

CARCINOMA DELLA PORTIO: MODELLO DI APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE IN ONCOLOGIA GINECOLOGICA NEL SALENTO.

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE SALENTINO SUI TRATTAMENTI DELLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE GINECOLOGICHE

U.O. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce
U.O. Oncologia Clinica, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce
U.O. Radioterapia, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce
U.O. Anatomia Patologica, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce
U.O. Diagnostica per Immagini, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Introduzione

Nell'ambito del progetto di ottimizzare l'offerta di assistenza oncologica ginecologica nel Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" si è lavorato negli ultimi anni alla progettazione e realizzazione di una rete oncologica aziendale, che si faccia carico del gran numero di patologie oncologiche salentine e che possa fronteggiare l'alto tasso di mobilità extraregionale, spesso non giustificata e di qualità tale da giustificarne la spesa.

La costituzione di un gruppo clinico-chirurgico multidisciplinare, costituito da ginecologi oncologi, oncologi clinici, anatomo patologi e radioterapisti, riuniti settimanalmente per discutere i casi clinici ricoverati ed i trattamenti attuabili nell'ambito di percorsi terapeutici omogenei, cercando di stabilire, per le principali patologie oncologiche, i percorsi di accesso, di diagnosi, di trattamento ha rappresentato il primo passo di una metodologia di organizzazione del lavoro assistenziale che è auspicabile in ogni settore della medicina moderna.

In campo oncologico, tale organizzazione è l'unico ed imprescindibile modello perseguibile, se si cerca di orientare lo sforzo verso un risultato che sia il più appropriato possibile per il paziente e non limitato da visioni ristrette, probabilmente valide, ma monodisciplinari.

Si è così evidenziata la necessità di riprendere e sintetizzare vari contributi che in azienda si erano andati progressivamente sviluppando relativamente all'assistenza ed al trattamento della donna affetta da neoplasie della sfera genitale, come il cancro della portio, dell'endometrio, dell'ovaio e della vulva per citare quelli epidemiologicamente più frequenti; si è dunque iniziato a configurare un unico percorso, mettendo a punto gli interventi terapeutici in un'ottica di condivisione dei saperi scientifici e valorizzando ogni singolo reparto coinvolto, per il raggiungimento degli obiettivi complessivi del percorso oncologico ginecologico, con monitoraggio periodico dei risultati.

L'obiettivo che stiamo perseguendo in questi ultimi anni è quello di costruire un percorso unico aziendale per l'assistenza e il trattamento della donna con tumori ginecologici che preveda l'offerta di tutte le componenti professionali e le garanzie di appropriatezza, sicurezza, tempestività ed efficacia debitamente valutate nel confronto fra le varie culture ed esperienze.

Ciò nasce dalla continua ricerca dell'ottimizzazione degli aspetti organizzativi e tecnico professionali, per una migliore qualificazione dell'offerta e per rispondere ai requisiti, nazionali ed esteri, di accreditamento istituzionale e professionale per la cura dei tumori della sfera genitale femminile.

La convinzione culturale che ha ispirato la volontà, condivisa, di creare un gruppo multidisciplinare orientato a perseguire un percorso di forte sinergia professionale, nasce dunque dalla comune consapevolezza che la battaglia alle malattie oncologiche costituisce una sfida che deve totalmente impegnare tutte le risorse culturali, professionali ed organizzative che è possibile oggi mettere in campo.

Difatti, la moderna epidemiologia oncologica, basata su dati e casistica, lo impone.

Nel 2006 solo in Italia sono stati diagnosticati circa 120.000 nuovi casi di tumore maligno invasivo in donne di età 0-84 anni; nel 2002 sono decedute per cancro quasi 70.000 donne (tumore della mammella 16%, del colon-retto 14%, del polmone 9%, dello stomaco 7%, del pancreas 6%).

Una donna su 11 ha la probabilità di ammalarsi per un tumore al seno, una ogni 25 di un tumore cutaneo diverso dal melanoma, una ogni 32 un tumore del colon-retto, una ogni 68 di un tumore dell'utero e una ogni 71 di un tumore del polmone.

Il rischio di morire per tumore, tra gli 0 e i 74 anni, è pari ad un decesso ogni 11 donne (1 decesso per cancro della mammella ogni 51 donne).

E' dunque necessario cercare di lavorare secondo vari livelli di intervento, tutti egualmente fondamentali: partire dalla prevenzione primaria, ambientale, alimentare e comportamentale dove sia le Agenzie educative primarie, la scuola e la famiglia, sia i colleghi della MMG possono svolgere un ruolo essenziale; parimenti, risulta anche fondamentale il ruolo dei colleghi che operano nei consultori al fine d'indirizzare gli assistiti verso programmi di diagnosi precoce, nell'ambito di un corretto trattamento oncologico, sin dall'inizio del percorso.

Ed è proprio in ambito oncologico femminile che la prevenzione e la cura del carcinoma del collo dell'utero o cervicocarcinoma necessita di tali prerogative.

Difatti, la prevenzione del cervicocarcinoma mediante il Pap Test, della neoplasia della mammella mediante screening mammografico e del tumore del colon rettile con la ricerca del sangue occulto, rientrano tutte fra le prestazioni considerate Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

La cadenza indicata dal Ministero per la Salute prevede che le donne comprese fra 25-64 anni dovrebbero effettuare lo screening cervicale ogni tre anni; le donne fra i 50 e i 69 anni lo screening mammografico ogni 2 anni; le donne (e gli uomini) fra i 50 e i 70-74 anni lo screening coloretale mediante ricerca del sangue occulto fecale.

I dati relativi alle campagne di screening sono in crescita ma evidenziano un drammatico ritardo a danno delle popolazioni meridionali.

La percentuale delle donne che ha eseguito almeno una mammografia preventiva nella vita è del 71%; tra le donne tra 50 e 69 anni, il 75% riceve l'offerta attiva dello screening mammografico (dati 2005): al Nord e Centro, la diffusione rasenta il 100%; nel Sud e nelle Isole la diffusione è del 40% (era solo il 10% nel 2003).

Questo differenziale esiste anche nei livelli di partecipazione: infatti nel nord e nel centro Italia abbiamo livelli di partecipazione pari al 66% nel Nord, al Centro del 60%, valore che scende al 39% al Sud.

Per lo screening del cancro dell'utero (Pap-test), due terzi del territorio nazionale sono coperti da programmi organizzati: si passa dal 70% del Nord al 90% del Centro al 50% del Sud.

La partecipazione ai programmi organizzati è pari 40%, anche se le donne che riferiscono di aver fatto almeno un Pap test nella loro vita è pari al 71% (più dell'80% al Nord e meno del 50% in alcune grandi Regioni meridionali).

Secondo alcuni dati ministeriali del 2006 e alcune fonti sanitarie regionali, in Puglia il 62,6% delle donne intervistate di 25-64 anni riferiva di aver effettuato il Pap Test in assenza di segni e sintomi; la percentuale più alta si registrava nella fascia 35-49 anni e nelle donne coniugate.

Purtroppo l'età media del primo pap test effettuato a scopo preventivo è addirittura di 34 anni, ben oltre quindi la soglia di età indicata dal Ministero della Sanità e dalle linee guida preventive internazionali.

