

LINEE GUIDA IN ONCOLOGIA GINECOLOGICA

Le Linee-guida tendono ad esprimere comportamenti diagnostici e clinici considerati possibili e sufficienti sulla base di fattibilità ed ampia accettazione da parte della classe medica internazionale.

Esse vogliono rappresentare un corretto iter di procedure tecniche a cui abitualmente ci si dovrebbe attenere nell'approccio alla patologia neoplastica ginecologica.

Pur avendo tenuto in considerazione i protocolli interni adottati da alcuni Centri oncologici con finalità di ricerca clinico-scientifica, le Linee-guida proposte sono indirizzate agli specialisti in Ostetricia e Ginecologia che, al di fuori dei suddetti Centri affrontino il problema della corretta diagnosi e terapia.

L'oncologia ginecologica richiede quasi sempre la compartecipazione di competenze multidisciplinari e, spesso, l'adozione di tecniche complesse nonché consolidata esperienza clinica; in assenza di ciò il livello delle prestazioni scade qualitativamente; un atto medico costituisce un momento di una strategia generale da programmare e seguire in relazione alla storia naturale della malattia.

Sotto tale punto di vista si deve ritenere positiva una partecipazione di più figure professionali che collaborino con competenze ed a livelli diversi nella gestione della malattia.

L'indicazione delle procedure di massima per i singoli tumori dell'apparato genitale costituisce pertanto un irrinunciabile aspetto delle linee guida. Tali procedure non debbono essere rigide ma adattate alle varie situazioni locali ed al loro mutamento nonché al progredire delle conoscenze.

Di comune accordo il Gruppo di lavoro ha considerato come base delle Linee-guida il recente "Manuale di Ginecologia Oncologica" edito dalla Soc. Italiana di Oncologia Ginecologica per iniziativa del Presidente Prof. Piero Sismondo e le "Basi scientifiche per la definizione di Linee-guida" del Consiglio Nazionale Ricerche.

CERVICOCARCINOMA INVASIVO

Il carcinoma della cervice è la quarta neoplasia per frequenza nella popolazione femminile del mondo occidentale.

In Italia vengono stimati circa 3700 nuovi casi/anno con una incidenza dei 12/100000 donne/ anno. L'incidenza del tumore ha subito dopo cinquant'anni dall'introduzione del Pap-test una riduzione dei nuovi casi e del rischio di morte.

Alcuni fattori correlati all'incidenza della malattia sono la precocità di inizio dell'attività sessuale associato ad un elevato numero di partners, le terapie immunosoppressive, il basso livello socio-economico, la multiparità.

Sembra, inoltre, consolidato il ruolo delle infezioni da Papillomavirus (HPV) in particolar modo di alcuni tipi come il 16 ed il 18 e, più recentemente, il 31-33 e 35. La conoscenza di tali correlazioni non è però traducibile, allo stato attuale,

in una organica attività di selezione clinica.

L'età mediana di insorgenza è 51 anni per le forme invasive, ma scende a 32 per le forme intraepiteliali.

Diagnosi

Il cervicocarcinoma in stadio iniziale è spesso asintomatico.

I sintomi, quando presenti, sono aspecifici: spotting, leucorrea maleodorante.

Il sospetto diagnostico di cervicocarcinoma si pone sulla base di un referto dubbio o positivo all'esame citologico cervicale. La colposcopia rappresenta, successivamente, l'esame di secondo livello in quanto valuta la cervice uterina con citologia anormale e permette la localizzazione della zona della portio dove eseguire la biopsia per l'esame istologico.

Dove non sono operativi programmi di screening può accadere che il sospetto di neoplasia cervicale venga posto dopo un esame clinico (forma esofitica con tessuto friabile facilmente sanguinante, forma endofitica con cervice dura; a volte l'esocervice può sembrare integra ed il collo uterino può assumere forma a "barilotto". Altre volte si può avere la forma ulcerativa, con formazione di un "cratere" più o meno profondo).

La biopsia cervicale deve essere effettuata su tutte le lesioni clinicamente sospette preferibilmente sotto guida colposcopica. Quando la citologia suggerisce la presenza di una neoplasia cervicale ma non vi è alcuna lesione visibile macroscopicamente o colposcopicamente deve essere effettuata una conizzazione con curettage frazionato. La conizzazione può essere eseguita con: lama fredda, con laser CO2 o con ansa diatermica ad onde radio ad alta frequenza. Essa è indicata nelle seguenti condizioni:

- 1) non vi è lesione visibile colposcopicamente
- 2) l'epitelio atipico si estende lungo il canale cervicale e la lesione non può essere adeguatamente visualizzata all'esame colposcopico in tutta la sua estensione
- 3) vi è discrepanza tra il risultato della biopsia eseguita in corso di colposcopia e l'esame citologico
- 4) la diagnosi di microinvasione deriva da una biopsia a morso cervicale
- 5) il curettage endocervicale identifica una CIN.

Posta la diagnosi istologica di cervicocarcinoma si deve procedere alla stadiazione.

Stadiazione

L'attuale stadiazione del cervicocarcinoma invasivo (stadio &Mac179; IA2) è quella proposta dalla FIGO a Montreal nel 1994 (vedi tab. 1).

Stadiazione FIGO	
Stadio 0 (T0)	Carcinoma in situ, carcinoma intraepiteliale.
Stadio I (T1)	Il carcinoma è strettamente limitato alla cervice.
IA	Carcinoma preclinico, diagnosticabile solo al microscopio.
IA 1	Invasione stromale < 3 mm, estensione orizzontale < 7 mm.

IA 2 (T1c)	Invasione stromale > 3 mm e < 5 mm, misurati dalla membrana basale dell'epitelio sia di superficie che pseudoghiandolare. Estensione orizzontale < 7 mm. Il coinvolgimento degli spazi linfoematici non modifica lo stadio ma deve essere segnalato.
IB (T1b)	Lesione che eccede i limiti dello stadio precedente, che può o meno essere clinicamente apprezzabile. Il coinvolgimento degli spazi linfoematici non modifica lo stadio ma deve essere segnalato.
IB 1	Dimensione della cervice < 4 cm.
IB 2	Dimensione della cervice > 4 cm.
Stadio II (T2)	Il carcinoma si estende oltre la cervice senza raggiungere la parete pelvica. Coinvolge la vagina ma non raggiunge il terzo inferiore.
IIA	Assenza di evidente coinvolgimento parametriale.
IIB	Evidente coinvolgimento parametriale.
Stadio III (T3)	Il carcinoma è esteso fino alla parete pelvica. Non si apprezza spazio libero da tumore tra neoplasia e la parete pelvica alla esplorazione rettale.
IIIA	Assenza di estensione alla parete pelvica, ma coinvolgimento del terzo inferiore della vagina.
IIIB	Estensione alla parete pelvica, o idronefrosi, o rene escluso.
Stadio IV (T4)	Il carcinoma ha clinicamente coinvolto la mucosa della vescica o del retto o è esteso oltre la pelvi vera.
IVA	Estensione agli organi adiacenti.
IVB	Diffusione agli organi distanti (addome, polmoni, scheletro, ecc.)

Le procedure diagnostiche suggerite dalla FIGO per la stadiazione del cervicocarcinoma sono: esame vaginale bimanuale e vagino-rettale (eventualmente in narcosi), colposcopia, biopsia (già citate nelle procedure diagnostiche), Rx torace, urografia. Cistoscopia e proctosigmoidoscopia solo per sospetto clinico di invasione.

Esami strumentali utili per individualizzare la terapia ma non previsti per la definizione dello stadio sono: TAC, RMN, linfoangiografia e le procedure chirurgiche di stadiazione.

Le regole per una corretta stadiazione clinica, secondo la FIGO sono:

- lo stadio deve essere definito clinicamente prima di qualsiasi programma terapeutico
- la stadiazione clinica va effettuata immediatamente dopo la diagnosi di cervicocarcinoma
- definito lo stadio esso non deve essere modificato successivamente
- nei casi di dubbio clinico tra due stadi deve essere scelto lo stadio inferiore.

La stadiazione FIGO basata su dati clinici e strumentali presenta una discrepanza con i dati patologici nel 20-60% dei casi.

