

I TUMORI DELL'UTERO E DELL'OVAIO

Coordinatore:

P. Zola, Torino

Gruppo di lavoro:

G. Atlante, Roma

A. Cardinale, Palermo

P Conte, Pisa

M. De Lena, Bari

G. De Palo, Milano

W Grigioni, Bologna

G. Paganelli, Milano

S. Pecorelli, Milano

G. Sannazzari, Torino

Medico di famiglia:

M. Lerda, Cuneo

Gruppo di consenso:

P.L.Benedetti Panici, Roma

U. Bianchi, Brescia

M. Colafranceschi, Firenze

N. Colombo, Monza MI

A. D'Errico, Bologna

S. Di Leo, Catania

F. Landoni, Monza MI

A. Lo Casto, Palermo

T. Maggino, Padova

L. Magno, Brescia

C. Mangioni, Monza MI

N. Ragni, Genova

U. Ricardi, Torino

E. Sartori, Brescia

P. Sismondi, Torino

Premessa

Le neoplasie dell'utero, comprendendo con tale termine sia il carcinoma della cervice sia quello del corpo, e le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano la maggioranza della patologia oncologica femminile.

La peculiarità di ciascuno dei tre tumori rende l'approccio diagnostico e terapeutico differente nei vari casi. Pertanto devono essere considerati come entità profondamente distinte tra loro, anche se è sempre il ginecologo oncologo a definire la strategia terapeutica.

La letteratura disponibile non è univoca sulla procedura ottimale per controllare la malattia, conservando la miglior qualità di vita possibile. Accanto a quest'incertezza della letteratura, esistono inoltre situazioni sul territorio nazionale molto difforni tra loro in termini di attrezzature disponibili e di esperienza degli operatori. Ciò rende il trattamento di queste neoplasie molto disomogeneo e difficilmente confrontabile.

In questo capitolo sono riportati lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche per impostare la definizione di linee guida per la diagnosi e la terapia di queste neoplasie. Il lavoro è stato redatto da un gruppo di lavoro interdisciplinare composto da ginecologi oncologi, radioterapisti, oncologi medici, anatomopatologi, radiologi e medici di medicina generale. Il documento si articola in tre sezioni distinte dedicate rispettivamente al carcinoma dell'endometrio, dell'ovaio e del collo dell'utero. Le tre sezioni sono molto differenti tra loro, rispecchiando la diversa storia naturale delle neoplasie e le differenti strategie terapeutiche. Per ogni neoplasia si è cercato di spiegare sia

le conoscenze acquisite, sia i punti controversi e ancora oggetto di studio, per fare il punto sulle conoscenze attuali nel modo più esaustivo possibile, pur nella sinteticità del documento.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

1.0 Epidemiologia

Nell'ultimo ventennio il carcinoma dell'endometrio è diventata la neoplasia pelvica più frequente nella donna. Si stima che ogni anno in Italia si verifichino circa 5.000 nuovi casi di carcinoma dell'endometrio, corrispondenti a circa il 15% di tutte le neoplasie. Il carcinoma dell'endometrio è il quarto per frequenza dopo quelli della mammella, del polmone e del colon. Pur essendo una malattia della postmenopausa, il 25% dei casi si verifica nelle donne in età premenopausale, e il 2% in donne con meno di 40 anni.

L'uso di contraccettivi estroprogestinici esercita un effetto protettivo proporzionale alla durata di assunzione, e persistente nel tempo per alcuni anni dopo la sospensione del farmaco. L'impiego di una terapia sostitutiva ormonale per la menopausa secondo uno schema bilanciato (con l'aggiunta cioè agli estrogeni dei progestinici) non aumenta il rischio di sviluppare la malattia.

Per le pazienti affette da carcinoma della mammella in trattamento con tamoxifen è stato segnalato un maggior rischio di sviluppare una neoplasia endometriale.

2.0 Sintomatologia

Il carcinoma dell'endometrio è spesso sintomatico: una perdita ematica vaginale in età peri o postmenopausale, o una perdita ematica intermestruale ricorrente in epoca premenopausale possono essere il campanello d'allarme.

