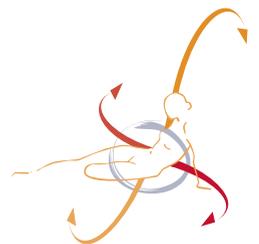


# Carcinoma della cervice uterina

LINEE GUIDA





# CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LINEE GUIDA



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

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

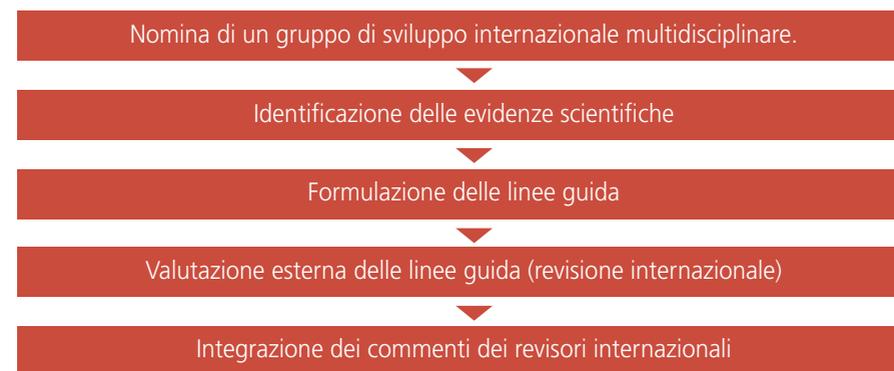
Name	Specialty	Affiliation
David Cibula	Surgeon (chair)	Gynecologic Oncology Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague (Czech Republic)
Richard Pötter	Radiation oncologist (chair)	Vienna General Hospital, Vienna (Austria)
Maria Rosaria Raspollini	Pathologist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

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

Nonostante i progressi significativi nello screening, nella diagnosi e nel trattamento delle lesioni cervicali preinvasive, il carcinoma invasivo della cervice uterina è il quinto tumore più comune nelle donne europee. Persistono ancora larghe disparità in Europa e nel mondo in termini di incidenza, gestione e mortalità del carcinoma della cervice uterina<sup>1</sup>.

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

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



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

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

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

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

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

Queste linee guida sono state classificate secondo cinque differenti "forze di raccomandazione" seguendo il Sistema di classificazione SIGN (SIGN grading system<sup>2</sup>):

**A** Almeno una metanalisi, revisione sistematica della letteratura, o studio clinico randomizzato classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione esaminata; oppure

Un gruppo di evidenze consistenti principalmente da studi classificati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione esaminata, e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati

**B** Un gruppo di evidenze consistenti da studi valutati 2++, direttamente applicabili alla popolazione esaminata, e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure

Evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+

**C** Un gruppo di evidenze consistenti da studi valutati 2+, direttamente applicabili alla popolazione esaminata e che dimostrino una complessiva solidità dei risultati; oppure

Evidenze estrapolate da studi valutati come 2++

**D** Evidenze di livello 3 o 4; oppure. Evidenze ottenute da studi classificati come 2+

✓ Raccomandato in base all'esperienza clinica del gruppo di elaborazione delle linee guida

\*1++ metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs), oppure RCTs con un rischio di bias molto basso, 1+ metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, o RCTs con un basso rischio di bias,

2++ revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o studi di coorte/ studi caso controllo di alta qualità o studi di coorte con rischio molto basso di fattori confondenti o bias e con un'alta probabilità che la relazione sia casuale,

2+ studi caso controllo o di coorte ben condotti con un basso rischio di fattori confondenti o bias e con una moderata probabilità che la relazione sia casuale, 3 studi non analitici, es. case report e case series, 4 opinioni di esperti