L'ultrasonografia, la TAC e la RMN proposte per superare i limiti della stadiazione clinica non hanno dimostrato un reale vantaggio.

Fattori prognostici

Utili per un corretto inquadramento nosologico ma non determinanti per la stadiazione. Essi sono:

Stadio: rappresenta uno dei più importanti fattori prognostici; ad esso sono direttamente correlati il rischio di metastasi linfonodali e la sopravvivenza.

Sopravvivenza in base allo stadio: Stadio I 85%, Stadio II 66%, Stadio III 39%, Stadio IV 11%.

Profondità di invasione stromale: carattere differenziale tra stadio IA1 (< 3 mm) e stadio IA2 (> 3 < 5 mm). È correlata con il rischio di metastasi linfonodali e di recidiva locale (< 3 mm: N+0,2%; tra 3 e 5 mm: N+6,8%; tra 6 e 10 mm: N+14%; &Mac179; 20 mm: N+46%).

Estensione orizzontale: è correlata dal rischio di metastasi linfonodali e di recidiva locale.

Dimensione del tumore: il diametro cervicale è carattere differenziale tra lo stadio IB1 (&Mac178; 4 cm) e IB2 (&Mac179; 4 cm). È un importante fattore prognostico per l'insorgenza di recidive pelviche e per il rischio di metastasi linfonodali. Alle dimensioni del tumore è correlata la sopravvivenza.

Stato linfonodale: è il principale fattore prognostico a cui sono strettamente correlati sia gli indici di sopravvivenza che le recidive. A parità di stadio, infatti, in presenza di coinvolgimento linfonodale la sopravvivenza è peggiore. La sopravvivenza a 5 anni è dell'85-90% nei casi N- e del 50% in quelli N+.

Diffusione neoplastica negli spazi capillarosimili, ematici e linfatici: sono tutti fattori correlati con il rischio di metastasi linfonodali, con le recidive e con la sopravvivenza.

Tipo istologico, grado di differenziazione, recettori ormonali, virus e oncogeni, modalità di infiltrazione e reazione flogistica peritumorale: oggetto ancora oggi di studio. I risultati sono contraddittori. Non sembrano influire sulla prognosi.

Terapia

I trattamenti impiegati per il cervicocarcinoma sono principalmente due: la chirurgia e la radioterapia. Queste due modalità di trattamento sono riconosciute come ugualmente efficaci sia per il controllo locale della malattia,

sia per i risultati positivi sulla sopravvivenza.

Il trattamento chirurgico è utilizzato prevalentemente quando la malattia è in fase iniziale. Con il progredire dello stadio la terapia prevalentemente utilizzata è quella radiante. Questa scelta è condizionata anche dall'età della paziente, trattandosi spesso di donne giovani, nelle quali il trattamento radioterapico può influire negativamente sulla funzione endocrina ovarica e sessuale. Il trattamento chirurgico evita le complicazioni legate alle alte dosi radioterapiche ed assume, inoltre, un importante ruolo nella valutazione dei vari fattori istopatologici che hanno un significato prognostico.

Stadio IA: la FIGO lo suddivide in IA1, comprendente quelle lesioni con invasione stromale inferiore a 3 mm ed estensione orizzontale inferiore a 7 mm, IA2 lesioni con invasione stromale tra 3 e 5 mm ed estensione orizzontale inferiore a 7 mm. Tale suddivisione viene effettuata per definire il rischio di metastasi linfonodali.

La diagnosi di carcinoma allo stadio IA non può essere posta sulla base di una semplice biopsia ma è necessario effettuare una conizzazione allo scopo di evidenziare i caratteri essenziali per un corretto inquadramento nosologico. Solo in tal modo è possibile stabilire la profondità di invasione e valutare i fattori prognostici. Per lesioni con invasione inferiore a 3 mm in assenza di fattori prognostici sfavorevoli una chirurgia conservativa è appropriata, dal momento che il rischio di metastasi linfonodali è estremamente basso (0,2%). I fattori che possono influire sulla decisione di adottare un trattamento conservativo sono: l'età della paziente, il desiderio di prole, l'assenza di patologia genitale concomitante, la disponibilità ad un adeguato follow-up. Nei casi IA1 con fattori prognostici sfavorevoli il trattamento deve essere personalizzato potendosi effettuare in alternativa un intervento di isterectomia extrafasciale (Piver I).

Nello stadio IA2 il rischio di metastasi linfonodali è del 6,8% e rappresenta il nodo cruciale nella scelta della terapia che non può che essere personalizzata: il trattamento può essere conservativo (conizzazione) o radicale (isterectomia sec. Piver II con linfadenectomia pelvica). In assenza di fattori prognostici sfavorevoli ed in casi selezionati, al fine di conservare la fertilità, può essere consentita l'esecuzione di un'ampia conizzazione purché i margini di resezione chirurgici siano indenni da neoplasia e la paziente offra garanzie di follow-up adeguato.

Il trattamento conservativo determina un rischio di recidiva del 11-12% (sovrapponibile a quello ottenuto con una isterectomia extrafasciale sec. Piver I) e di mortalità del 2-6%.

Il trattamento radicale determina un rischio di recidiva del 2% ed un azzeramento della mortalità. La conizzazione come trattamento definitivo degli stadi IA2 richiede, quindi, alcuni criteri quali:

- 1) desiderio di mantenimento della fertilità
- 2) collaborazione della paziente per un adeguato follow-up
- 3) margini del cono liberi da neoplasia
- 4) assenza di interessamento degli spazi linfovaskolari
- 5) procedura istopatologica conforme agli standard.

La terapia chirurgica delle lesioni neoplastiche iniziali della portio deve essere personalizzata attuando demolizioni minime con massima garanzia di efficacia.

Stadio IB-IIA: l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica sistematica e la radioterapia transcutanea con brachiterapia conseguono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza (80-90%).

L'opzione terapeutica è influenzata dall'età, dalla conservazione della funzione ovarica, dalle condizioni generali della paziente.

Le complicanze, anche se qualitativamente differenti, sono sovrapponibili nelle due diverse modalità terapeutiche.

Nelle pazienti irradiate in prima istanza per neoplasia allo stadio IB2 non sarebbe giustificata una isterectomia postradioterapia per l'aumento dei costi e della mortalità senza un evidente vantaggio in termini di controllo locale della malattia.

La chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia consente di ottenere risposte obiettive nel 50% dei casi ma non modifica la prognosi né i termini di sopravvivenza né nel controllo locale della malattia. Al contrario incoraggianti sembrano essere i risultati della chemioradioterapia concomitanti.

L'integrazione di chirurgia e radioterapia non ha prodotto alcun incremento terapeutico ma a fronte di una drastica riduzione delle recidive pelviche si assiste ad un significativo incremento delle recidive a distanza senza alcun impatto sulla sopravvivenza.

Stadio IIB: il trattamento standard è la radioterapia esterna con brachiterapia. Tale metodo determina una sopravvivenza a 5 anni tra il 38 ed il 60%. Circa il 30% delle donne allo stadio IIB hanno metastasi ai linfonodi paraaortici.

Alcuni centri trattano tali pazienti con l'isterectomia radicale sec. Piver III con linfadenectomia pelvica con sopravvivenza assimilabile a quella ottenuta mediante radioterapia.

La linfadenectomia aortica sembra indicata nei tumori con diametro superiore a 4 cm e con linfonodi pelvici positivi.

Stadio III e IV: la radioterapia esterna e la brachiterapia rappresentano lo standard terapeutico in questi stadi. La sopravvivenza a 5 anni al III stadio è compresa tra il 20 ed il 40%, mentre al IV stadio oscilla tra il 5 ed il 20%.

Cervicocarcinoma invasivo dopo isterectomia semplice: in presenza di cervicocarcinoma invasivo inaspettato dopo isterectomia semplice, effettuata per patologia benigna, in caso di coinvolgimento neoplastico dei margini di resezione deve essere eseguita una radioterapia postoperatoria nel più breve lasso di tempo possibile. Infatti la sopravvivenza di tali pazienti è direttamente correlata alla tempestività del trattamento. Non si deve eseguire un intervento di isterectomia senza avere effettuato un esame colpocitologico.

