida e lieve atipia nucleare
- G2 intermedio tra 1 e 3
- G3 aspetto solido e grave atipia nucleare.

Tumori con nessuna differenziazione o differenziazione minima (carcinoma indifferenziato secondo WHO) sono classificati come Grado 4.

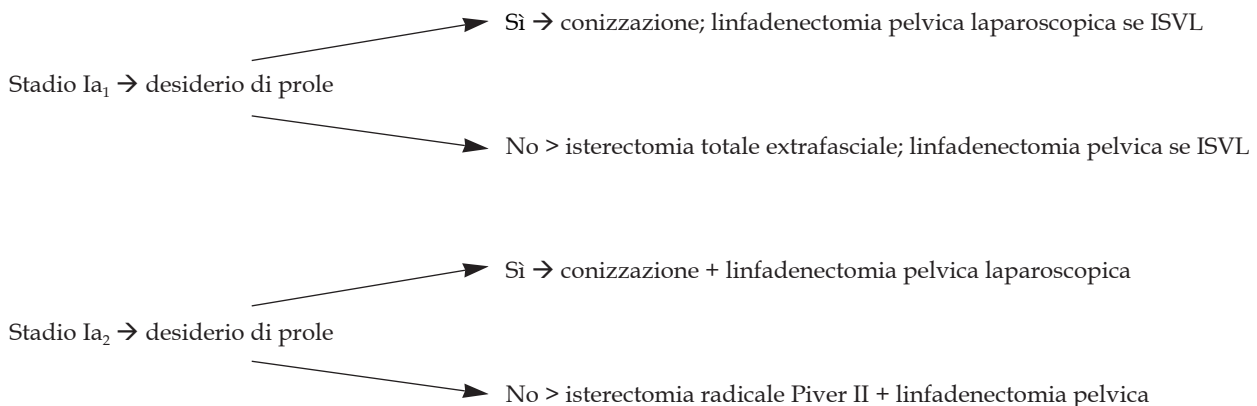
8.6.2 Classificazione in stadi

La stadiazione della neoplasia deve seguire la nomenclatura della FIGO (Montreal 1994)

Stadio 0	Carcinoma in situ
Stadio I	Il carcinoma è confinato alla cervice uterina (non si dovrebbe tenere conto dell'estensione al corpo uterino)
Ia	Carcinoma invasivo, diagnosi solo microscopica. Tutte le lesioni macroscopicamente evidenti - anche se con invasione superficiale - rientrano nello stadio Ib
Ia ₁	Invasione stromale in profondità minore di 3,0 mm ed estensione orizzontale massima di 7,0 mm
Ia ₂	Invasione stromale fra 3,0 mm e 5,00 mm ed estensione orizzontale massima di 7,00 mm
Ib	Lesione clinicamente visibile limitata alla cervice o lesione microscopicamente di dimensione maggiore dello stadio Ia ₂
Ib ₁	Lesione clinicamente visibile di dimensione massima di 4,0 cm
Ib ₂	Lesione clinicamente visibile di dimensione massima oltre i 4 cm
Stadio II	Tumore che si estende oltre l'utero, ma non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
IIa	Nessun interessamento parametrico
IIb	Interessamento parametrico
Stadio III	Tumore che si estende alla parete pelvica e/o invade il terzo inferiore della vagina e/o determina idronefrosi o esclusione funzionale del rene
IIIa	Invasione del terzo inferiore della vagina, non estensione alla parete pelvica
IIIb	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o esclusione funzionale del rene
Stadio IV	Il carcinoma si è esteso oltre la pelvi o ha interessato la mucosa della vescica o del retto. Un edema bolloso non permette di attribuire il tumore allo Stadio IV
IVa	Diffusione agli organi adiacenti
IVb	Diffusione agli organi a distanza