Una perdita ematica in età postmenopausale è espressione di un carcinoma dell'endometrio in un'elevata percentuale di casi, che aumenta in maniera proporzionale all'età. Soltanto in meno della metà dei casi questa sintomatologia è dovuta a patologia non neoplastica, come l'atrofia, l'iperplasia o un polipo.

La precocità della sintomatologia fa sí che oltre il 70% dei casi siano riconosciuti quando il tumore è ancora contenuto all'interno dell'utero.

3.0 Diagnostica

Di fronte ad una paziente sintomatica, la valutazione istologica è obbligatoria. Può essere raggiunta attraverso il classico raschiamento uterino frazionato, che però oggi tende ad essere sostituito progressivamente da tecniche meno o per niente invasive, anche ambulatoriali.

3.1 Isteroscopia

L'isteroscopia permette di valutare la topografia e l'estensione macroscopica della lesione, di visualizzare gli angoli tubarici, l'istmo ed il canale cervicale. Consente inoltre di effettuare, in maniera orientata dall'esame panoramico, prelievi biotipici. In casi selezionati permette anche di effettuare prelievi sotto controllo visivo.

3.2 Ecotomografia

La valutazione dello spessore della rima endometriale mediante ecotomografia con sonda endovaginale permette la diagnosi differenziale tra endometrio atrofico ed endometrio iperplastico. Lo spessore medio della rima endometriale in età postmenopausale è 1-3 millimetri. Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva in menopausa lo spessore della rima endometriale è circa 5-6 mm. Nelle donne in trattamento con tamoxifen, invece, la valutazione ecografica dello spessore della rima endometriale, pur diffusamente impiegata, è gravata da un alto numero di falsi positivi che ne limitano il valore predittivo.

3.3 Citologia endometriale

La citologia endometriale, mediante aspirazione, lavaggio o abrasione diretta della cavità, non trova indicazione nella paziente asintomatica. Tecniche di prelievo istologico ambulatoriale mininvasive (aspirazione o biopsia in striscia) eseguite alla cieca non forniscono risultati di attendibilità pari a quella del raschiamento endouterino, ma hanno un'indicazione specifica dopo l'esame isteroscopico. I metodi di aspirazione forniscono comunque materiale più abbondante e rappresentativo rispetto alla biopsia in striscia (ansa di Novale).

Lo screening attraverso la citologia vaginale e cervicale secondo Papanicolau (il ben noto Pap test), utile nel carcinoma cervicale, non ha alcun ruolo nella diagnosi endometriale: l'eventuale riconoscimento del carcinoma dell'endometrio è del tutto occasionale.

4.0 Istopatologia sul materiale prelevato a scopo bioptico

La classificazione istologica ufficiale del carcinoma dell'endometrio è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1994). Prevede sette istotipi: l'adenocarcinoma endometriode, i carcinomi sieroso, a cellule chiare, mucinoso, squamocellulare, indifferenziato e misto.

Il carcinoma tipico dell'endometrio è l'adenocarcinoma endometriode, di cui esistono due rare varianti: quella secretoria e quella a cellule ciliate. In un adenocarcinoma endometriode aspetti papillari e villoghiandolari possono essere presenti senza per questo costituire una varietà a sé : vanno però valutati criticamente per la diagnosi differenziale con il carcinoma sieroso. Una variante dell'adenocarcinoma endometriode è l'adenocarcinoma con differenziazione squamosa. Si ha quando nell'adenocarcinoma è presente una differenziazione squamosa focale, che può avere caratteri morfoistologici di benignità (adenocarcinoma) o di malignità (carcinoma adenosquamoso). Attualmente si preferisce riunire i due istotipi nella definizione "adenocarcinoma con differenziazione squamosa", seguita dal grading eseguito sulla componente ghiandolare.

La forma più frequente è l'adenocarcinoma endometriode che rappresenta circa il 70% del totale. Ci sono tre gradi di adenocarcinoma (G1, G2 e G3), in rapporto all'architettura e alle atipie citologiche. I gradi più frequenti sono il G1 ed il G2, mentre il G3 incide per circa il 10% dei casi. Una certa variabilità intersoggettiva nella valutazione istologica del grading è comunque inevitabile. Istotipo e grading identificati sul materiale bioptico in alcuni casi possono essere modificati all'esame del pezzo operatorio.