Carcinoma del moncone: tale neoplasia deve essere trattata come quella insorta su un utero intatto. I risultati sia in termini di cura che di sopravvivenza sono sovrapponibili nei due gruppi di pazienti.

Terapia delle recidive: la terapia di una recidiva varia in base alla terapia precedentemente eseguita ed alla sede della recidiva.

È possibile effettuare una terapia curativa solo nelle pazienti con recidiva pelvica centrale senza segni di metastasi linfonodale o a distanza.

Nelle pazienti trattate con radioterapia in prima istanza è improponibile un secondo trattamento radioterapico per la costante associazione con

complicanze inaccettabili. La pelvectomia anteriore, posteriore o totale rappresenta la procedura di scelta nella recidiva pelvica centrale dopo radioterapia primaria in assenza di diffusione extrapelvica del tumore e/o di metastasi linfonodali. Questo intervento, altamente mutilante, comporta una notevole percentuale di complicanze postoperatorie e seri problemi psicologici. Per tali ragioni non deve essere effettuato a scopo palliativo.

Il trattamento delle pazienti con recidiva pelvica centrale dopo intervento chirurgico primario è la radioterapia esterna con RT intracavitaria; in casi selezionati si può ricorrere alla evisceratio pelvica. In caso di recidiva laterale o periferica (invasione dei parametri, fissazione alla parete pelvica, metastasi linfonodali) è indicata la chemioterapia.

FOLLOW-UP

Il follow-up delle pazienti permette di individuare precocemente la comparsa delle recidive, e delle complicanze tardive.

La prognosi di tali pazienti è, infatti, anche legata alla precocità con la quale viene diagnosticata una recidiva. I controlli periferici comprendono l'esame clinico generale e la visita ginecologica vagino-rettale, il Pap-test, gli esami di laboratorio di routine.

Altri esami vanno eseguiti quando richiesti dalla situazione clinica.

È consigliabile una scadenza di quattro mesi per i primi due anni dall'intervento, e di sei mesi fino al quinto anno.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Epidemiologia e fattori di rischio

Nell'ultimo decennio il carcinoma dell'endometrio è notevolmente aumentato nei paesi sviluppati rappresentando l'8-10% di tutte le neoplasie femminili, mentre in India e nell'Asia meridionale l'incidenza è del 2-4%. In Italia il carcinoma dell'endometrio rappresenta il 5-6% dei tumori femminili con 4.000 nuovi casi annui.

Fattori di rischio

Endogeni: - menarca precoce

- menopausa tardiva

- anovularità (policistosi ovarica)

- fattori costituzionali (obesità, diabete, ipertensione arteriosa)

- genetici e familiari (al carcinoma endometriale da solo o associato con altre neoplasie: mammella, ovaio, colon)

- tumori ovarici estrogenosecernenti.

esogeni: - dietetici

- ERT (dose e durata)

- Tamoxifene

Fattori di protezione

- contraccezione con Ep
- età avanzata all'ultimo parto.

Precursori e anatomia patologica

Si deve considerare precursore del carcinoma endometriale dell'endometrio solo la iperplasia con atipie anche se essa non costituisce un passaggio obbligatorio in quanto ben il 30% dei carcinomi endometrioidi si associa ad atrofia della mucosa circostante. L'iperplasia senza atipie, perciò, non è da considerare lesione preneoplastica ma soltanto espressione di stimolazione estrogenica non bilanciata.

Si ritiene precursore del carcinoma endometriale di tipo sieroso una lesione indicata come "carcinoma endometriale intraepiteliale".

La classificazione istologica del carcinoma dell'endometrio riflette le ampie possibilità di differenziazione della cellula ghiandolare di derivazione mulleriana:

1. Adenocarcinoma endometriale
 - a. con differenziazione squamosa
 - b. secretivo
 - c. ciliato
2. Adenocarcinoma mucinoso
3. Adenocarcinoma sieroso
4. Adenocarcinoma a cellule chiare
5. Carcinoma squamoso
6. Carcinoma indifferenziato
7. Tumori misti
8. Tumori inclassificabili

In linea generale la prognosi appare correlata più alla cellula d'origine che determina il sottotipo che al grado istologico della neoplasia.

Mentre il carcinoma endometriale con le sue varianti è legato ad un iperestrinismo e compare, in genere, entro i 60 anni, gli altri istotipi si sviluppano in prevalenza da cellule mulleriane pluripotenti in endometri atrofici e prediligono la menopausa avanzata.

Così l'adenocarcinoma sieroso - papillifero caratterizzato da un comportamento aggressivo (45% di sopravvivenza a 5 anni negli stadi I e II) e da una tendenza alla recidiva addominale insorge prevalentemente in menopausa avanzata, in assenza di un clima estrogenico ed ha un aspetto istologico che corrisponde a quello degli omonimi carcinomi dell'ovaio.

Il carcinoma "a cellule chiare", piuttosto raro, può combinarsi anche con la forma sierosa a cui lo accomunano anche la tendenza a presentarsi a tarda età ed in uno stadio avanzato, nonché la prognosi sfavorevole.

Vie di diffusione

La via di diffusione preferenziale del carcinoma dell'endometrio è quella linfatica, e le probabilità di coinvolgimento linfonodale sono tanto più alte quanto più l'infiltrazione del miometrio si approssima alla rete linfatica sottosierosa. L'estensione al perimetrio è considerata malattia extrauterina.

Le vie di drenaggio linfatico dell'utero sono essenzialmente tre:

- ai linfonodi paraortici, attraverso il legamento infundibolo-pelvico
- ai linfonodi otturatori, iliaci interni, iliaci esterni e iliaci comuni, attraverso il legamento largo ed i parametri
- ai linfonodi inguinali, attraverso il legamento rotondo.

Di regola le stazioni linfonodali coinvolte sono primariamente quelle pelviche, mentre quelle paraaortiche sono raramente coinvolte come unica manifestazione di diffusione linfonodale.

In circa il 30% delle pazienti con linfonodi pelvici positivi è presente anche un coinvolgimento dei linfonodi paraaortici.

Sintomatologia

Il sintomo principale del carcinoma dell'endometrio è usualmente una perdita ematica vaginale atipica in età postmenopausale, mentre molto più raramente decorre in maniera asintomatica.

Il carcinoma dell'endometrio dovrebbe essere sospettato nelle donne in postmenopausa che hanno perdite ematiche e nelle donne in età pre- e perimenopausale che hanno anomalie del ciclo mestruale quali un flusso mestruale più abbondante, un ridotto intervallo tra due mestruazioni o perdite ematiche intermestruali. Quindi bisogna considerare sempre con sospetto qualsiasi sanguinamento che compaia al di fuori del periodo mestruale e suggerire sempre accertamenti biotipici.

Diagnosi

Attualmente non esistono metodi di screening efficaci per il carcinoma dell'endometrio. L'esecuzione di biopsie di routine nelle donne asintomatiche non ha mostrato vantaggi in termini di costo-beneficio.

La citologia cervico-vaginale secondo Papanicolau non ha alcun ruolo nella diagnosi di carcinoma endometriale. Questo, comunque, può essere sospettato quando si trovano cellule endometriali atipiche nella citologia di donne non gravide in qualsiasi età, e quando cellule endometriali sono rilevate in donne in postmenopausa che non assumono estrogeni.

La citologia endometriale mediante aspirazione, lavaggio o abrasione non trova indicazione nella paziente asintomatica per lo sfavorevole rapporto costo-beneficio e per la scarsa sensibilità e specificità delle metodiche.

La diagnosi di carcinoma endometriale deve essere effettuata istologicamente. Di fronte ad una paziente asintomatica deve essere eseguito un esame istologico su prelievo biotipico ottenuto mediante il classico raschiamento uterino frazionato.

Attualmente il curettage frazionato con biopsia alla cieca sono progressivamente sostituiti da tecniche meno invasive. L'isterectomia costituisce l'esame di primo livello nell'iter diagnostico del carcinoma endometriale in pazienti sintomatiche potendosi effettuare la biopsia endometriale mirata in base ai reperti dell'esame isteroscopico. Inoltre l'isteroscopia permette la valutazione del canale cervicale e quindi della estensione della neoplasia.