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

## TABELLA DEI CONTENUTI:

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

## RACCOMANDAZIONI GENERALI

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

## STADIAZIONE

### Stadiazione FIGO e classificazione TNM

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

## Stadiazione FIGO e classificazione TNM

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

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

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

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

## Fattori prognostici

B

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

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

## Valutazione clinica e radiologica dell'estensione locale

✓

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

B

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

✓

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

✓

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

## Valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza

B

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

B

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

B

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

C

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

✓

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

## ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLO STADIO T1a

### Diagnosi della malattia in stadio T1a

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

### Trattamento della malattia in stadio T1a1

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

### Trattamento della malattia in stadio T1a2

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

## ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEGLI STADI T1b1/T2a1

### Raccomandazioni generali

C

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

### Linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

#### Trattamento chirurgico

B

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

B

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

✓

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

✓

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

✓

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

✓

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

C

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

C

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

### Opzioni alternative di trattamento

C

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

✓

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

C

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia non è raccomandata.

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

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

**Tabella 3. Classificazione di Querleu-Morrow<sup>5</sup>**

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

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

## Linfonodi pelvici positivi alla stadiazione radiologica

**C**

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

✓

L'asportazione di linfonodi pelvici sospetti può essere considerata.

## Tattamento adiuvante

**B**

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

✓

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

**B**

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

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

## Carcinoma del moncone cervicale

✓

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

## TRATTAMENTO FERTILITY-SPARING

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

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

## CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA CLINICAMENTE OCCULTO DIAGNOSTICATO DOPO ISTERECTOMIA SEMPLICE

### Raccomandazioni generali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## GESTIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA LOCALMENTE AVANZATO

### Stadio T1b2/T2a2 e linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

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

### Stadio T1b2/T2a2 e linfonodi negativi alla stadiazione radiologica

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

### Stadi T2b, T3a/b, T4a

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

### Carcinoma del moncone cervicale

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

## MALATTIA METASTATICA A DISTANZA ALL'ESORDIO

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

## RECIDIVA DI MALATTIA

### Tattamento con intento curativo

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

### Percorso diagnostico

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

### Recidiva pelvica centrale dopo chirurgia primaria

D

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

✓

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

### Recidiva sulla parete pelvica dopo chirurgia primaria

D

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

✓

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

D

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

✓

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

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

D

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

✓

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

✓

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

### Ruolo della chemioterapia

✓

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

✓

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

### Recidive linfonodale e oligo-metastatica

✓

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

✓

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

✓

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

## Trattamento palliativo

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

## FOLLOW-UP

### Raccomandazioni generali

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

**D**

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

✓

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

✓

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

✓

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

### Follow-up dopo trattamento fertility-sparing

✓

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

**C**

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

**C**

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

### Follow-up dopo isterectomia semplice o radicale

✓

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

### Follow-up dopo chemio-radioterapia esclusiva

✓

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

✓

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

**B**

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

✓

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

✓

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

## CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA IN GRAVIDANZA

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

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

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

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

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

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

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

- D
- Chirurgia radicale o chemio-radioterapia esclusiva come raccomandate per lo stadio della malattia senza preservazione della gravidanza, con o senza precedente interruzione della gravidanza.
  - Ritardo del trattamento oncologico fino alla vitalità fetale (se possibile > 32 settimane di gestazione) e inizio del trattamento specifico per il tumore immediatamente dopo l'espletamento del parto attraverso taglio cesareo.
  - Chemioterapia fino alla maturità fetale e inizio del trattamento specifico per tumore immediatamente dopo l'espletamento del parto attraverso taglio cesareo. Il trattamento dopo il parto deve considerare la precedente chemioterapia. Nelle pazienti con stadio localmente avanzato o con tumore residuo dopo conizzazione che non possa essere completamente asportato (rischio di rottura prematura delle membrane e / o insufficienza cervicale) la chemioterapia a base di platino può essere presa in considerazione al più presto a partire dalle 14 settimane di gestazione.