Tra le ASL pugliesi partecipanti all'indagine suddetta, solo il 78% delle donne di 25- 64 anni riferiva di aver eseguito il pap test a scopo preventivo; sempre in Puglia, il 54,7% delle donne di 25-64 anni riferiva di aver eseguito l'ultimo Pap Test negli ultimi tre anni; il 29,3% l'aveva eseguito nel corso dell'ultimo anno, mentre addirittura il 38,2% non l'aveva mai eseguito a scopo preventivo.

Secondo l'analisi dei dati, il 70% delle donne aveva eseguito un Pap Test entro i tre anni precedenti e il 22% non l'aveva mai eseguito.

Nel 2006 il 5,1% delle donne pugliesi dichiarava di aver ricevuto una lettera di invito dall'ASL di appartenenza, mentre il 52,2% di queste dichiarava di aver ricevuto un consiglio del proprio medico curante di eseguire con regolarità il Pap Test.

E difatti, l'ultimo Pap Test era stato effettuato per lettera invito dell'Azienda Sanitaria nello 0,7% dei casi, su propria iniziativa nel 54,5% dei casi e su consiglio medico nel 41,3%; inoltre il 70% delle donne dichiarava di aver ricevuto il consiglio di eseguire con regolarità il Pap Test e il 56% di aver ricevuto una lettera di invito dalla propria ASL.

L'ultimo pap test era stato effettuato su iniziativa della donna nel 44% dei casi, su consiglio medico nel 31% e per lettera invito nel 25%.

Da quanto enunciato, ancora troppe, particolarmente nella nostra realtà pugliese e in generale meridionale, le donne che sfuggono allo screening o vi accedono in modo saltuario senza la necessaria continuità: sono purtroppo tante, troppe le donne che si ammalano e che giungono all'osservazione in stadi avanzati della malattia neoplastica, quando non è più possibile praticare un trattamento chirurgico-terapeutico adeguato.

Ne deriva, perciò, l'urgenza di offrire centri che diano un **LEA** nei vari stadi della malattia, compresi quelli avanzati, costituendo un ulteriore livello di intervento che opera in continuità e contiguità con i livelli precedenti, ma anche, con quelli successivi quando, le pazienti, che non sono più suscettibili di terapie specifiche, abbisognano ancor più di assistenza e cura.

In quest'ottica di continuo dialogo interno e di ricerca di nuove partnership con tutte le risorse professionali del territorio salentino si muove, dunque, il neo Gruppo Multidisciplinare di Oncologia Ginecologica dell'Ospedale "Vito Fazzi" che, sempre nella logica di una comunicazione attiva con la comunità medica salentina, propone un'analisi dei suoi protocolli per il cervico carcinoma e i dati del lavoro compiuto sino ad oggi, partendo dal tumore più discusso e prevenibile al giorno d'oggi, anche grazie alla vaccinazione proposta dal Ministero della Sanità.

IL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO

Epidemiologia e storia naturale del cervicocarcinoma

Il carcinoma della cervice costituisce, in ordine di frequenza, la seconda neoplasia dei genitali femminili dopo il cancro dell'endometrio con un'incidenza di 10 casi per 100.000 donne; il suo sviluppo è fortemente associato all'infezione da papillomavirus umano (HPV) giacché i tipi 16, 18, 31, 33, 35 e 39 ne aumentano il rischio di sviluppo, da lesione intraepiteliale (CIN) al cancro invasivo.

Comunque, anche altri fattori sembrano contribuire alla trasformazione maligna, come per esempio, il fumo di sigarette, che si associa con un aumentato rischio di CIN e di cancro cervicale.

L'incidenza è in costante e progressiva diminuzione nei paesi dove sono stati attuati e perseguiti programmi di screening di massa.

Il carcinoma della cervice ha, inizialmente uno sviluppo locale, e si estende assolutamente per continuità alle strutture paracervicali e agli organi pelvici; tale neoplasia si diffonde anche per via linfatica e solo tardivamente metastatizza per via ematica.

Aspetti Anatomico Patologici

Macroscopicamente il carcinoma della cervice può essere polipoide o infiltrante in profondità.

Alcuni tumori, talvolta, sono clinicamente inapparenti o semplicemente misdiagnosticati dall'esaminatore e scoperti per la prima volta all'esame istopatologico di un utero rimosso per una condizione benigna.

Istologicamente riconosciamo tre maggiori categorie di carcinomi squamosi della cervice, sebbene esistano forme miste ed intermedie:

- 1) **Carcinoma non cheratinizzante a grandi cellule;**

2) Carcinoma cheratinizzante;

3) Carcinoma a piccole cellule;

Quest'ultimo dovrebbe essere distinto dal carcinoma neuroendocrino a piccole cellule, un carcinoma morfologicamente simile al carcinoma a piccole cellule del polmone, esibendo caratteristiche di differenziazione neuroendocrina, rendendosi in tal caso una valutazione immunoistochimica.

Il carcinoma squamoso cheratinizzante, differisce dagli altri per l'apparente mancanza di correlazione con l'HPV o CIN; questi rari tumori tendono ad essere voluminosi e localmente aggressivi.

Alcuni carcinomi squamosi della cervice hanno un distinto pattern di crescita papillare; questi necessitano di essere distinti dal Carcinoma Verrucoso e da quello Warty; altri carcinomi squamosi sono accompagnati da acantolisi, tanto da risultare con un pattern pseudoghiandolare.

L'indagine istochimica mediante mucicarminio dimostra la presenza citoplasmatica di mucina in una minoranza di casi che hanno le caratteristiche istomorfologiche del carcinoma squamoso. Questi tumori sono stati variamente definiti come Carcinomi mucoepidermoidi, Carcinomi adenosquamosi o Carcinomi squamosi con secrezione mucipara.

Al di là del termine impiegato è importante etichettare questo tumore come una variante del carcinoma squamoso piuttosto che un adenocarcinoma.

Dal punto di vista immunoistochimico i carcinomi squamosi della cervice esprimono Cheratine nella quasi totalità dei casi (100%), CEA (90%) e p63 espresso nell'epitelio basale ed immaturo del carcinoma squamoso.

Vi può essere reattività per catepsina B e BetaHCG.

L'espressività dei recettori per gli estrogeni è diminuita nel carcinoma cervicale, se paragonata con la mucosa cervicale normale, mentre l'espressività dei recettori progesterinici è aumentata.

Il carcinoma della cervice si diffonde per via diretta alla vagina, al corpo uterino (endometrio o miometrio), parametri e il tratto basso delle vie urinarie.

Le metastasi linfonodali sono comuni.

Il pattern di coinvolgimento procede generalmente in una sequenza specifica:

La prima stazione è rappresentata dai linfonodi paracervicali, ipogastrici, otturatorii ed il gruppo degli iliaci esterni; in seconda istanza dai linfonodi sacrali, iliaci comuni, aortici ed il gruppo degli inguinali.

L'incidenza del coinvolgimento linfonodale è direttamente correlato allo stadio della malattia.

Le metastasi ematogene sono rare; il polmone e le ossa sono i siti più frequenti. Le metastasi ovariche sono meno frequenti rispetto all'adenocarcinoma endometriale.