Effettuata la diagnosi di carcinoma endometriale su esame istologico bisogna provvedere all'esecuzione di ulteriori accertamenti per valutare la diffusione

della malattia e per programmare il piano terapeutico:

- esame clinico con particolare attenzione al coinvolgimento della cervice, della vagina, dei parametri e degli annessi
- l'isteroscopia, se non effettuata precedentemente, per valutare l'eventuale coinvolgimento del canale cervicale
- l'ecografia transvaginale per valutare l'infiltrazione miometriale e gli annessi
- RMN: da eseguire solo in casi selezionati, rappresenta l'esame più accurato per determinare il grado di invasione del miometrio e per valutare lo staging locale del tumore
- la citoscopia, le rettosigmoidoscopia ed il clisma opaco sono effettuati solo se si sospetta un coinvolgimento della vescica, del colon o del retto.

Stadiazione

La classificazione più seguita è quella della FIGO 1988 (vedi tab. 1) basata sul reperto chirurgico ed istopatologico definitivo che permettono una precisa valutazione dell'estensione della neoplasia e dei suoi fattori prognostici. La classificazione TNM distingue lo staging clinico preoperatorio da quello patologico postoperatorio.

Fattori prognostici

1. tipo istologico
2. grado di differenziazione istologica

Stadiazione del carcinoma del corpo uterino		
Stadio IA	G 123	tumore limitato all'endometrio
Stadio IB	G 123	invasione di meno della metà dell'endometrio
Stadio IC	G 123	invasione di più della metà dell'endometrio
Stadio IIA	G 123	compromissione delle sole ghiandole endocervicali
Stadio IIB	G 123	invasione dello stroma cervicale
Stadio IIIA	G 123	il tumore invade la sierosa, e/o gli annessi, e/o citologia peritoneale positiva
Stadio IIIB	G 123	metastasi vaginali
Stadio IIIC	G 123	metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraortici
Stadio IVA	G 123	invasione tumorale della vescica e/o della mucosa intestinale
Stadio		metastasi a distanza comprese le metastasi

IVB		intraaddominali e/o le metastasi nei linfonodi inguinali
-----	--	--

3. profondità di invasione miometriale
4. coinvolgimento cervicale
5. invasione vascolare
6. presenza di iperplasia endometriale atipica associata
7. stato dei recettori per il progesterone
8. ploidia del DNA
9. coinvolgimento degli annessi
10. citologia peritoneale
11. metastasi linfonodali pelviche e para-aortiche.

Terapia

L'intervento chirurgico rappresenta la terapia d'elezione per tale neoplasia. Infatti esso consente una corretta stadiazione ed individuazione delle pazienti ad alto rischio di recidiva e, di conseguenza, di porre l'indicazione all'eventuale terapia postchirurgica.

L'intervento di scelta è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale per via addominale, colpectomia del terzo superiore della vagina, lavaggio pelvico per esame citologico, la linfadenectomia pelvica e lomboaortica.

Motivo ancora aperto di discussione è se la linfadenectomia debba essere effettuata sempre o possa essere omessa in alcuni casi: è riconosciuto il ruolo diagnostico mentre non esistono ancora dati sul ruolo terapeutico della asportazione dei linfonodi positivi.

La linfadenectomia può essere omessa in caso di malattia G1 - G2 ed infiltrazione miometriale inferiore al 50% (Stadio IA - IB) per la scarsa frequenza di metastasi linfonodali pelviche ed aortiche.

La linfadenectomia pelvica è ritenuta opportuna in tutte le pazienti con linfonodi palpabili intraoperatoriamente, in caso di neoplasia G3, nei tumori di qualsiasi grado istologico con invasione superiore al 50% del miometrio, quando vi è infiltrazione dello stroma cervicale, nei casi di neoplasia con istotipo diverso dall'adenocarcinoma endometrioidale.

L'isterectomia vaginale trova indicazione preferenziale nelle pazienti obese e/o con gravi patologie concomitanti che controindicano l'intervento per via addominale.

Quando vi è una dimostrata infiltrazione dello stroma cervicale l'intervento appropriato è l'isterectomia radicale.

Nelle pazienti con istotipo sieropapillifero è indicato associare l'omentectomia infracolica.

La radioterapia transcutanea con brachiterapia è indicata in caso di pazienti inoperabili per gravi patologie concomitanti e nelle pazienti con malattia avanzata per coinvolgimento dei parametri, diffusione alla vescica o al retto.

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante più diffusa è la radioterapia esterna sulla pelvi da sola od in combinazione con la radioterapia intracavitaria: la sua efficacia è riconosciuta per il controllo locale della malattia. È ancora oggetto di studio la

chemioterapia adiuvante.

È riconosciuta l'opportunità di eseguire terapia adiuvante in caso di linfonodi positivi.

I tumori limitati alla sola mucosa endometriale (IA con qualsiasi grading), ed i tumori con infiltrazione miometriale inferiore al 50% (IB grading 1 e 2) non necessitano di terapia adiuvante.

I tumori IBG3 e IC di qualsiasi grading necessitano di terapia adiuvante postchirurgica.

Il trattamento standard è l'irradiazione transcutanea di tutta la pelvi con eventuale brachiterapia.

Nello stadio II e III il trattamento adiuvante alla chirurgia è la radioterapia transcutanea pelvica eventualmente associata a brachiterapia.

In caso di metastasi linfonodali paraaortiche sia in caso di positività del washing peritoneale alcuni centri effettuano la radioterapia transcutanea sul campo aortico nel primo caso o irradiano l'intero addome nel secondo caso riportando un incremento della sopravvivenza ma con frequenti complicanze ed una mortalità piuttosto elevata. Per tale motivo altri centri limitano la RT al campo pelvico ed affidano alla chemioterapia il controllo della malattia extrapelvica.

Nello stadio IV quando è possibile una citoriduzione la radioterapia viene effettuata dopo il tempo chirurgico mediante irradiazione dell'intero addome, od in alternativa mediante irradiazione pelvica transcutanea associata a chemioterapia per il controllo sistemico. Quando non è possibile la citoriduzione, la radioterapia è utilizzata come trattamento esclusivo con irradiazione esterna della pelvi e brachiterapia intracavitaria.

La terapia ormonale non trova indicazione come terapia adiuvante.

La chemioterapia principalmente CAP o associazione platino con antracicline, è utilizzata principalmente negli istotipi speciali come terapia adiuvante.

Terapia delle recidive

È possibile effettuare una terapia curativa solo nelle pazienti con recidive locali. La terapia di una recidiva varia in base alla terapia precedentemente eseguita ed alla sede della recidiva.

Il trattamento delle pazienti con recidiva pelvica centrale dopo intervento chirurgico primario è la radioterapia esterna con brachiterapia; un secondo intervento chirurgico è raramente indicato.

Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo intervento chirurgico e radioterapia devono effettuare una chemioterapia adiuvante.

Il trattamento di elezione delle recidive a distanza è la chemioterapia.

FOLLOW-UP

Il follow-up delle pazienti permette di individuare precocemente la comparsa delle recidive, e delle complicanze tardive.

La prognosi di tali pazienti è, infatti, anche legata alla precocità con la quale viene diagnosticata una recidiva.

I controlli periodici comprendono l'esame clinico generale e la visita

ginecologica vagino-rettale, il Pap-test, gli esami di laboratorio di routine. Altri esami vanno eseguiti quando richiesti dalla situazione clinica. È consigliabile una scadenza di quattro mesi per i primi due anni dall'intervento, e di sei mesi fino al quinto anno.

LE NEOPLASIE EPITELIALI DELL'OVAIO

Rappresentano l'80-90% delle forme maligne. L'incidenza e la mortalità sono in aumento nelle civiltà industrializzate, sebbene il Giappone presenti l'incidenza minore. In Italia la mortalità si aggira sui 3000 casi per anno (vedi progetto finalizzato del Consiglio Nazionale Ricerche) con un'incidenza di circa 15 casi per 100000 donne dai 35 ai 65 anni.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici sono piuttosto recenti, tuttavia, hanno permesso di individuare alcuni gruppi di popolazione a rischio maggiore:

- donne con parenti di I° grado affette da tumore dell'ovaio, tumore della mammella e tumore del colon
- nullipare
- donne sottoposte a tecniche di fecondazione assistita con stimolazione dell'ovulazione.