In base ai dati epidemiologici e clinici il carcinoma dell'endometrio viene distinto in due categorie in base alla patogenesi, una correlata agli estrogeni e una indipendente.

La prima categoria è rappresentata dall'adenocarcinoma endometriode con le sue varianti. Il carcinoma estrogenocorrelato ha alcune caratteristiche: insorgenza preferenziale in età pre o perimenopausale; associazione con un'esposizione eccessiva a

estrogeni esogeni (terapia ormonale sostitutiva non bilanciata) o endogeni; prognosi di solito favorevole. Istologicamente si osserva un'iperplasia dell'endometrio; il grado è più spesso bene o moderatamente differenziato e l'invasione dell'endometrio è in genere limitata.

La seconda categoria patogenetica è rappresentata dal carcinoma sieroso, dal carcinoma a cellule chiare e dal carcinoma adenosquamoso e indifferenziato. Questi costituiscono un terzo dei casi, non sono associati con l'esposizione ad estrogeni, sono tipici dell'età postmenopausale e hanno una prognosi sfavorevole. Istologicamente si osserva una atrofia dell'endometrio. La neoplasia è spesso poco differenziata, ed è comune un'estesa infiltrazione del miometrio.

La discriminazione tra le due categorie si basa su criteri morfologici e non sulla situazione endocrina della paziente. La valutazione ormonale non ha valore poiché i livelli plasmatici di androstenedione, estrone, estradiolo e testosterone nelle pazienti in postmenopausa con e senza carcinoma dell'endometrio sono analoghi a quelli riscontrati in donne comparabili per peso ed età.

5.0 Vie di diffusione

La diffusione del carcinoma dell'endometrio avviene per estensione diretta, per via linfatica e per via ematica.

5.1 Estensione diretta

Il tumore può estendersi verso il miometrio, il canale cervicale e l'esocervice, verso le tube, l'ovaio, la vescica e la cavità peritoneale. L'estensione al perimetrio è considerata malattia extra-uterina. L'estensione verso il canale cervicale e l'esocervice classifica la neoplasia al secondo stadio. L'estensione diretta alle tube (invasione del tratto intramurale) non modifica lo stadio. L'estensione verso la vescica ed il retto è rara: essa fa classificare il tumore allo stadio IV.

5.2 Diffusione per impianto libero

Elementi cellulari distaccatisi dal tumore si possono disseminare nel lume tubarico e quindi nella cavità peritoneale. La citologia peritoneale (liquido libero o da lavaggio) è positiva nel 7% circa delle pazienti con tumore confinato all'utero.

5.3 Diffusione per via linfatica

La diffusione per via linfatica consente alle cellule maligne di raggiungere il parametrio, la vagina, le tube, le ovaie ed i linfonodi retroperitoneali, pelvici e lomboaortici. L'interessamento della vagina oltre che per via linfatica può avvenire per estensione diretta. La diffusione alle ovaie e alla parte non intramurale delle tube avviene attraverso i linfatici del mesoovario e del mesosalpinge. Metastasi linfonodali si riscontrano nel 5-15% delle pazienti con tumore limitato al corpo uterino e nel 20-30% delle pazienti con tumore esteso alla cervice. Le stazioni pelviche sono le più colpite. Metastasi isolate ai linfonodi lomboaortici sono rare (0,5-3%), ma il rischio aumenta in caso di positività dei linfonodi pelvici.

5.4 Diffusione per via ematica

La diffusione per via ematica a fegato, polmoni e scheletro non è frequente ed è tardiva, caratteristica della fase terminale.

6.0 Stadiazione

La stadiazione dei carcinomi ginecologici, secondo il sistema TNM è universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

-
- l'estensione del tumore primario (fattore T);
-
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
-
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore ad uno stadio, che ha una prognosi e una terapia proprie.

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima d'intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nelle pazienti sottoposte alla resezione di ovaio, utero o endometrio. La stadiazione patologica (pTNM) consente infine precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

6.1 Valutazione della diffusione

Una volta diagnosticato un carcinoma dell'endometrio, bisogna condurre alcuni accertamenti per valutare la diffusione della malattia:

- esame clinico;
- colposcopia con studio delle pareti vaginali;
- valutazione del canale cervicale (isteroscopia o raschiamento frazionato, se non eseguiti in precedenza);
- ecografia transvaginale per valutare l'infiltrazione endometriale e l'anatomia degli annessi.