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

## PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

### Chemio-radioterapia esclusiva e brachiterapia: aspetti generali

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

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

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

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

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

### Chemio-radioterapia esclusiva

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

L'EBRT può essere effettuata come chemio-radioterapia concomitante con una dose totale di 45-50 Gy (1,8 Gy per frazione) e una chemioterapia radio-sensibilizzante con agente singolo, preferibilmente cisplatino (40 mg / m<sup>2</sup> settimanale) in modo che la radioterapia esclusiva non sia compromessa. Se il cisplatino non è applicabile, le opzioni di trattamento alternative sono il 5FU o il carboplatino. L'IMRT può anche essere effettuata senza chemioterapia concomitante in accordo con il trattamento selezionato (es. pazienti non idonei per la chemioterapia). In questi casi, può essere presa in considerazione l'ipertermia regionale.

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

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

## Brachiterapia esclusiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Radioterapia o chemio-radioterapia adiuvante

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

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

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

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

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

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

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

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

## PRINCIPI DI VALUTAZIONE PATOLOGICA

### Requisiti per i campioni inviati per la valutazione patologica

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

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

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

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

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

### Analisi macroscopica e campionamento dei campioni

I piccoli campioni bioptici dovrebbero essere elencati e misurati.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I margini parametrale e vaginale devono essere inchiostrati.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dovrebbe essere fatto un blocco dell'intero margine vaginale.

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

## Analisi patologica del linfonodo sentinella

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Requisiti per il referto patologico

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

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

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

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

Tipo istologico e grado del tumore.

La presenza o l'assenza di LVSI.

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

Distanza minima dello stroma cervicale non coinvolto.

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

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

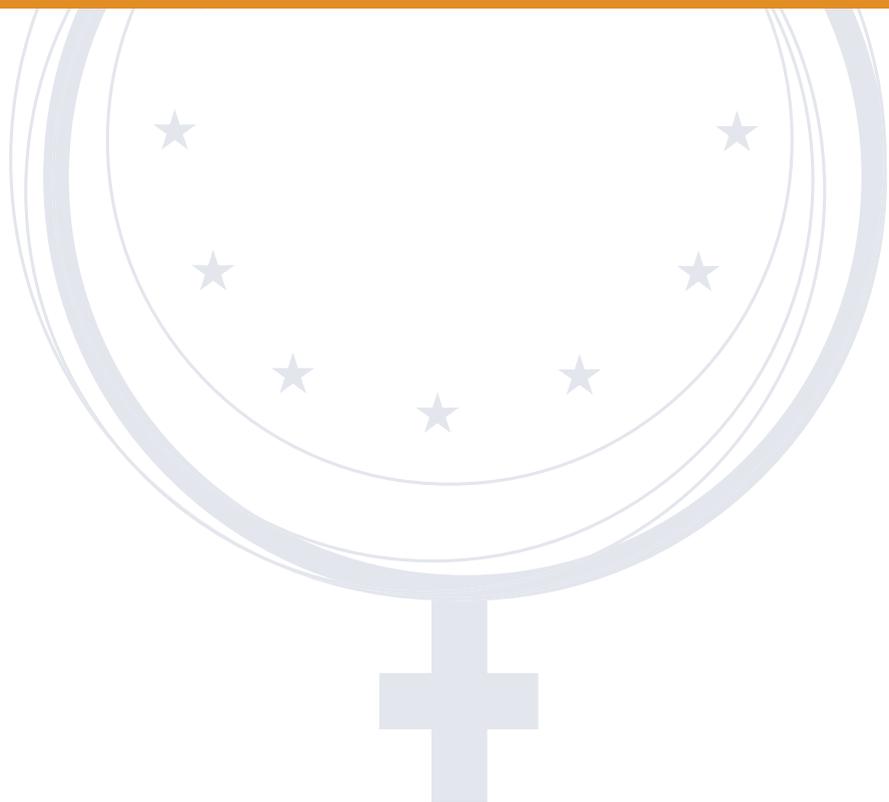
Metastasi a distanza confermate istologicamente.

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

## Analisi patologica del linfonodo sentinella

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

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



Access the full ESGO Guidelines



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

© 2018 European Society of Gynaecological Oncology

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

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



ESGO Office  
7, Rue François-Versonnex  
1211 Geneva 6, Switzerland  
Email: [adminoffice@esgomail.org](mailto:adminoffice@esgomail.org)  
[www.esgo.org](http://www.esgo.org)