Non sono stati individuati fattori protettivi sullo sviluppo di un tumore epiteliale ovarico, tuttavia è rilievo epidemiologico comune una diminuzione dell'incidenza in donne che usino contraccettivi orali estro-progestinici per lunghi periodi.

Screening

L'ipotesi di uno screening di massa in ampi gruppi di popolazione apparentemente sana è frustrato dai seguenti motivi:

1) il costo economico (un'analisi approssimativa dei costi di un singolo screening comprende: visita medica, ecografia addominale e i costi di organizzazione e, riservando ai soli casi sospetti un'ulteriore ecografia transvaginale e il CA 125), si aggira sulle 50.000 per donna esaminata pari a lire 5.000.000.000 x 100.000 donne.

2) ripetitività data la maggiore incidenza delle neoplasie ovariche nel gruppo 35/65 anni e la rapidità d'insorgenza di tale neoplasia, lo screening andrebbe ripetuto con una relativa frequenza per determinare una reale diminuzione della mortalità.

Per i motivi suddetti non vi è un'indirizzo verso gli screening di massa, mentre vi sono iniziative d'indagine in sottogruppi di donne considerate a rischio epidemiologico maggiore e, quindi, numericamente limitati.

Procedure e aspetti considerati:

- diagnosi
- stadiazione clinica

- diagnosi istopatologica
- terapia chirurgica delle forme circoscritte
- terapia chirurgica delle forme avanzate (citoriduzione primaria)
- chemioterapia
- seconda chirurgia o second look
- terapia chirurgica conservativa
- follow-up

Diagnosi

Abitualmente tardiva poiché il I° stadio (con prognosi di guaribilità che si aggira su 85-95%) rappresenta circa il 20% nelle casistiche più vaste. Negli stadi successivi i sintomi che inducono ad un'approfondimento diagnostico sono legati alla diffusione della neoplasia più che alla neoplasia primaria e, pertanto, determinano una rapida caduta della sopravvivenza. Questo aspetto pone le neoplasie dell'ovaio fra le forme a prognosi più infausta fra tutte le neoplasie sia femminili che maschili.

Il frequente ricorso alla ecografia, (meglio ancora all'eco-doppler e alla ricerca dei markers tumorali (in particolare il CA 125) hanno migliorato la diagnosi precoce che tuttavia, come già detto, incide per circa il 20% dei casi. Per convenzione comune si considerano sospette e quindi da indagare le masse ovariche con Ø superiore a 5 cm. individuate nel corso di una corretta visita ginecologica. Il Ø convenzionale di 5 cm. ha maggior valore nelle Pazienti già in menopausa in cui non vi è interferenza diagnostica di forme funzionali. L'adozione di metodiche invasive (agoaspirato per esame citologico, laparoscopia) può essere giustificato nell'ambito di uno screening su gruppi di donne esposte ad un rischio epidemiologico maggiore.

Stadiazione clinica

Per le neoplasie dell'ovaio la suddivisione in stadi clinici FIGO è generalmente preferita alla stadiazione TNM.

Diagnosi istopatologica

L'esame istologico estemporaneo deve essere considerato obbligatorio ed abituale nel corso dell'intervento chirurgico poiché esso determina l'ampliamento o la riduzione della chirurgia stessa e non è ammissibile l'approccio chirurgico ad una patologia ovarica in assenza di tale possibilità.

Terapia chirurgica delle forme circoscritte (Stadio I-II)

In realtà per le neoplasie epiteliali dell'ovaio la corretta stadiazione è solo chirurgica. Per le forme iniziali, la stadiazione si integra con la terapia stessa e comprende al momento dell'intervento le seguenti tappe chirurgiche:

- aspirazione del liquido libero in cavità, lavaggio peritoneale per esame citologico

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

Stadio I Tumore limitato alle ovaie

Stadio Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di

IA	tumore sulla superficie esterna, capsula intatta
Stadio IB	Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta
Stadio IC	Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
Stadio II	Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica
Stadio IIA	Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
Stadio IIB	Estensione ad altri tessuti pelvici
Stadio IIC	Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
Stadio III	Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentata al piccolo intestino o all'omento.
Stadio IIIA	Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.
Stadio IIIB	Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori a 2 cm. Linfonodi negativi.
Stadio IIIC	Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o Infonodi retro peritoneali inguinali positivi
Stadio IV	Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza, versamento pleurico con esame citologico positivo presenza di metastasi epatiche intraparentimali.

- Ovarossipingectomia bilaterale ed isterectomia totale (solo nei casi sicuramente localizzati ad un solo ovaio in donna giovane, desiderosa di figli, senza altre lesioni addominali si potrà considerare chirurgia conservativa)
- Exeresi dei peduncoli ovarici all'origine
- Omantectomia infracolica (in caso di positività macroscopica anche omantectomia gastrocolica)
- Appendicectomia (solo se otticamente interessata)
- Linfadenectomia retroperitoneale (vedi paragrafo interessamento linfonodale)
- Biopsia di ogni area otticamente sospetta
- Biopsia a randon - in assenza di localizzazioni macroscopiche - nelle sedi aderenziali, plica vescico-uterina, docce paracoliche, douglas, diaframma dove più frequentemente si scoprono localizzazioni microscopiche.

La via di diffusione linfatica è stata maggiormente indagata negli ultimi 20 anni. L'incidenza delle metastasi linfonodali varia con lo stadio clinico di malattia e con l'istologia del tumore. Considerando le casistiche più vaste l'incidenza delle metastasi linfatiche è del 12-20% per lo stadio II, del 48-61% per lo stadio III e 67-100% per lo stadio IV.

L'interessamento linfonodale è maggiore nell'istotipo sieroso e minore nell'istotipo mucinoso.

Sulla base di questi dati l'asportazione di linfonodi retroperitoneali è considerata necessaria negli stadi iniziali (stadio I e II) mentre diminuisce il suo valore terapeutico nelle forme più avanzate, quando la malattia interessa estesamente gli organi endo-peritoneali.

Terapia chirurgica delle forme avanzate citoriduzione primaria (Stadi III - IV)

In queste situazioni l'indicazione terapeutica riflette due indirizzi di base determinati dalla obbligatoria integrazione terapeutica fra chirurgia e chemioterapia:

- 1) chirurgia iniziale finalizzata alla più ampia asportazione delle sedi neoplastiche con lo scopo di ridurre drasticamente la popolazione cellulare neoplastica rendendo più efficace la successiva chemioterapia concentrata su una minore quantità di malattia
- 2) chemioterapia iniziale finalizzata alla distruzione della cellularità neoplastica allo scopo di facilitare la successiva chirurgia.

Ambedue questi indirizzi sono soggetti a continue revisioni determinate dall'orientamento delle singole Scuole. È ovvio che nel privilegiare l'uno o l'altro indirizzo giochino in modo determinante l'affinamento chirurgico e le combinazioni chemioterapiche in continua evoluzione.

In particolare per quanto riguarda il punto 1 non è possibile codificare la variabilità delle procedure chirurgiche che possono spaziare ad una resezione intestinale e più impegnative resezioni diafframmatiche, asportazioni di metastasi epatiche paranchimali, splenectomia ecc. Tali procedure comportano, comunque, un'alto rischio di complicazioni la cui insorgenza non può essere del tutto eliminata se non a costo della rinuncia ad una terapia chirurgica proficua. Per quanto riguarda il punto 2 la chemioterapia deve essere erogata con le dosi massime tollerabili, e quindi non priva di tossicità: in caso contrario

difficilmente essa raggiungerà lo scopo di rendere più agevole la successiva chirurgia che rappresenta, comunque, l'obiettivo finale di tale indirizzo. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, negli stadi III e IV non supera, nelle migliori casistiche, il 30% a 5 anni.

Chemioterapia

È determinante nel trattamento nelle forme avanzate, sia in associazione alla chirurgia, sia come terapia unica nelle forme del tutto inoperabili.