La profondità dell'invasione del miometrio, oltre che con l'ecografia transvaginale, può essere definita mediante la risonanza magnetica, che valuta anche la situazione della pelvi nel suo complesso. In presenza di una sintomatologia riferibile ad altri distretti, sono indicati esami specifici. La valutazione del retroperitoneo, non essendo attendibile con le attuali tecniche d'imaging, andrà fatta, nel caso, durante l'intervento.

6.2 Le classificazioni

Le classificazioni più seguite sono quella della Federazione internazionale di ginecologia ed ostetricia, FIGO (1988), e quella dell'Unione internazionale contro il cancro (UICC) definita come TNM (1992).

La classificazione FIGO 1988 specifica che:

- il carcinoma del corpo dell'utero viene stadiato chirurgicamente, pertanto non sono più applicabili le procedure usate nel passato per la determinazione dello stadio, come il raschiamento frazionato per differenziare lo stadio I dallo stadio II;
- un certo numero di pazienti con carcinoma dell'endometrio è trattato in prima istanza con radioterapia: in questi casi va usata la stadiazione clinica della FIGO (1971), specificando questo tipo di stadiazione.

La classificazione TNM è analoga alla classificazione FIGO.

Nel "TNM Supplement 1993. A Commentary on Uniform Use" vengono apportate le seguenti specificazioni:

- T3A o FIGO IIIa include i casi con interessamento discontinuo degli annessi o della sierosa pelvica.

- L'invasione della parete della vescica o del retto è classificata T2B.
L'invasione della mucosa della vescica o del retto è classificata T4.
- L'estensione clinica alla/e parete/i della pelvi è classificata T3B.

7.0 Terapia primaria

7.1 Chirurgia

La chirurgia è il trattamento di elezione nella maggior parte delle pazienti con carcinoma endometriale, vista la diagnosi frequente negli stadi iniziali.

Tabella classificazione FIGO (1988) E TNM (1992) per il carcinoma dell'endometrio

Ia	Tumore limitato all'endometrio	T1A
Ib	Tumore con invasione del miometrio = $\frac{1}{2}$	T1B
Ic	Tumore con invasione del miometrio $> \frac{1}{2}$	T1C
IIa	Tumore con interessamento ghiandolare endocervicale	T2A
IIb	Tumore con interessamento dello stroma cervicale	T2B
IIIa	Tumore con interessamento della sierosa, e/o degli annessi e/o con citologia peritoneale positiva per cellule tumorali maligne	T3A

IIIb	Metastasi vaginali	T2B
IIIc	Metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraaortici	T indifferente
IVa	Tumore con invasione della vescica e/o del retto	T4
IVb	Metastasi a distanza, inclusive delle metastasi endo-addominali e/o dei linfonodi inguinali	T indifferente N indifferente M1

L'approccio chirurgico consente di giungere ad una corretta stadiazione e di conseguenza di porre l'indicazione all'eventuale terapia postchirurgica. Le procedure di stadiazione chirurgica prevedono:

- ispezione dell'addome e della pelvi per individuare eventuali localizzazioni extrauterine e per eseguire le biopsie;
- ispezione delle catene linfonodali pelviche e lomboaortiche;
- prelievo di eventuale liquido libero in cavità o lavaggio peritoneale ai fini dell'esame citologico (consigliabile).

La terapia chirurgica consiste nell'isterectomia totale extrafasciale con ovarosalpingectomia bilaterale. Il campionamento linfonodale è obbligatorio nei casi di tumore a istotipo sfavorevole, o poco differenziato, o con infiltrazione miometriale profonda o con diffusione extrauterina.

Il carcinoma intramucoso non richiede un campionamento linfonodale, indipendentemente dal tipo e dal grado istologico del tumore.

L'isterectomia per via vaginale trova indicazione solo nelle pazienti obese o con gravi patologie concomitanti, che controindichino l'intervento per via addominale.

L'isterectomia radicale trova indicazione nelle neoplasie macroscopicamente estese alla cervice uterina; in tali casi è anche indicata la linfadenectomia sistematica pelvica e selettiva lomboaortica.