La prognosi del carcinoma cervicale è correlata ai seguenti parametri:

- Stadio clinico (il più importante fattore prognostico);
- Stato linfonodale;
- Le dimensioni dei linfonodi coinvolti e il numero dei linfonodi metastatici;
- Le dimensioni del tumore primitivo;
- Il livello di invasione;
- L'estensione all'endometrio;
- Il coinvolgimento dei parametri;
- L'invasione angio-linfatica;
- Il grado microscopico;
- L'istotipo microscopico (alcuni autori rivelano una prognosi migliore con l'istotipo non cheratinizzante a grandi cellule, ed una prognosi peggiore con il carcinoma a piccole cellule);

- L'eosinofilia associata al tumore (TATE); la presenza di un infiltrato eosinofilo peritumorale, è associato con un' aumento della sopravvivenza in alcuni studi ed un peggioramento in altri;
- L'indice proliferativo cellulare;
- l'angiogenesi;
- HPV; la sopravvivenza a 5 anni , liberi da malattia , decresce con i ceppi ad alto rischio.

Si menzionano altri istotipi microscopici:

- 1) **Carcinoma verrucoso** (variante ben differenziata del carcinoma squamoso), manifesta una capacità di diffusione locale, ma non di metastasi a distanza;
- 2) **Il Carcinoma Spindle Cell** (anche detto carcinoma sarcomatoide, carcinoma squamoso con stroma sarcoma-like, carcinosarcoma);
- 3) **Il Carcinoma squamoso basaloide** (manifesta un andamento biologico più aggressivo).
- 4) **Il Carcinoma linfoepitelioma-like** (la possibile associazione di questi tumori con l'EBV o HPV, rimane controversa);
- 5) **Il Carcinoma transizionale**, che mostra similitudini con l'omonimo localizzato nella vescica o ovaio.

Si segnalano inoltre gli **Adenocarcinomi** che costituiscono circa il 5-15% di tutti i carcinomi della cervice, il cui grado di differenziazione è piuttosto vario, di cui esistono forme scarsamente differenziate.

Variante morfologiche sono: L'Adenocarcinoma endometrioidale, il Carcinoma sieroso papillare, **l'Adenoma maligno** (minimal deviation adenocarcinoma) costituisce un tipo di adenocarcinoma così ben differenziato, che può essere diagnosticato come maligno, solo per la presenza di piccole modificazioni istomorfologiche; l'Adenocarcinoma (papillare) villoghiandolare, il Carcinoma (mixed) adenosquamoso; Il "glassy" Carcinoma; il Carcinoma adenoide cistico (associato con una prognosi severa); Il Carcinoma adenoide-basale (costituisce una lesione di basso grado); il Carcinoma a cellule chiare e i Carcinomi mesonefrici.

Infine si hanno i Carcinomi neuroendocrini (la cui grande maggioranza di queste neoplasie è istologicamente e clinicamente aggressiva, con prognosi estremamente severa), il cui trattamento soprattutto per le lesioni di alto grado consiste in una combinazione di trattamento chirurgico, radioterapico e chemioterapico.

Tutti i precedenti carcinomi costituiscono circa il 99% di tutti i tumori primitivi maligni cervicali, il restante 1% è costituito da una varietà di neoplasie, tra cui il Rhabdomyosarcoma botrioide (presente nelle bambine ed adolescenti), i Tumori mulleriani misti, l'Adenosarcoma mulleriano e stromale, i tumori muscolari, linfomi, etc.

Classificazione della neoplasia cervicale uterina

Il tumore del collo uterino, così come tanti altri tumori dell'organismo umano che vengono studiati secondo delle direttive internazionali, segue una stadiazione secondo la classificazione del TNM.

Il cervicocarcinoma è anche una neoplasia che segue una propria stadiazione ginecologica della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), soprattutto in ambito preoperatorio e in fase di accertamento clinico strumentale.

Stadiazione FIGO

Stadio 0 (carcinoma in situ)

Nello stadio 0, il tumore è presente soltanto nel primo strato di cellule della mucosa cervicale e non ha invaso gli strati più profondi.

Lo stadio 0 si definisce anche carcinoma in situ.

Stadio I

Nello stadio I, il tumore è presente soltanto nella cervice.

Si suddivide convenzionalmente in stadio IA e stadio IB:

- *stadio IA*: il tumore è molto piccolo, è visibile solo al microscopio ed è superficiale; lo stadio IA si suddivide in stadio IA1 e IA2, in base alle dimensioni del tumore:
 - stadio IA1: il tumore non supera 3 mm di profondità e 7 mm di diametro;
 - stadio IA2: il tumore ha una profondità compresa tra 3 e 5 mm e un diametro non superiore a 7 mm.
- *stadio IB*: il tumore è visibile soltanto al microscopio e misura più di 5 mm di profondità e più di 7 mm di diametro, oppure è visibile ad occhio nudo; il tumore visibile ad occhio nudo si suddivide in stadio IB1 e IB2, in base alle dimensioni:
 - stadio IB1: il tumore è visibile ad occhio nudo e ha un diametro non superiore a 4 cm;
 - stadio IB2: il tumore è visibile ad occhio nudo e ha un diametro superiore a 4 cm.

Stadio II

Nello stadio II, il tumore si è diffuso oltre la cervice, ma non ha invaso la parete pelvica (i tessuti che rivestono la zona compresa tra le due anche) né il terzo inferiore della vagina; lo stadio II si suddivide convenzionalmente in stadio IIA e stadio IIB:

- *stadio IIA*: il tumore si è diffuso oltre la cervice fino ai due terzi superiori della vagina, ma non ha invaso la mucosa che riveste l'utero;
- *stadio IIB*: il tumore si è diffuso oltre la cervice fino ai due terzi superiori della vagina e ha invaso anche la mucosa che riveste l'utero;

Stadio III

Nello stadio III, il tumore ha invaso il terzo inferiore della vagina, potrebbe essersi diffuso alla parete pelvica e/o ha bloccato la funzionalità renale, lo stadio III si suddivide convenzionalmente in stadio IIIA e stadio IIIB in funzione dell'estensione del tumore:

- *stadio IIIA*: il tumore si è diffuso al terzo inferiore della vagina, ma non ha invaso la parete pelvica;
- *stadio IIIB*: il tumore ha invaso la parete pelvica e/o ha assunto dimensioni tali da ostruire gli ureteri (i canali che collegano i reni alla vescica), provocando in tal modo un ingrossamento dei reni o una disfunzione renale; le cellule neoplastiche potrebbero aver invaso anche i linfonodi pelvici.

Stadio IV

Nello stadio IV, il tumore si è diffuso alla vescica, al retto o ad altri organi; lo stadio IV si suddivide convenzionalmente in stadio IVA e stadio IVB in funzione della localizzazione del tumore:

- *stadio IVA*: il tumore si è diffuso alla vescica o alla parete rettale e potrebbe aver invaso i linfonodi pelvici;
- *stadio IVB*: il tumore si è diffuso oltre la pelvi e i linfonodi pelvici e ha invaso altri organi, quali, ad esempio, l'addome, il fegato, l'intestino o i polmoni.