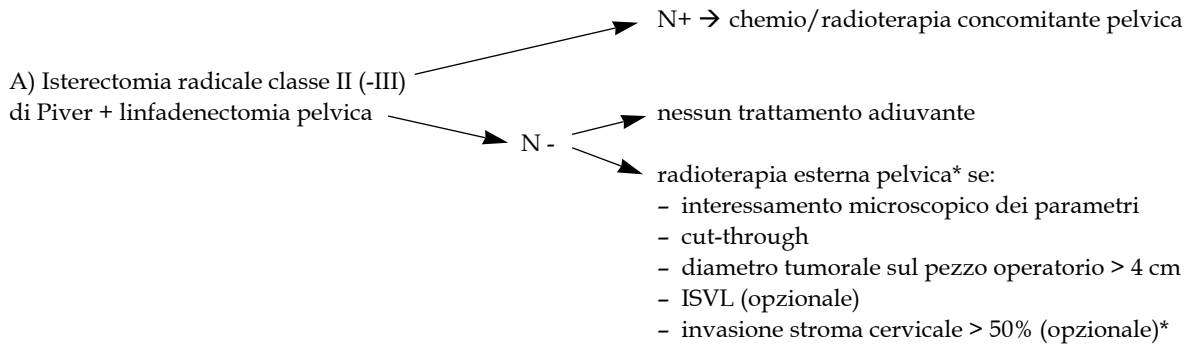
8.6.3 Algoritmi terapeutici

Carcinoma microinvasivo: opzioni terapeutiche



ISVL = infiltrazione spazi vascolo-linfatici.

Carcinoma cervicale in Stadio Ib₁-IIa < 4 cm. Opzioni terapeutiche



B) Radioterapia esterna pelvica + brachiterapia

* chemio-radioterapia concomitante in casi selezionati.

ISVL = infiltrazione spazi vascolo-linfatici.

Carcinoma cervicale in Stadio Ib₂, IIa > 4 cm, IIb iniziale. Opzioni terapeutiche

A) Chemio/radioterapia concomitante pelvica a base di cisplatino seguita da brachiterapia

B) Chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino* seguita da isterectomia radicale classe III-IV di Piver + linfadenectomia pelvica (+ linfadenectomia lombo-aortica in casi selezionati)

* carcinoma a cellule squamose: cisplatino + taxolo ± ifosfamide oppure cisplatino + ifosfamide o 5-fluorouracile; adenocarcinoma: cisplatino + epirubicina ± taxolo

Carcinoma cervicale in Stadio IIb "distale", III, IVa. Opzioni terapeutiche

A) Chemio/radioterapia concomitante pelvica a base di cisplatino seguita da brachiterapia (se il tumore è responsivo alla radioterapia esterna)

B) Eviscerazione pelvica in pazienti accuratamente selezionate con malattia in Stadio IVa

Carcinoma cervicale: Stadio IVb. Opzioni terapeutiche

Cisplatino in monochemioterapia o in regime di combinazione seguito da radioterapia o chirurgia palliativa individualizzata.

8.6.4 Algoritmo diagnostico

Stadio	Raccomandazioni	Grado delle raccomandazioni
Preclinico (Ia)	Visita	A
	Colposcopia, biopsia	A
	Conizzazione	A
Clinico iniziale (Ib ₁ -IIa < 4 cm)	Visita	A
	Colposcopia, biopsia	A
	Rx torace	A
	Eco addome	B
	TC/RMN	B
	Urografia	B
	Cistoscopia	B
	Rettoscopia	B
	Visita in narcosi	B
	Clisma opaco	C
	Marker (SCC, CA 125, CEA)	C
	PET	D
Clinico avanzato (Ib ₂ -IIa > 4 cm)	Visita	A
	Colposcopia, biopsia	A
	Rx torace	A
	TC/RMN	A
	Eco addome	C
	Cistoscopia	A
	Rettoscopia	A
	Visita in narcosi	B
	Urografia	B
	Clisma opaco	C
	Marker (SCC, CA 125, CEA)	C
	PET	D

TC = tomografia computerizzata; RMN = risonanza magnetica nucleare; PET = tomografia ad emissione di positroni.