Il trattamento chirurgico porta con sé possibili complicazioni da valutare caso per caso in rapporto al tipo di paziente e al tipo di intervento.

7.2 Radioterapia

La radioterapia esclusiva trova indicazione solo alle rare pazienti non operabili per gravi patologie concomitanti (2%) o per la presenza di una malattia localmente avanzata (parametri clinicamente positivi, diffusione al terzo inferiore della vagina, diffusione alla vescica o al retto). Tali condizioni cliniche sono comunque poco frequenti (2-3%).

Nel primo caso può essere sufficiente un trattamento brachiterapico; nel secondo caso è indispensabile un tempo di radioterapia transcutanea, eventualmente completato dalla brachiterapia.

7.3 Chemioterapia primaria

Il trattamento chemioterapico primario non trova indicazione nel carcinoma endometriale, se non nella malattia metastatica o avanzata.

8.0 Esame del pezzo operatorio e fattori prognostici

L'esame del pezzo operatorio è fondamentale per la valutazione della prognosi. Si è già detto dell'istotipo e del grado che, identificati in fase preoperatoria, devono essere convalidati dall'esame del pezzo operatorio.

L'entità dell'infiltrazione miometriale, se presente, deve essere specificata in funzione dell'estensione alla metà interna (M1) o esterna (M2) del miometrio. Andrà annotata l'eventuale estensione al perimetrio. La diffusione alla cervice dovrà essere segnalata indicando se è interessata la sola mucosa endocervicale oppure lo stroma cervicale. La diffusione extrauterina dovrà essere attentamente ricercata nel connettivo pericervicale, a livello tubarico, ovarico e vaginale.

Nei casi in cui è stato fatto il campionamento linfonodale con indicazione della sede del prelievo, sarà indispensabile riportarne nel referto l'indicazione topografica.

Altri elementi patologici di probabile significato prognostico, anche se ancora in fase di studio, sono: la sede della neoplasia (iuxtaistmica), le caratteristiche dell'endometrio non neoplastico circostante e l'invasione degli spazi vascolari, la superficie endometriale libera dal tumore.

Una citologia peritoneale positiva si associa di solito alla presenza di altri fattori sfavorevoli. Va tuttavia segnalato che alcuni autori le attribuiscono un valore prognostico indipendente.

9.0 Programmazione terapeutica postchirurgica

I tumori intramucosi, ossia i tumori limitati al solo endometrio (stadio Ia) ed eventualmente anche diffusi alla sola mucosa del canale cervicale (stadio IIa), indipendentemente dal tipo e dal grado istologico, non richiedono una terapia postchirurgica.

I tumori con invasione limitata alla metà interna del miometrio (stadio Ib), se il grado di differenziazione è favorevole (G1-G2) non richiedono un ulteriore trattamento, mentre nei casi con grado di differenziazione o istotipo sfavorevoli viene generalmente impiegato un trattamento adiuvante.

Nei tumori che invadono la metà esterna del miometrio (Ic), qualunque sia l'istotipo e il grado di differenziazione, viene generalmente impiegata una terapia adiuvante.

9.1 Indicazione ai trattamenti adiuvanti

Il trattamento adiuvante più diffuso e accettato è la radioterapia esterna sulla pelvi, la cui efficacia è dimostrata però solo per il controllo locale della malattia.

Sia l'ormonoterapia, sia la brachiterapia sulla cupola vaginale non trovano oggi alcuna indicazione come trattamento adiuvante. La distribuzione delle recidive (locali o a distanza) potrebbe suggerire l'uso come terapia adiuvante di una chemioterapia in alternativa alla radioterapia: sono in corso studi clinici volti a verificare l'efficacia comparata di questi due trattamenti.

I tumori con invasione dello stroma cervicale (stadio IIb) non sottoposti a chirurgia adeguata (isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica) devono essere trattati con radioterapia postoperatoria.