Classificazione TNM (V edizione, 2004)

<i>Categorie</i>	<i>Stadi</i>
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni del tumore primitivo
Tis	0 Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo)
T1	I Ca confinato all'utero (non si dovrebbe tenere conto dell'estensione al

		corpo uterino)
T1a	IA	Ca invasivo, diagnosi solo microscopica. Tutte le lesioni macroscopicamente evidenti - anche se con invasione superficiale - rientrano nel T1b/stadio IB
T1a1	IA1	Invasione stromale < 3 mm di profondità ^(*) ed estensione orizzontale massima di 7 mm
T1a2	IA2	Invasione stromale tra 3 e 5 mm di profondità ^(*) ed estensione orizzontale massima di 7 mm
T1b	IB	Lesione clinicamente visibile limitata alla cervice o Lesione microscopica di dimensioni maggiori di T1a2/IA2 ^(**)
T1b1	IB1	Lesione clinicamente visibile, di dimensione massima ≤ 4 cm
T1b2	IB2	Lesione clinicamente visibile, di dimensione massima > 4 cm
T2	II	Tumore che si estende oltre l'utero, ma non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
T2a	IIA	Senza invasione parametricale
T2b	IIB	Con invasione parametricale
T3	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
T3a	IIIA	Tumore che invade il terzo inferiore della vagina, senza estendersi alla parete pelvica
T3b	IIIB	Tumore che si estende alla parete pelvica e/o determina idronefrosi o esclusione funzionale del rene
T4	IVA	Tumore che invade la mucosa della vescica o del retto e/o si estende fuori della piccola pelvi ^(***)
M1	IVB	Metastasi a distanza

Note:

^(*) La profondità dell'invasione non dovrebbe essere più di 5 mm dalla base dell'epitelio, superficiale o ghiandolare, da cui origina; la profondità dell'invasione è definita come la misura della neoplasia dalla giunzione epitelio-stromale della adiacente papilla epiteliale più superficiale, fino alla profondità massima di invasione.

^(**) Le lesioni diagnosticate soltanto all'esame istologico superiori al T1a2/IA2 si classificano T1b1/IB1.

(***) La presenza di edema bolloso non è sufficiente per classificare la neoplasia T4; l'invasione della vescica e della mucosa rettale devono essere confermate istologicamente.

Valutazione clinica di una paziente affetta da cervicocarcinoma

La valutazione della neoplasia cervicale primitiva, delle sue dimensioni, della sua estensione pelvica e dello stato linfonodale, parte dalla considerazione che la paziente giunge all'attenzione dello specialista inviata dal collega con diagnosi generica di tumore del collo dell'utero.

In tal caso, la paziente necessita di un'attenta anamnesi che possa partire da tutte le notizie che possono influenzare il trattamento:

- precedenti oncologici familiari e personali
- patologie metaboliche
- abitudini di vita (fumo/alcool/stupefacenti)
- pregressa chirurgia (alterazioni a carico della circolazione linfatica e/o venosa degli arti inferiori)
- turbe urinarie
- turbe dell'alvo
- turbe dell'attività sessuale
- precedenti trattamenti chemioterapici e grado di tossicità registrato

Successivamente la donna necessita di un accurato esame obiettivo generale, che possa evidenziare eventuali patologie associate o informazioni preliminari per programmare il piano di trattamento clinico-chirurgico preliminare.

Il body mass index (BMI), derivante dal peso e dall'altezza della donna, è, ad esempio, uno dei dati di fondamentale importanza per programmare il trattamento e per l'assistenza anestesiológica.

L'esame ginecologico, possibilmente da effettuarsi in maniera collegiale ed in narcosi (per l'alta dolorabilità che suscita nella paziente affetta da neoplasia, necessita di una chiara e precisa definizione del:

- diametro massimo della cervice
- diametro massimo della neoplasia misurabile
- caratteristiche della lesione (esofitica, endofitica, ulcerante, bottiforme)
- interessamento della vagina (1/3 superiore, 1/3 medio, 1/3 inferiore)
- interessamento dei tessuti paracervicali
- laterali (prossimale, distale)
- anteriore (setto vescico-vaginale)
- posteriore (setto retto-vaginale)
- presenza di adenopatie clinicamente rilevabili, loro posizione anatomica e caratteristiche

Esami strumentali nella valutazione del cancro della cervice uterina

Gli esami strumentali indicati nel planning clinico e pre-chirurgico, comprende l'effettuazione di:

- ESAMI EMATOCHIMICI COMPLETI per la valutazione dello stato generale della donna
- RM PELVI (APPARECCHIATURA > 1 TESLA) senza mdc con acquisizione di immagini T2 e T1-dipendenti secondo piani multipli, ai fini di una corretta valutazione dell'estensione loco-regionale di malattia;
- ECOGRAFIA TRANSVAGINALE e/o TRANSRETTALE da eseguire sempre in mani esperte, solo nelle masse neoplastiche di grandi dimensioni, per una migliore stima dell'eventuale infiltrazione del setto retto-vaginale e/o retto-vescicale;

- TC ADDOME-PELVI con mdc + POSE UROGRAFICHE in assenza delle metodiche sopraelencate e per la ricerca di metastasi a distanza;
- RETTOSCOPIA, secondo il giudizio del clinico
- CISTOSCOPIA, secondo il giudizio del clinico
- UROGRAFIA, secondo il giudizio del clinico
- RX TORACE

Planning pre-trattamento della neoplasia cervicale uterina

Dato da considerare in maniera costante è il grado di anemizzazione della paziente; se l'Hb è inferiore ai 10g/dl, l'assunzione di eritropoietina è fortemente raccomandata

Altra fondamentale informazione clinica è il risultato istologico della biopsia effettuata sulla cervice uterina; l'istologia positiva per neoplasia maligna deve sempre essere valutata dall'Anatomo Patologo del Gruppo ed eventualmente, in caso di dubbi, è necessario ripetere la biopsia mirata sulla cervice, sempre al fine di evitare spiacevoli sorprese o per meglio caratterizzare l'istotipo del tumore.

Comportamento clinico-chirurgico per pazienti giunte da altri Centri Ospedalieri

In caso giunga alla nostra osservazione una donna già operata altrove o inviata da altri Ospedali o Centri per il planning terapeutico o il follow up, il nostro comportamento è il seguente.

Innanzitutto, se la paziente è già stata trattata, necessitiamo della copia della cartella clinica e dei dati chirurgici, quanto più completi possibili, comprendenti:

- La descrizione dell'intervento
- La segnalazione di reperti dubbi o di mancata radicalità dell'intervento
- La segnalazione di eventuali complicanze intra o perioperatorie
- La segnalazione di eventuali patologie concomitanti rilevanti (aderenze, esiti flogistici, linfocele)

I dati Anatomo-Patologici del tumore o campione anatomico asportato devono comprendere innanzitutto una accurata descrizione macroscopica, in particolare:

- Le dimensioni del viscere uterino in mm.;
- I caratteri macroscopici del tumore;
- Le caratteristiche della neoplasia (ulcerata, infiltrante, vegetante e sue dimensioni in mm ed i rapporti anatomici con il viscere;
- L'eventuale interessamento macroscopico dei margini di resezione o i mm. macroscopicamente liberi da infiltrazione rispetto ai margini di resezione;
- Un adeguato campionamento del pezzo anatomico in esame, con prelievi mirati atti a dimostrare il tumore stesso ed i suoi rapporti con il viscere;

Il referto **diagnostico istopatologico** definitivo, deve comprendere:

- L'istotipo ed il grado istologico di differenziazione;
- Il livello di invasione stromale ed estensione orizzontale;
- La presenza di invasione degli spazi angio-linfatici;
- La presenza di neurotropismo (consigliato);
- La presenza di eventuale necrosi (opzionale);
- La infiltrazione del miometrio in mm/mm di miometrio totale;
- L'eventuale infiltrazione dei margini di sezione o i mm. liberi da infiltrazione rispetto ai margini di resezione;
- L'eventuale infiltrazione parametrica e sue caratteristiche;
- L'eventuale infiltrazione vaginale e sue caratteristiche;
- L'eventuale infiltrazione del corpo uterino e sue caratteristiche;
- L'eventuale infiltrazione di altri organi e sue caratteristiche;

- Il numero di linfonodi esaminati suddivisi per stazione;
- Il numero di linfonodi positivi suddivisi per stazione con caratteristiche delle metastasi linfonodali (micrometastasi marginali, massive, perilinfonodali), in definitiva assegnare classificazione patologica secondo il sistema TNM;
- L'indice di proliferazione (opzionale);
- L'esame citologico del liquido peritoneale (opzionale);

Qualora le informazioni **Anatomo-Patologiche** siano inadeguate per una corretta pianificazione del trattamento, è necessario richiedere la revisione dei preparati istologici, anche in altra sede;

Nel caso le informazioni restassero non adeguate la decisione terapeutica è demandata all'esperienza dell'operatore.