La maggior parte dei farmaci antitumorali sono stati sperimentati nelle neoplasie dell'ovaio, tuttavia allo stato attuale vi è generale consenso sull'uso dei farmaci contenenti platino (cis-platino e carbo-platino) usati singolarmente o in associazione a ciclofosfamide e più recentemente ai taxani. Altri farmaci come la gemcitabina, topotecan, irinotecan hanno dimostrato una loro attività, in particolare quando associati a composti contenenti platino, tuttavia non sono ancora disponibili dati su ampie casistiche.

Gli schemi di mono e polichemioterapia sono innumerevoli e non analizzabili nell'ambito di "Linee-guida" poiché i dati comparativi, su farmaci maggiormente in uso, non rivelano differenze di sopravvivenza tali da suggerire scelte prioritarie.

Seconda chirurgia e second look

Sta ad indicare un secondo tentativo chirurgico con due diverse finalità:

- 1) secondo atto chirurgico dopo chirurgia primaria e chemioterapia già programmato al momento della diagnosi iniziale di forme avanzate, ha come scopo l'eradicazione di aree neoplastiche che non siano state asportabili alla prima chirurgia. Nella seconda chirurgia vi sono le stesse convinzioni e le stesse obiezioni che si incontrano per la chirurgia primaria delle forme avanzate, ed i suggerimenti sulle procedure chirurgiche sono gli stessi, ricordando che quando vi sia stata cospicua riduzione della diffusione neoplastica è necessario il massimo impegno per l'asportazione delle sedi ancora interessate - sia endoperitoneali che retroperitoneali - poiché tale tempo costituisce spesso l'ultima possibilità di una terapia realmente proficua in termini di sopravvivenza a lungo termine. Tale tempo chirurgico può comportare gli stessi rischi e le stesse complicazioni per quanto già detto nel capoverso Terapia chirurgica delle forme avanzate.
- 2) per confermare la sicura scomparsa di malattia - e quindi interrompere il trattamento - nelle forme inizialmente avanzate e già trattate con chirurgia primaria e chemioterapia. Essa ha ancora un'indicazione quando non sia possibile supplirla con un'attendibile laparoscopia ed è spesso indicata in alcuni protocolli di terapia randomizzati e gestiti da grosse Unità operative.

Terapia conservativa

Può essere considerata nei casi che risultino istologicamente all'esame estemporaneo "tumori a bassa malignità potenziale" o "borderline" o "invasivi stadio I" in donne giovani e/o desiderose di prole e solo dopo specifico consenso informato, poiché le recidive nei successivi 10 anni sono del 15-30%. L'esame istologico estemporaneo non sempre può dare la certezza sulla profondità di invasione, potendosi avere un peggioramento diagnostico all'esame definitivo, e quindi la rivalutazione del caso anche in senso di

ulteriore chirurgia demolitiva.

La proposta e l'accettazione di terapia chirurgica conservativa da parte della Paziente - edotta sui rischi che essa comporta - non è ottenibile durante l'intervento, in anestesia generale e, pertanto, va prevista prima dell'intervento stesso.

Si tratta frequentemente di forme iniziali (stadio I-II). La decisione per una terapia conservativa (exeresi delle cisti uni o bilaterali con conservazione dell'ovaio, o ovariectomia unilaterale) deve essere formulata considerando tre fattori:

- studio clinico della neoplasia (suggerendo di limitare l'indicazione agli stadi Ia - b - c, e nei rari casi in cui si abbia come unica diffusione l'interessamento linfonodale)
- la presenza di impianti non invasivi più frequentemente localizzati al peritoneo visceroparietale, Douglas, omento, sierosa uterina e salpingea
- liquido lavaggio positivo per cellule neoplastiche.

Una stadiazione completa è obbligatoria pur preservando gli organi riproduttivi. La opportunità o meno delle successive chemioterapie sarà determinata dallo stadio di diffusione, evitando uso di antitumorali su cui vi sia dubbio di effetto teratogeno o di danno gonadico.

Follow-up

Nessun suggerimento sul follow-up che, sia per la frequenza che per le modalità, è condizionato dall'ultima valutazione dello stato di malattia.

Il controllo del marker CA 125 (per i casi che esprimono tale marcatore) e della ecografia addomino-pelvica, sono le metodiche più facilmente ripetibili, riservando la TAC, la RM ai casi che pongano quesiti particolari.

La laparoscopia, che peraltro non è procedura ripetibile con frequenza, come già detto, può essere utile nelle forme in remissione clinica, ricordando tuttavia che tale procedura ha un margine del 20-30% di falsi negativi per la presenza di aderenze che ne limitano l'attendibilità.

SCREENING DEL CANCRO OVARICO

Il cancro ovarico costituisce uno dei maggiori impegni terapeutici in campo ginecologico e richiede spesso trattamenti complessi e intensi. Inoltre si deve tener presente che è praticamente impossibile impostare per questa malattia un programma di screening di massa per gli scarsi risultati in termini di prevenzione, per cui viene condotta solo su popolazioni di donne che presentano un alto rischio per questo cancro.

La maggior parte (80%) dei tumori ovarici sono di tipo epiteliale. Per lo più sono asintomatici fino a quanto non producono un elevato grado di metastatizzazione. La conseguenza è che queste pazienti giungono all'osservazione medica quasi sempre (in più dei due terzi dei casi) in uno stato avanzato della malattia.

L'incidenza del Ca Ovarico è di circa 15 casi ogni centomila donne con un picco intorno ai 62 anni. Più dell'80% dei casi avviene in donne in postmenopausa, mentre è poco frequente al di sotto dei 45 anni. La mortalità in Italia è intorno ai 3.000 decessi per anno.

Fattori di rischio

Circa il 5% delle neoplasie ovariche riconosce la familiarità quale fattore di rischio principale. Le principali sindromi genetiche individuate sono:

1. Situ-Specific Familial Ovarian Cancer - anche se in questi casi è stato evidenziato un generico maggior rischio di sviluppare un Ca dell'ovaio, tuttavia è difficile precisare l'entità di questo rischio perché dipende da vari fattori legati alla storia genetica della paziente. Ad esempio, in famiglie con 2 casi di Ca Ovarico documentato in parenti di primo grado (ad esempio madre e sorella) il rischio di ammalarsi di questa malattia è molto alto (50%)
2. Brest/Ovarian Familial Cancer Syndrome - donne con tale sindrome tendono ad avere questi tumori in giovane età e il cancro mammario può essere bilaterale. In queste pazienti il rischio di ammalarsi di Ca Ovarico può essere 2-3 volte maggiore che nella popolazione normale. Recentemente un gene localizzato sul cromosoma 17q (BRCA1 gene) è stato associato a questa sindrome
3. Lince II Syndrome - include il carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinoma endometriale, mammario ed ovarico. Le donne che presentano questa sindrome hanno un rischio di ammalarsi di Ca Ovarico 3 volte maggiore della popolazione normale.

Altri fattori di rischio sono: la nulliparità o la scarsa parità e l'infertilità. Sulla base di osservazione indirette è stato ipotizzato che l'uso di gonadotropine per stimolare l'ovulazione possa essere correlato ad un'aumentata incidenza di neoplasie ovariche. Allo stato attuale non esistono però dati che permettono di convalidare tale ipotesi.

La somministrazione della pillola estroprogestinica, invece, svolge un'azione protettiva, riducendo il rischio di ammalarsi di Ca Ovarico.

Screening

Ancor oggi non è stato sviluppato un valido metodo di screening di massa per evidenziare precocemente il Ca Ovarico. La maggior parte delle pazienti, infatti, giunge all'osservazione medica con uno stadio avanzato della malattia: solo nel 30% dei casi la malattia è ancora confinata all'ovaio al momento della diagnosi.

Un'attenta visita ginecologica-pelvica rimane a tutt'oggi il miglior metodo di screening per il Ca Ovarico: qualunque massa pelvica o tumefazione ovarica evidenziata in età prepubere o postmenopausale si associa ad un elevato rischio di neoplasia maligna.