Nei tumori con diffusione alla tuba e all'ovaio (stadio IIIa) non è documentata l'utilità di un trattamento adiuvante post-chirurgico, anche se i dati delle serie retrospettive sembrano suggerire un trattamento chemioterapico soprattutto per gli istotipi sfavorevoli (sierosopapillifero, adenosquamoso e a cellule chiare). Nei tumori con coinvolgimento della vagina (stadio IIIb) il trattamento radioterapico è il trattamento di scelta. Nei tumori con coinvolgimento linfonodale (stadio IIIc) è consigliato un trattamento post-chirurgico. Attualmente il trattamento più impiegato in questa condizione è la radioterapia. Alcuni elementi della storia naturale della malattia suggeriscono una possibile utilità della chemioterapia, ma non vi sono ancora studi clinici controllati a sostegno di tale indicazione.

I tumori con estensione alla vescica o al retto, così come i tumori con metastasi a distanza alla diagnosi (stadi IVa e IVb), hanno una prognosi molto sfavorevole e sono trattati con un'indicazione personalizzata.

9.2 Riprese di malattia e controllo periodico dopo trattamento

Le recidive vengono distinte rispetto alla sede in:

- recidiva vaginale isolata (cupola o parete);
- recidiva pelvica centrale;
- recidiva pelvica regionale (pareti e/o linfonodi);
- recidiva a distanza.

Le recidive vaginali isolate sono di due tipi:

- sulla cupola vaginale, dovuta ad una diffusione neoplastica intraoperatoria;
- sul terzo inferiore della vagina, dovuta ad una disseminazione vascolare più spesso linfatica che ematica.

La prima si verifica in genere entro 6 mesi, la seconda entro i 2 anni dalla prima terapia. Le riprese a distanza più frequenti sono quelle polmonari, epatiche ed ossee.

Il 75% delle recidive compare entro 2 anni. Le pazienti dovrebbero pertanto essere seguite con uno stretto follow-up con esame pelvico, colpocitologia, vaginoscopia e visita generale. La vaginoscopia con test di Schiller e la colpocitologia permettono di diagnosticare

precocemente una recidiva superficiale vaginale, facilitandone la cura.

Dopo il secondo anno le pazienti vanno seguite ogni 6 mesi alla ricerca delle metastasi più frequenti. Accertamenti specifici di diagnostica per immagini (TC, RM) dovranno essere eseguiti per quesiti clinici specifici ed in riferimento alla classe di rischio della paziente e al trattamento effettuato.

Va ricordato che sono possibili riprese di malattia anche dopo un lungo intervallo dal trattamento primario. Il follow-up di queste pazienti deve pertanto essere continuato, con cadenza annuale, anche dopo il quinto anno.

10.0 Trattamento delle riprese di malattia

Le recidive superficiali sulla cupola vaginale possono essere risolte con la sola brachiradioterapia. Il trattamento delle recidive pelviche, centrali e regionali va personalizzato in base alle loro dimensioni, al tempo di comparsa e al trattamento precedente.

Una recidiva pelvica centrale o laterale, se di piccole dimensioni ed in pazienti non pretrattate con radioterapia esterna, può essere affrontata con la radioterapia esterna.

I trattamenti di elezione delle riprese a distanza sono la chemioterapia e la terapia ormonale. La chemioterapia si avvale del platino e dei suoi derivati, e delle antracicline, con risposte intorno al 20-25%. La terapia ormonale si avvale dei progestinici a dosi medio alte (160-1.000 mg die) a seconda dei farmaci usati.

Si può prendere in considerazione un approccio chirurgico in caso di metastasi viscerali isolate.

11.0 Prognosi

La prognosi per una paziente con neoplasia limitata al corpo dell'utero (stadio I) varia dal 70 al 95% di sopravvivenza a cinque anni, in funzione del grado istologico e dell'infiltrazione miometriale, essendo migliore per le neoplasie ben differenziate con minima o

assente infiltrazione miometriale, e peggiore per quelle con questi elementi prognostici di segno sfavorevole.

Anche le pazienti con una neoplasia a diffusione cervicale, quando trattate con una terapia chirurgica adeguata ed una terapia adiuvante se necessario, hanno una buona sopravvivenza a cinque anni (70-80%).

Le neoplasie al terzo stadio dimostrano una prognosi diversa in rapporto alla sede della diffusione extrauterina (30-60%); in tale ambito la prognosi è migliore in caso di sola citologia peritoneale positiva (fino all'80%) ed inferiore per neoplasie con ampia diffusione pelvica e linfonodale e/o metastasi ovariche.