Programmazione terapeutica del cervicocarcinoma per stadi di infiltrazione

La programmazione terapeutica per il trattamento del cervicocarcinoma, necessita il coinvolgimento di 3 specialità: la chirurgia ginecologica oncologica, la oncologia medica e la radioterapia.

Solo dal coinvolgimento dei tre specialisti può emergere il piano di trattamento definitivo.

Chirurgia ginecologica pelvica

Nel 1898, Wertheim, fu il primo chirurgo ginecologo che definì l'intervento di asportazione radicale dell'utero; egli asportava i parametri ampiamente dopo dissezione degli ureteri e rimuoveva solo i linfonodi bulky, ma aveva una mortalità operatoria del 30% nelle prime esperienze, successivamente ridotta al 10%.

Nel 1921- 1950, un gruppo di chirurghi ginecologi, Okabayashi, Latzko, Meigs e Magara ridefinirono la radicalità chirurgica, mediante rivisitazione dell'isterectomia addominale radicale e introduzione dei primi step chirurgici, con approccio più radicale associato a linfadenectomia sistematica pelvica.

Nel 1974 l'avvento della classificazione di **Piver e Rutledge** condusse alla moderna isterectomia radicale, comprendente 5 classi di isterectomia radicale estesa, a seconda dell'invasione del cancro cervicale:

- **Classe I**

Scopo dell'isterectomia radicale di classe I è la rimozione dell'utero con tutto il tessuto cervicale ed è un intervento utilizzato per i carcinomi della cervice in situ ed il tumore microinvasivo IA1.

- **Classe II**

E' una isterectomia radicale moderatamente allargata, con intento di rimuovere maggiore tessuto paracervicale, preservando però l'apporto sanguigno all'uretere distale e alla vescica, entrambe gli ureteri sono liberati dalla posizione paracervicale ma non isolati dai legamenti pubovesicali, mentre i legamenti uterosacrali sono resecati a metà strada tra utero ed inserzione sacrale, con conservazione dell'innervazione (nervo sparino) e rimozione della metà mediale del legamento cardinale ed il terzo superiore della vagina. E' indicato nel carcinoma microinvasivo IA2.

- **Classe III**

Si effettua mediante ampia escissione radicale dei tessuti parametriali e paravaginali, linfadenectomia pelvica sistematica, legatura dell'arteria uterina all'origine, dissezione ureterale dal legamento pubovesicale fino al suo ingresso in vagina (mantenendo però l'apporto sanguigno all'uretere distale mediante l'arteria vescicale superiore); inoltre si esegue la resezione dei legamenti uterosacrali, cardinali a livello della parete pelvica e asportazione della metà vaginale.

Questo intervento si effettua nello stadio IB e IIA e nelle recidive centrali dopo radioterapia.

- **Classe IV**

Quando si effettua tale intervento, l'uretere viene completamente disseccato dal legamento pubovesicale, l'arteria vescicale superiore è sacrificata e $\frac{3}{4}$ della vagina vengono asportati; tale

procedura è utilizzata per recidive centrali anteriori più estese, quando si valuta che la conservazione della vescica sia possibile.

- **Classe V**

Lo scopo di questo intervento, molto demolitivo e ricco di complicanze, è la rimozione della recidiva centrale che interessa l'uretere distale o la vescica; tale isterectomia differisce dal tipo IV perché vengono escisse le porzioni coinvolte dell'uretere distale o della vescica.

Oncologia Medica nel trattamento del cervicocarcinoma

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

Per queste pazienti deve essere preso in considerazione il trattamento con gli agenti citotossici.

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

Il trattamento ottimale del cancro della cervice implica una attenta stadiazione secondo il sistema della Fédération International de Gynécologie et Obstétricie (FIGO). Questo sistema permette di dividere le neoplasie cervicali avanzate in due gruppi: il cancro localmente avanzato (fase IIb - IVa) e il carcinoma metastatico (fase IVb).

Il gold standard per il cancro cervicale localmente avanzato era, fino a poco tempo fa, la radioterapia esterna ed intrauterina; nel mese di febbraio del 1999 il US National Cancer Institute ha dichiarato che la chemioterapia e la radioterapia concomitanti dovrebbero essere prese in considerazione per tutte le pazienti con cancro cervicale localmente avanzato.

Questo annuncio è stato costruito sui risultati di cinque grandi trials randomizzati ai quali hanno preso parte 1894 donne con un'ampia varietà di stadi per le quali doveva essere utilizzata la chemioterapia.

Una meta-analisi di Green et al (36), tuttavia, ha mostrato un beneficio di sopravvivenza del 12 % attribuibile all'uso di chemo-radioterapia. Le pazienti con malattia ricorrente o metastasi pelviche hanno una prognosi sfavorevole con un tasso di sopravvivenza a un anno fra il 15 e il 20 % (37).

La chemioterapia ha un ruolo palliativo in pazienti con cancro metastatico o malattia ricorrente che segue localmente il trattamento primario per i quali le procedure di salvataggio, quali la chirurgia e/o l'irradiazione, sono inadeguate o hanno fallito.

Altri fattori importanti che possono influenzare la prognosi sono: l'età, lo stato della paziente, l'istologia del cancro, la durata della sopravvivenza libera da malattia, la presenza di una singola lesione alla recidiva ed il trattamento primario (rischio di resistenza alla chemioterapia) (38,39).

L'adenocarcinoma cervicale è un tipo istologico raro di cancro cervicale con una prognosi meno buona e un tasso di recidiva maggiore rispetto al carcinoma squamocellulare.

A causa della sua rarità i trials clinici randomizzati riguardo la chemioterapia nel trattamento dell'adenocarcinoma cervicale sono scarsi. In letteratura è possibile trovare una vasta serie di agenti citotossici, di combinazioni, di dosi e di tassi di risposta attivi per cancro della cervice.

Durante gli ultimi 25 anni, sia la chemioterapia con agente singolo sia la chemioterapia di combinazione sono state usate per curare le pazienti nel tentativo di migliorarne la sopravvivenza.

Il cancro della cervice uterina localmente avanzato viene oggi trattato in modo multidisciplinare dal team che comprende chirurgo, oncologo medico e radioterapista. Infatti in numerosi casi si attua la cosiddetta chemioterapia neoadiuvante (NACT) o primaria.

Il rationale per l'uso della NACT è mostrato nella Tabella III (40-57).