La ecografia è senz'altro utile nell'evidenziare e localizzare le masse pelviche, non è in grado però di distinguere con accettabile accuratezza le forme maligne da quelle benigne. A questo si deve aggiungere che il ruolo di questo esame in un eventuale screening di massa è quanto meno controverso soprattutto per problemi di costo-benefici. In quest'ambito va precisato che:

- a) l'ecografia transaddominale ha dato risultati incoraggianti, anche se ha

esibito una limitata specificità

b) l'ecografia transvaginale ha mostrato un'alta sensibilità (> 95%) soprattutto nella diagnosi di Ca Ovarico iniziale

c) l'eco-doppler transvaginale si è dimostrato un utile aiuto all'ecografia tradizionale.

Il CA 125 può contribuire alla diagnosi precoce del Ca Ovarico. Per quanto riguarda la sensibilità del test, il CA 125 può evidenziare il 50% delle pazienti con Stadio I della malattia. I dati della letteratura mostrano che la specificità del CA 125 migliora se associato all'ecografia transvaginale o se i livelli di CA 125 sono seguiti nel tempo.

Va sottolineato che i test CA 125 ed ecografia anche se sono molto validi per evidenziare e seguire nel tempo il Ca ovarico, non mostrano però un'elevata specificità e sensibilità, per cui non assumono un ruolo importante in uno screening di massa, soprattutto se valutati alla luce del parametro costo-benefici.

Screening in donne che hanno una storia di familiarità per Ca Ovarico (pazienti in cui è stata ampiamente documentata l'eredità per Ca Ovarica e rientri in una delle sindromi descritte sopra) deve essere estremamente attento per l'alto rischio che questa popolazione ha di ammalarsi. In questi casi il piano di prevenzione deve essere personalizzato tenendo conto dell'età della paziente, del suo programma riproduttivo e dell'entità del rischio. In particolare è stato raccomandato di eseguire in queste pazienti uno stretto controllo con esami ecografici (transaddominale e transvaginale) e CA 125.

Il Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG Committee Opinion 117, 1992) ha precisato che nelle donne in cui è stata ampiamente documentata la familiarità per Ca Ovarico e/o rientrano in una delle sindromi genetiche descritte sopra lo screening deve essere impostato nel modo seguente:

1. donne che vogliono preservare la loro capacità riproduttiva - dovrebbero sottoporsi a controllo ecografico transvaginale ogni 6 mesi e ad annessectomia profilattica una volta completato il programma riproduttivo
2. donne che non desiderano mantenere la loro fertilità - dovrebbero sottoporsi ad annessectomia profilattica dopo un'attenta valutazione del loro pedigree genetico
3. donne con una documentata Lynch II Syndrome - dovrebbero essere trattate come le pazienti dei gruppi precedenti e, in più, essere sottoposte periodicamente a screening mammografico, colonscopico e ad isteroscopia con eventuale biopsia endometriale.

Valutazione della paziente con massa pelvica

La presenza di una massa pelvica in postmenopausa costituisce un elevato rischio di neoplasia maligna. In età fertile invece le tumefazioni pelviche sono rappresentate prevalentemente da patologia benigna. La conseguenza è che l'atteggiamento medico sarà diverso a secondo dell'età della paziente:

A. Paziente in premenopausa - in questo caso l'iter diagnostico deve comprendere la visita ginecologica che deve valutare con attenzione che la tumefazione pelvica non sia sospetta (mobile, di consistenza non dura, unilaterale, a superficie regolare). A questa deve seguire l'indagine ecografica

transaddominale e transvaginale allo scopo di valutare la natura cistica, i contorni regolari, le dimensioni e l'assenza d'eventuali sepimenti o parti solide all'interno della massa, di vegetazioni endo o extracapsulari.

Le dimensioni della massa sono importanti. Se la lesione è inferiore a 8 cm di diametro, il CA 125 normale e tutti gli altri parametri concordano per una formazione benigna, allora è giustificato un atteggiamento d'attesa, che preveda la ripetizione del controllo clinico ed ecografico dopo 60-90 gg. In questo periodo si deve somministrare una terapia di soppressione ormonale con estroprogestinici. Se la lesione non è neoplastica dovrebbe regredire. Se non regredisce o addirittura aumenta di volume, è necessario intervenire chirurgicamente.

Se la cisti ha un diametro superiore a 8 cm è buona norma sottoporre la paziente a trattamento chirurgico d'asportazione della massa perché esiste il rischio che la lesione sia neoplastica.

B. Paziente in postmenopausa - anche in questo caso la paziente deve essere sottoposta all'iter diagnostico che comprende: anamnesi, visita ginecologica, ecografia transaddominale e transvaginale e dosaggio sierico del CA 125. Se questi esami confermano la presenza di una massa pelvica, vi è allora l'indicazione per il trattamento chirurgico, a meno che non si tratti di cisti asintomatiche, uniloculari, senza vegetazioni endo ed extracapsulari, con diametro inferiore ai 5 cm e con CA 125 nella norma. Queste ultime possono essere tenute sotto controllo ecografico per un lungo periodo.

C. Paziente in età prepubere - l'iter diagnostico è identico per le altre classi d'età. Se viene confermata la massa pelvica, si deve effettuare il dosaggio sierico, oltre che del CA 125, anche dell'alfa.fetoproteina e della beta-HCG. In età prepubere qualsiasi massa annessiale documentata richiede una valutazione chirurgica.

CARCINOMA DELLA VULVA

Data la frequenza delle neoplasie intraepiteliali (VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia) è opportuno richiamare brevemente l'attenzione su tale patologia sebbene questo capitolo debba considerare solo il carcinoma invasivo.

Le lesioni di VIN I e VIN II non comportano problemi oncologici mentre il VIN III carcinoma in situ è considerato nella patologia neoplastica.

Epidemiologia

Il carcinoma della vulva è rappresentato in circa il 90% dei casi da forme istologiche squamocellulari. Nella maggioranza dei casi insorge dopo la menopausa sebbene negli ultimi 20 anni sia stato registrato un'abbassamento dell'età a rischio, in particolare per le forme in situ che precedono di circa 10 anni le forme francamente invasive con età media 44 anni. L'associazione con infezione HPV è frequente nelle forme in situ o inizialmente invasive. Fra le cause predisponenti: stati di immunodepressione (congenita, acquisita o

iatrogena come in trapianti d'organo), lesioni cutanee vulvari cronicizzate, variazioni ormonali della menopausa.

Screening

L'unico screening delle forme neoplastiche vulvari è l'attenta e corretta osservazione della vulva e del perineo durante la normale routinaria visita ginecologica con un'approfondimento biotico su lesioni sospette.

Procedure e aspetti considerati

- diagnosi
- stadiazione clinica
- terapia delle forme iniziali
- terapia delle forme avanzate
- chemioradioterapia
- chirurgia ricostruttiva
- follow-up.

Diagnosi

Solo e obbligatoriamente istologica mediante biopsia o exeresi circoscritta, in alcuni casi la citologia da scraping o da apposizione, quando positiva, può essere sufficiente all'orientamento terapeutico.

Stadiazione clinica

Il sistema TNM permette un'accurata stadiazione clinica ed è attualmente il più seguito. In questo sistema T sta per tumore primitivo, N per linfonodi locoregionali, M per metastasi a distanza (vedi tabella).

Terapia

Nelle forme di carcinoma vulvare la terapia elettiva è quella chirurgica. Solo nelle forme localmente avanzate o quando non vi sia la possibilità di un'asportazione con margini di resezione in tessuto sano la chemioradioterapia pre-chirurgica ha una convincente indicazione.

Terapia delle forme iniziali (T i s - V I N I I I - N O - M O)

Exeresi chirurgica, laser, DTC (l'ampiezza dell'exeresi deve essere contenuta e non è giustificata un'exeresi troppo ampia o esteticamente deturpante. È tuttavia necessario che i margini di resezione siano in tessuto sano.