8.6.5 Livelli di evidenza nell'algoritmo terapeutico

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Ia ₁	Conizzazione	V	B
	Isterectomia Piver I	V	B
Ia ₂	Conizzazione + linfadenectomia	VI	C
	Isterectomia Piver II	V	B
Ib ₁ -IIa < 4 cm	Isterectomia Piver II-III ± RTE o CT/RTE (fattori di rischio)	II	A
	RTE pelvica + BCT	II	A
Ib ₂ -IIb distale	CT/RTE concomitante + BCT	I	A
	NACT/Isterectomia Piver III-IV	II	A
IIIa-IIIb	CT/RTE concomitante + BCT	I	A
IVa	CT/RTE concomitante + BCT	I	A
	NACT + evisceratio	VI	D
IVb	CT/RTE o chirurgia individualizzata	VI	B

RTE = radioterapia esterna con alte energie; CT = chemioterapia; BCT = brachiterapia; NACT = chemioterapia neoadiuvante.

8.6.6 Algoritmo follow-up

Stadio	Raccomandazioni		Grado delle raccomandazioni
Preclinico (Ia)	Chirurgia conservativa	Visita, colposcopia, pap-test <ul style="list-style-type: none"> • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni 	A
		Rx torace, eco addome se LVSI+ <ul style="list-style-type: none"> • ogni anno 	B
	Chirurgia demolitiva	Visita, colposcopia, pap-test <ul style="list-style-type: none"> • ogni 4 mesi x 1-2 anni • ogni 6 mesi x 3-4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni 	A
		Rx torace, eco addome se LVSI+ <ul style="list-style-type: none"> • ogni anno 	
Clinico iniziale (Ib ₁ -IIa < 4 cm)	Isterectomia radicale	Visita, colposcopia, pap-test <ul style="list-style-type: none"> • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni 	A
		Rx torace <ul style="list-style-type: none"> • ogni anno 	B
		Eco addome <ul style="list-style-type: none"> • ogni 6 mesi x 1-2 anni • poi annuale 	B
		TC/RMN <ul style="list-style-type: none"> • ogni anno x 1-3 anni 	C
		SCC, CA 125 <ul style="list-style-type: none"> • ogni 6 mesi 	C
	Radioterapia esclusiva	Visita, colposcopia, pap-test <ul style="list-style-type: none"> • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni 	A
		Rx torace <ul style="list-style-type: none"> • ogni anno 	B
		Eco addome <ul style="list-style-type: none"> • ogni 6 mesi x 1-2 anni • poi annuale 	B
		TC/RMN <ul style="list-style-type: none"> • dopo 2-3 mesi dalla fine del trattamento e dopo ogni anno • ogni anno x 1-3 anni 	A
		SCC, CA 125 <ul style="list-style-type: none"> • ogni 6 mesi 	C

8.6.6 Algoritmo follow-up (continua)

Stadio	Raccomandazioni		Grado delle raccomandazioni
Ib ₂ -IIb distale	NACT + Piver III-IV	Visita, colposcopia, pap-test • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	A
		Rx torace • ogni anno	B
		Eco addome • ogni 6 mesi x 1-2 anni • poi annuale	B
		TC/RMN • ogni anno x 1-3 anni	C
		SCC, CA 125 • ogni 6 mesi	C
Ib ₂ -IV	CT/RTE concomitante	Visita, colposcopia, pap-test • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi oltre 5 anni	A
		Rx torace • ogni anno	B
		Eco addome • ogni 6 mesi x 1-2 anni • poi annuale	B
		TC/RMN • ogni anno x 1-3 anni	C
		SCC, CA 125 • ogni 6 mesi	C

LSVI = invasione spazi vascolo linfatici; TC = tomografia computerizzata; RMN = risonanza magnetica nucleare; NACT = chemioterapia neoadiuvante; CT = chemioterapia; RTE = radioterapia esterna con alte energie.

8.6.7 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).