Oltre alla riduzione della grandezza della neoplasia, bisogna considerare altri fattori fondamentali. Dimensioni tumorali troppo grandi possono alterare l'anatomia pelvica e creare difficoltà ai radioterapisti, soprattutto se è coinvolto il tessuto vaginale (56-57).

La riduzione della massa tumorale può non solo risolvere tale problema ma può essere associato ad una semplificazione delle procedure chirurgiche e alla possibile trasformazione di una massa inoperabile in una completamente eradicabile. Allo stesso tempo la riduzione della grandezza tumorale può favorire l'aumento di radio-sensibilità riducendo il numero di cellule e riducendo la percentuale di cellule ipossiche. Gli effetti preoperatori e intraoperatori sono di solito ben tollerati.

Alcuni regimi, specialmente quelli al platino sono considerati veri e propri potenziatori di radiazioni (46).

Bonadonna ha esposto varie motivazioni che spiegano il perché le micrometastasi possono progredire dopo chirurgia primaria ed ha supposto che la NACT può ridurre tale progressione. Più è precoce la terapia sistemica più si trae beneficio da essa (43-47).

Inoltre si deve sottolineare che le pazienti che non sono state trattate possono tollerare una maggior intensità del regime chemioterapico e una dose totale del farmaco più alta, ciò potrebbe essere giustificato da una riserva midollare ossea intatta. (43-47) e da un apparato nefro-ureterale sano (5).

Un ulteriore vantaggio sta nel fatto che la vascolarizzazione e la conseguente distribuzione del farmaco è migliore nel tessuto non danneggiato rispetto al tessuto lesa da danno iatrogeno (9,10).

In conclusione si può dire che la risposta alla NACT è un importante fattore prognostico (13) e ciò aiuta nel successivo approccio terapeutico (42, 48).

Vari autori hanno sottolineato gli svantaggi correlati con la NACT (18, 19). Ad esempio, un trattamento potenzialmente efficace come la chirurgia, deve necessariamente essere rimandato e ciò è particolarmente grave nei pazienti che non rispondono alla CT.

Inoltre la durata del trattamenti ed i costi sono inevitabilmente maggiori (42).

Il debulking farmacologico può determinare una progressione di rebound e provocare la selezione di cloni chemio-radio sensibili (41-43).

Nel caso della chirurgia, la dissezione pelvica dovrebbe riuscire a rimuovere completamente il tessuto invaso dal tumore prima della NACT (48).

L'identificazione accurata dei margini di resezione può essere difficile se il paziente è stato precedentemente trattato o nel caso di un'eccessiva quantità di tessuto fibrotico.

Per i casi di malattia avanzata sono nate nuove tecniche chirurgiche più radicali in particolare a livello dei parametri.

RAZIONALE DELLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Riduzione della massa tumorale

Agire su un tessuto meglio vascolarizzato

Agire su un midollo osseo intatto

NACT è capace di ridurre la progressione di micrometastasi postoperatorie

Agire localmente e su metastasi a distanza

Può essere considerata come fattore prognostico

Può essere considerata come un potenziatore di radiazioni

Aumenta la radiosensibilità favorendo la riduzione della massa e la frazione di cellule ipossiche

Riduce le modificazioni della pelvi provocate dalla neoplasia e facilita la radioterapia seguente

Permette la reseccabilità di neoplasie non operabili

In conclusione, la chemioterapia seguita dalla chirurgia radicale è un'opzione terapeutica alternativa alla chemio-radioterapia concomitante.

Nelle popolazioni trattate con questa strategia terapeutica si possono identificare due gruppi distinti. Il primo, suscettibile di chirurgia radicale ha una prognosi apparentemente uguale se non migliore di quella sottoposta a chemioradioterapia.

Nel secondo, di cui fanno parte pazienti non aggredibili chirurgicamente, la prognosi è nettamente sfavorevole.

Purtroppo attualmente non sono disponibili metodiche diagnostiche che ci possono distinguere questi due gruppi prima dell'esecuzione della terapia.

Allo stato attuale sia la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale sia la chemioradioterapia concomitante rappresentano delle alternative terapeutiche efficaci per il trattamento delle pazienti affette da cervicocarcinoma localmente avanzato.

Radioterapia nel cervicocarcinoma

La radioterapia costituisce una delle opportunità terapeutiche più importanti nel caso del carcinoma della cervice uterina. Essa può avere diverse finalità:

- Adiuvante: nel carcinoma della cervice operato è opportuno procedere ad un trattamento radioterapico che riduca il rischio di recidiva locoregionale della malattia
- Radicale: nei tumori loco-regionalmente avanzati o nei casi inoperabili per controindicazioni mediche, la Radioterapia può costituire una valida alternativa alla chirurgia, soprattutto se associata alla chemioterapia concomitante, come raccomandato dalla recente letteratura
- Palliativa: nei casi inoperabili, molto avanzati, la Radioterapia può risultare efficace nel ridurre o eliminare la sintomatologia legata alla infiltrazione neoplastica (es. metrorragia o dolore da infiltrazione della parete pelvica)

Il trattamento radioterapico si svolge, nel caso delle neoplasie della cervice, in due tempi.

- La Radioterapia a fasci esterni: si effettuano 23-25 sedute utilizzando dei campi di irradiazione conformati sul volume bersaglio.

Generalmente la radioterapia esterna viene effettuata con 4 campi di irradiazione (tecnica a box). Il volume da irradiare e gli organi a rischio situati vicino ad esso vengono disegnati su delle immagini TC acquisite nella posizione prescelta per il trattamento. Del volume bersaglio fanno parte l'utero, il terzo superiore della vagina e le stazioni di drenaggio linfatico, che nel caso della cervice uterina sono quelle otturatorie, iliache interne ed esterne, iliache comuni e presacrali. Nel caso delle pazienti già sottoposte a trattamento chirurgico, si include nel target il letto operatorio.

Gli organi a rischio sono rappresentati dalla vescica, dal retto e dalle teste femorali. Una volta disegnate le strutture di interesse, vengono conformati i fasci di irradiazione e viene effettuato un calcolo che esita nella rappresentazione grafica della distribuzione della dose a livello del target e nella stima delle dosi che ricevono gli organi a rischio. Se la copertura del target risulta adeguata e se le dosi agli organi a rischio sono nei limiti delle dosi di tolleranza, si accetta il piano di cura.

- La Brachiterapia endocavitaria: si effettuano 2-3 sedute. La brachiterapia è un trattamento che viene erogato all'interno delle cavità naturali, nel caso specifico all'interno dell'utero. Nelle pazienti non operate si utilizza un applicatore a tre vie, di cui una è una sonda centrale che viene posizionata nell'utero e le altre due sono due colpostati che vengono posizionati a livello dei fornicati vaginali. In tal modo si ottiene una distribuzione di dose che consente un sovradosaggio dell'utero e del terzo superiore della vagina, con una rapida caduta della dose all'esterno di essi e, quindi, con un notevole risparmio del retto e della vescica.

Nella pazienti sottoposte a intervento chirurgico, si utilizzano solo i due colpostati realizzando, così, un sovradosaggio sulla cupola vaginale.

Piani di trattamento per stadi clinici.

Stadio IA

Se la paziente ha un'età inferiore ai 70 anni, non presenta patologie associate controindicanti anestesia ed intervento e l'Indice di Massa Corporea (BMI) è inferiore a 30, si raccomanda una conizzazione con currettaggio endocervicale.