T.N.M.	Definizione
T is	Ca in situ - VIN III
T 1 a	Tumore di Ø •2 cm. confinato a vulva e/o perineo: con invasione stromale non superiore a 1 mm
T 1 b	Tumore di Ø •2 cm confinato a vulva e/o perineo: con invasione stromale superiore a 1 mm
T 2	Tumore di Ø > 2 cm. confinato a vulva e/o perineo

T 3	Tumore di qualsiasi Ø con: interessamento del 1/3 distale, dell'uretra e/o vagina e/o ano
T 4	Tumore di qualsiasi Ø che invade il 1/3 prossimale dell'uretra e/o la mucosa vescicale e/o la mucosa rettale o fisso alla parete ossea
N 0	Assenza di metastasi linfonodali loco-regionali
N 1	Metastasi linfonodali loco-regionali unilaterali
N 2	Metastasi linfonodali loco-regionali bilaterali
M 0	Assenza di metastasi a distanza
M 1	Metastasi a distanza comprese le metastasi linfonodali pelviche

Nei casi associati ad HPV è giustificata un'iniziale terapia medica con chemioterapici locali o interferone.

(T 1 b - T 2): emivulvectomy nelle localizzazioni unilaterali risparmiando, quando possibile, l'asportazione dell'area clitoridea e vulvectomy totale nei casi di bilateralità e di localizzazioni nelle aree centrali.

L'indicazione alla linfadenectomia inguinale è legata alla profondità d'invasione poiché l'interessamento linfonodale varia dal 6,5% quando la profondità non superi i 2 mm, al 25% quando la profondità raggiunga i 5 mm (vedi tabella riassuntiva).

Depth of invasion	Number	Positive nodes	Percentage
<=1 mm	120	0	0
1.1-2 mm	121	8	6.6
2.1-3 mm	97	8	8.2
3.1-4 mm	50	11	22.0
4.1-5 mm	40	10	25.0
> 5 mm	32	12	37.5
Total	460	49	10.7

From: Hacker et al. (1984), Hoffman et al. (1983), Kneale et al. (1981), Magrina et al. (1979), Parker et al. (1975), Wilkinson et al. (1982)

(T 1 b - T 2 - N1-2 - M1)

Quando l'invasione superi i 2 mm, la linfadenectomia inguinale (ipsilaterale o bilaterale a secondo della sede del tumore) è obbligatoria. Più recentemente si è dato valore all'identificazione del cosiddetto linfonodo sentinella la cui negatività potrebbe evitare la linfadenectomia inguinale radicale, tuttavia i dati sull'argomento non sono concordi e pertanto nelle Linee-guida è opportuno raccomandare la linfadenectomia inguinale superficiale e profonda. Va ricordato che quando si verificano metastasi nei linfonodi inguinali non asportati al primo intervento la percentuale di mortalità per neoplasia è del 89%.

Reference	Recurrence	Death from disease
Rutledge et al. (1970)	4	3
Magrina et al. (1979)	4	3
Hoffman et al. (1983)	4	4
Hacker et al. (1984)	3	3
Monaghan and Hammond (1984)	4	4
Total	19	17 (89%)

L'incisione cutanea per la linfadenectomia inguinale può essere in continuità con l'incisione vulvare (secondo Way) o con incisione inguinale differita uni o bilaterale che sembrerebbe avere minori problemi di deiscenza.

Per quanto riguarda l'estensione della linfadenectomia al distretto pelvico (linfonodi iliaci esterni, iliaci comuni che possono risultare positivi solo quando siano interessati i linfonodi inguinali) la sua validità in termini di sopravvivenza non è da tutti condivisa. Solo in alcune istituzioni con grandi casistiche, è registrata una sopravvivenza a 5 anni in circa il 20% delle Pazienti con linfonodi pelvici positivi (vedi tabella).

Reference	N-	N+	Unilateral groin N+	Bilateral groin N+	Pelvic N+
Collins et al. 1971		20.0			
Morley 1976	87.0	37.5	55.9	18.8	16.5
Homessley et al. 1988					23.0
Green 1978	87.0	33.0		21.0	12.5
Iversan et al. 1980	85.8	52.2			
Curry et al. 1980	73.0	38.0	57.0	23.0	22.0
Hacker et al. 1983	85.0	60.0			
Monaghan and Hammond 1984	87.0	24.0			
Cavanagh et al. 1986	80.0	38.0			20.0
Mafetano et al. 1986	80.2	70.8			
Shimm et al. 1986	69.0	48.0			0.0
Bockhman et al. 1989	86.0	61.6			
INT series	70.0	37.0	45.5	29.5	22.5

Radioterapia post-operatoria

Quando i linfonodi inguinali o pelvici asportati risultino positivi è abitualmente indicata la radioterapia post-operatoria quando essa non sia già stata erogata in fase pre-chirurgica. Le dosi sul campo inguinale o inguino-pelvico variano da 4.000 a 5.000 cGy (con dose giornaliera di 150-180 cGy).

Terapia delle forme avanzate (T3 - T4)

In questi casi con estensione del tumore primitivo all'uretra, alla vagina e all'ano e nei casi T4 in cui il tumore interessi l'uretra prossimale, la vescica e/o

il retto, con l'intento di evitare ampie demolizioni (in alcuni casi exenteratio anteriore e/o posteriore), l'indirizzo terapeutico più seguito attualmente è quello di una chemio-radioterapia pre-operatoria.

Chemio-radioterapia

La chemio-radioterapia pre-operatoria riduce in circa il 60% dei casi l'estensione del tumore primitivo e in percentuale minore l'interessamento linfonodale e, permette nei casi responsivi, di ridurre la demolizione chirurgica limitando in particolare l'indicazione all'exenteratio. I dati riportati in letteratura dimostrano una buona risposta immediata alla chemio-radioterapia con diversi schemi e dosaggi (Mitomicina -5, F U, Platino derivati) in particolare se associata a radioterapia alle dosi di 3500-5000 cGy (su campo perineale e/o inguinale), mentre i risultati a distanza (qualora si sia proceduto a successiva chirurgia demolitiva), non sembrano confermare l'impressione iniziale. Nelle forme più avanzate in cui vi sia l'ipotesi di exenteratio è opportuna la chemio-radioterapia pre-operatoria, poiché essa non preclude la successiva terapia chirurgica con il vantaggio di ridurre, talvolta, l'estensione e forse migliorare la sopravvivenza.

Chirurgia ricostruttiva

Negli ultimi 20 anni è sempre più considerata nei casi di demolizione radicale della vulva: non ha importanza terapeutica ma riveste grande importanza psicologica e funzionale. Le molteplici tecniche di ricostruzione non sono abitualmente competenza del solo ginecologo ma da una collaborazione con il chirurgo plastico.

Follow-up

Nei casi con apparente controllo locale il follow-up è comune a tutte le neoplasie maligne: controllo clinico frequente (3-4 mesi) esami strumentali solo se indicati da una sintomatologia particolare, poiché la recidiva del carcinoma vulvare è nella maggioranza dei casi locale. Esami più impegnativi e molto costosi quali TAC, RM, scintigrafie anche se possono permettere una diagnosi più precoce, non migliorano le possibilità terapeutiche sulle recidive, che nella maggioranza dei casi sono locali e quindi diagnosticabili all'esame clinico.

Considerazioni riassuntive

Considerando le direttive dell'American College of Obstetricians and Gynecologists del novembre 1993 la scelta terapeutica deve considerare i seguenti punti:

- 1) terapia conservativa, quando possibile, per lesioni uniche e circoscritte
- 2) linfadenectomia inguinale non obbligatoria nei casi T 1 NO - MO con invasione inferiore a 1 mm
- 3) linfadenectomia inguinale contro-laterale non necessaria nel T 1 e T 2 con linfonodi ipsilaterali negativi
- 4) linfadenectomia pelvica non routinaria ma suggerita nei casi con linfonodi inguinali positivi
- 5) incisioni separate per la dissezione inguinale (l'incisione butterfly ha un 50%

di deiscenza)

6) chemio-radioterapia pre-operatoria per ridurre l'indicazione all'exenteratio

7) radioterapia post-operatoria inguinale quando i linfonodi siano positivi e non trattati con precedente radioterapia

8) chirurgia ricostruttiva quando possibile.

Bibliografie consigliate

Malignancies of the vulva Ed. Thieme Verlag 1991

La Clinica Ostetrica e Ginecologica - Masson 1996

ONCOLOGIA GINECOLOGICA

Gruppo di lavoro:

S. Di Leo, P.L. Benedetti Panici, P.F. Bolis, F. Di Re, S. Pecorelli, C. Sbiroli

Estensori del documento:

S. Di Leo, F. Di Re