Se i margini sono negativi e/o l'infiltrazione è inferiore ai 3mm e non c'è invasione dei LVS, raccomandiamo un:

- follow-up attento se desiderio di fertilità
- isterectomia semplice (con conservazione degli annessi se la donna ha un'età inferiore ai 40 anni)

Se i margini sono positivi e/o infiltrazione è maggiore di 3mm o l'invasione dei LVS o dei vasi, raccomandiamo un:

- Isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica (Intervento di Piver-Ruthlege)

Se la donna ha un'età maggiore di 70 anni, presenta patologie associate controindicanti anestesia ed intervento e l'Indice di Massa Corporea (BMI) è maggiore di 30, raccomandiamo:

- brachiterapia radicale esclusiva
- HDR 6Gy/fr x 6, ritmo bisettimanale

Stadio IB-IIA

Se la paziente ha un'età inferiore ai 70 anni, non presenta patologie associate controindicanti anestesia ed intervento e l'Indice di Massa Corporea (BMI) è inferiore a 30, si raccomanda:

- **isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica** (Intervento di Piver-Ruthlege)

Se i margini sono negativi e linfonodi sono negativi, senza altri fattori di rischio, si raccomanda il follow-up generico, senza particolari modificazioni rispetto ai protocolli internazionali.

Se l'infiltrazione dello stroma cervicale è maggiore del 70% o l'invasione dei vasi linfatici o ematici, raccomandiamo:

- radioterapia pelvica (45 Gy)
- brachiterapia sul fondo vaginale con dose e prescrizione della stessa da modulare in base al rischio

Se i margini sono positivi e/o linfonodi sono positivi (> 1 micrometastasi), premettendo che predominante nella scelta terapeutica è il dato linfonodale positivo, e, in sua assenza, ovviamente, preminente diventa il rischio centrale, raccomandiamo di differenziare il trattamento in base alle seguenti modalità.

Se i linfonodi iliaci comuni e/o lomboaortici sono positivi:

- chemioterapia con farmaci scelti in base agli indici di performance della paziente.

Se la chemioterapia non è proponibile per varie motivazioni:

- radioterapia pelvica + lomboaortica (50 Gy)

Se i linfonodi pelvici (esclusi iliaci comuni) sono positivi e sussiste un rischio di recidiva centrale:

- radioterapia pelvica (50 Gy)
- brachiterapia sul fondo vaginale con dose e prescrizione della stessa da modulare sulla base del rischio
- chemioterapia concomitante e successiva con 5FU e CDDP (gg 1-22 (-43-64) se proponibile)

Se i linfonodi sono negativi ma rischio il rischio di recidiva centrale sussiste:

- radioterapia pelvica (46 Gy) con campi limitati a "R" con brachiterapia concomitante

- sola brachiterapia sul fondo vaginale con dose e prescrizione della stessa da modulare sulla base del rischio

Se la donna ha un'età maggiore di 70 anni, presenta patologie associate controindicanti anestesia ed intervento e l'Indice di Massa Corporea (BMI) è maggiore di 30, raccomandiamo:

- radioterapia radicale
- radioterapia pelvica (46 Gy) con brachiterapia HDR (6 Gy/fz x 4 da eseguire settimanalmente al posto di una seduta di RTT, anatomia permettendo)
- BRT esclusiva solo in casi selezionati

Stadio IIB, IIA, IIIB, IVA

In caso di donne in stadio avanzato e quindi di non operabilità primaria del tumore, si raccomanda la radioterapia radicale con chemioterapia concomitante, nei seguenti schemi:

- radioterapia pelvica (46 Gy) + brachiterapia HDR (6 Gy/fz x 4 da eseguire settimanalmente al posto di una seduta di RTT, anatomia permettendo)
- BRT esclusiva solo in casi selezionati
- Chemioterapia con schema: CDDP 40 mg/m² ev, settimanale durante la RTT (condizioni ematiche e renali permettendo)
- Successivo ed eventuale intervento chirurgico radicale

Stadio IVB

In caso di donne in stadio estremamente avanzato, si raccomanda:

- chemioterapia primaria
- eventuale radioterapia sintomatica con tecnica e dosi da modulare in base agli indici di performance della paziente e della realtà clinica.

Indicazioni terapeutiche: riassunto delle metodiche di cura secondo la FIGO

Riassumendo, la paziente inviata con diagnosi di neoplasia della cervice uterina, in Stadio IA1, se fertile, può eseguire una conizzazione, mentre se in post-menopausa, un'isterectomia semplice.

Se invece è in Stadio IA2 e si tratta di un Microcarcinoma < 3 mm, raccomandiamo:

- isterectomia extra-fasciale
- donna fertile e informata: conizzazione + linfadenectomia
- paziente in età avanzata: brachiterapia

Se la donna è in Stadio IA2 e l'invasione è fra i 3 e 5 mm, raccomandiamo un'isterectomia allargata del tipo Piver 2 con linfadenectomia pelvica, con asportazione dei linfonodi otturatori, iliaci esterni e interiliaci).

Se lo stadio è il IB o il IIA e la lesione è inferiore ai 4 cm, raccomandiamo la chirurgia radicale da eseguire mediante intervento di Piver tipo 3 con linfadenectomia pelvica con estensione alla regione aorto cavale (se sussiste positività ai linfonodi iliaci comuni).

La donna deve poi seguire la radioterapia radicale e, se in presenza di alto rischio, una terapia adiuvante radiante sulla pelvi ± chemioterapia.

Se lo Stadio della malattia è il IB o il IIA e la lesione è maggiore di 4 cm, inglobante quindi un'infiltrazione alla vagina e alla cervice, raccomandiamo:

- chirurgia radicale o radioterapia esclusiva
- chirurgia radicale e radioterapia complementare
- chemioterapia neoadiuvante e trattamento chirurgico
- chemio-radioterapia e poi trattamento chirurgico

Nel caso di Stadio IIB, è possibile seguire:

- radioterapia esclusiva

- chemioterapia neoadiuvante + chirurgia

Se lo Stadio è il III, di tipo A o B, allora si è costretti a seguire una:

- radioterapia esclusiva
- in alternativa si sta valutando, mediante trias internazionali, il caso di trattare con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia

Nel caso di stadi avanzati, cioè IV Stadi, allora si utilizza, solo a scopo palliativo ed eventualmente preceduti da embolizzazione delle arterie uterine o delle arterie ipogastriche:

- la radioterapia palliativa
- la chemioterapia palliativa

Documento redatto dal:

***GRUPPO MULTIDISCIPLINARE SALENTINO SUI TRATTAMENTI DELLE
PATOLOGIE ONCOLOGICHE GINECOLOGICHE***

Un ringraziamento per la stesura de documento, in particolare a:

Dr. Andrea Tinelli (andreatinelli@gmail.com), Dr. Cristiano Alex De Marzi (alexdemarzi@libero.it)

Referenti per: U.O. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Dr. Marcello Pellegrino (marory@tin.it)

Referente per: U.O. Anatomia Patologica, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Dr.ssa Mariangela Ciccarese (m.ciccarese@libero.it), Dr. Nicola Calvi (ncalvi@libero.it)

Referenti per: U.O. Oncologia Clinica, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Dr.ssa Donatella Russo (donatellarusso@libero.it), Dr. Mario Santantonio (santantonio2005@libero.it)

Referenti per: U.O. Radioterapia, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Dr.ssa Ilaria Zecca (ilariazecca@libero.it), Dr. Luigi Martella (luigi.martella@libero.it)

Referenti per: U.O. Diagnostica per Immagini, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce

Dr. Giuseppe Pantaleo Spirto (giuseppespirto@alice.it)

Referente per: Consultorio di Ginecologia e Ostetricia, Cittadella della Salute, ASL Lecce

Lettere consigliate

1. Arbyn M. Cervical cancer prevention in Europe. *Entre Nous* 2007;64:10-11
2. Baker SR, Makuch RW, Wolf GT. Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma. Prognostic factors for tumor response. *Arch Otolaryngol* 1981; 107(11): 683-9.
3. Benedetti Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Long term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *European Journal of Cancer*
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusively radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multi-centre randomised study. *J Clin Oncol* 2002;1;
5. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Modified typeIV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. Feasibility, technique, and clinical results. *Cancer* 1996; 78(11): 2359-65.
6. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomised trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study.. *J Clin Oncol* 1985;3: 1079-85.
7. Braly PS, Klevecz RR. Flow cytometric evaluation of ovarian cancer. *Cancer* 1993;71: 1621
8. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide - Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC), Globocan 2002 (<http://www-dep.iarc.fr>)
9. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted disease in the United States. *Sex Transm Dis* 1999; 26: Suppl:S2-7.
10. CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of ACIP. *MMWR* 2007; 56:1-19.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of Atlanta, USA. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release* 2007;56:1-24
12. Cheng X, Cai SM, Li ZT, Wu XH, Ding YQ, Wang XE, Zang RY. Concurrent chemotherapy and adjuvant extended field irradiation after radical surgery for cervical cancer patients with lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Oct 18.
13. Clifford GM, Smith JS, Aguado T. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-105
14. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J cancer* 2003; 88:63-73.
15. Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *J Nat Cancer Inst Monogr*. 1996; (21): 93-9.
16. Ferris D, for the Future II Study group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combine analysis (abstract) The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia. 2006 Apr 23-26 Paris.
17. Friedlander M, Kate SB, Sullivan A, et al. Cervical Carcinoma: A drug-responsive tumour-experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *Gynecologic Oncology* 1983; 16: 275-81.
18. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JV, et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1984;19(1): 1-7.
19. Harper D, Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6,11,16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine for Prevention of Cervical Dysplasia and

- External Genital Lesions (EGL) D.Harper, for the FUTURE I investigators abs n°3481, ICAAC, 2005.
20. Harper DM, Franco EL, Wheeler C. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
 21. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
 22. Insinga RP, Glass AG and Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:105–113.
 23. JA Green, JM Kirwan, JF Tierney, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.
 24. Jain P, Hunter RD, Livsey JE, Coyle C, Swindell R, Davidson SE. Salvaging Locoregional Recurrence with Radiotherapy after Surgery in Early Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Oct 9.
 25. Kaern J, Tropé C, Abeler VM, et al. A phase II study of 5-FU/cisplatin in recurrent cervical cancer. *Acta Oncol* 1990; 29: 25-8.
 26. Kirsten F, Atkinson KH, Coppleson JV, et al. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(6): 583-8.
 27. Kjaer SK. Human papillomavirus (HPV) infection, cervical cancer and vaccination against HPV: a Nordic perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(11):1286-1289.
 28. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: A systematic review. *Prev Med.* 2007 Sep 14
 29. Kulasingam SL, Pagliusi S, Myers E. Potential effects of decreased cervical cancer screening participation after HPV vaccination: An example from the U.S. *Vaccine.* 2007 Oct 4.
 30. László P, László U. The extension of radical hysterectomy following neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer: how radical should it be?. *J Gynaecol Oncol*,1998; 11: 248-50.
 31. Lavoue V, Bats AS, Darai E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy are required to stage locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct 9.
 32. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Iuzzolino D, Rasile M, Tinelli A. Laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our instruments and technique. *Surg Oncol* 2008 Sep 18.
 33. Mao C, Koutsky LA, Ault KA. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
 34. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 18;357(16):1579-88.
 35. Muss HB, Jobson VW, Homesley HD, et al. Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix: cisplatin followed by radiation therapy: a pilot study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1987; 26(1): 35-40.
 36. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.

37. Paavonen J J Clin Oncol 2006 Asco Annual Meeting Proceedings (American Society of Clinical Oncology) Atlanta 4 giugno 2006
38. Paladini D, Raspagliesi F, Fontanelli R, et al. Radical Surgery after induction chemotherapy in locally advanced cervical cancer. A Feasibility study. IGCS 1995; 5: 296-300.
39. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. BMJ. 2007 Oct 13;335(7623):765-8.
40. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. Cancer 1989; 63:1283-6.
41. Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology; J. Rosai, Ninth edition, vol. two, Mosby 1535-1550
42. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990;38(3): 486-93.
43. Sardi JE, Di Paola GR, Cachau A, et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1986;
44. Saslow D, Castle PE, Cox JT. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. CA Cancer J Clin 2007;57:7-28.
45. Silvia Franceschi, in HPV e Prevenzione per Riunione Annuale GISCI, Roma 20-21 Aprile 2006 (<http://www.gisci.it>)
46. Skjeldstad, FE al , Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6,11, 16, 18) L1 Virus-Like particle (VLP) Vaccine (Gardasil™) Reduces Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 Risk abstract no. LB2-25. The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 Dec 16-19; Washington (DC)
47. Souhami L, Gill RA, Allan SE, et al. A Randomized trial of chemotherapy followed by radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. JCO 1991; 9(6): 970-7.
48. Tinelli A, Malvasi A, Casciaro S et al. Tailoring minimally invasive gynaecological surgery based on biogenomic findings. In: New technology frontiers in minimally invasive therapies. Casciaro S, Gersak B. Lupiensis Biomedical Publications 2007: 43-62.
49. Tinelli A, Leo G, Pisanò M, Storelli F, Nuzzo AM, Volpe S, Mezzolla V, Tunno R, Galante MM, Montinari MR. Valutazione della produttività del virus dell'HPV mediante analisi dell'm-rna virale: una nuova tecnica molecolare per individuare l'attività del virus. Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia 2008; 23(3):23-27.
50. Tinelli A, Vergara D, Leo G et al. Approccio biomolecolare nella diagnostica dell'HPV: il ruolo delle nuove tecnologie nello studio dell'HPV-DNA. attualità e prospettive. La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia 2006; 12(3):597-604.
51. Tinelli A, Vergara D, Leo G et al. Human papillomavirus genital infection in modern gynaecology: genetic and genomic aspects. Eur Clinics Obstet Gynaecol 2007; 3:1-6.
52. Tinelli A, Vergara D, Leo G et al. Infezione da HPV (human papilloma virus): una panoramica attuale. Rivista di Ostetricia, Ginecologia pratica e Medicina Perinatale 2006; 21(1/2): 15-23.
53. Tokuhashi Y, Kikkawa F, Ishikawa H, et al. Distribution of platinum in human gynecologic tissues and pelvic lymph nodes after administration of cisplatin. Gynecol Obstet Invest 1997; 44(4): 270-4.
54. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-8
55. Villa LL, Costa RL, Petta CA. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 2006;95:1459-66.
56. WHO, UNFPA. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for Countries. World Health Organization 2006.