La prognosi delle pazienti con neoplasia al quarto stadio è di solito pessima (0-15%) in rapporto alla presenza o meno di localizzazioni secondarie extrapelviche e alle condizioni generali (performance status) che possono condizionare le scelte terapeutiche personalizzate.

12.0 Note generali

Il carcinoma dell'endometrio e le forme precancerose sono precocemente sintomatici. Pertanto l'eventuale ruolo di uno screening (ecografico o citologico) è ancora da documentare. Non sono perciò attualmente raccomandabili singole iniziative in tal senso, al di fuori di studi controllati.

Nel controllo delle pazienti con neoplasia endometriale è utile ricordare la frequente associazione del tumore con neoplasie del colon, della mammella e dell'ovaio. In particolare è raccomandabile un controllo della mammella, per la diagnosi precoce delle neoplasie in postmenopausa, visto che alcuni fattori di rischio sono comuni a tumore mammario e tumore endometriale.

L'endometrio può essere sede di localizzazioni secondarie di altri tumori soprattutto di origine annessiale e del colonretto.

Le pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio che desiderano assumere una terapia sostitutiva per la menopausa devono essere avvisate del fatto che, pur non essendo stato descritto un aumento del rischio di recidiva nelle donne trattate, esso non può essere escluso: i dati sono ancora preliminari e molto scarsi.

13.0 Direzioni future

- Definizione del ruolo delle tecniche d'imaging per la valutazione preoperatoria dell'invasione miometriale;
- definizione del ruolo delle cellule neoplastiche nella citologia peritoneale;
- definizione del ruolo della linfadenectomia pelvica;
- identificazione e ruolo di marcatori di aggressività biologica e di risposta ai diversi trattamenti, quali recettori ormonali, proliferazione, contenuto di DNA, espressione di oncogeni e geni oncosoppressori.

TUMORI EPITELIALI DELL'OVAIO

14.0 Epidemiologia

L'incidenza dei tumori epiteliali dell'ovaio, considerando la fascia di età che va dai 35 ai 65 anni è di 15 casi ogni centomila donne. Il picco d'incidenza varia in base al tipo di tumore: le forme borderline colpiscono soprattutto nella terza o quarta decade, quelle invasive nella quinta o sesta decade. La mortalità in Italia è attorno ai tremila decessi all'anno. Va ricordato infine che nella maggior parte dei casi (80%) il tumore ovarico è di tipo epiteliale.

15.0 Fattori di rischio

I principali sono la nulliparità o la scarsa parità, e l'infertilità. Sulla base di osservazioni indirette, è stato ipotizzato che l'uso di gonadotropine per stimolare l'ovulazione in donne infertili possa essere messo in relazione a un'aumentata incidenza di neoplasie ovariche. Allo stato attuale non esistono però dati che permettano di convalidare tale ipotesi.

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

- la *Breast-ovarian cancer syndrome* (legata a una mutazione del gene BRCA1);

- la *site specific ovarian cancer syndrome*
- la *sindrome di Lynch 2* che include carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinomi endometriali, mammari e ovarici.

L'aumentato rischio reciproco per carcinoma ovarico in pazienti con carcinoma mammario e viceversa potrebbe dipendere, invece, da fattori di tipo endocrino. La somministrazione della pillola estroprogestinica, infine, svolge invece un'azione protettiva: riduce infatti il rischio di ammalarsi di carcinoma ovarico.

16.0 La paziente con massa pelvica

Qualunque massa pelvica individuata in età prepubere o postmenopausale si associa ad un elevato rischio di neoplasia maligna, rispetto all'età fertile nella quale la patologia benigna è di gran lunga prevalente. L'iter diagnostico deve comprendere:

- dati clinici ed anamnestici;
- visita ginecologica con esplorazione rettale;
- ecografia transaddominale;
- ecografia transvaginale.

Se si conferma la presenza di una massa ovarica in età prepubere, va effettuato il dosaggio sierico del CA-125, dell'alfa-fetoproteina e delle beta-HCG. In età postmenopausale del solo CA-125. In età prepubere qualsiasi massa annessiale documentata richiede una valutazione chirurgica. In età postmenopausale si possono invece escludere da una valutazione chirurgica le donne con cisti asintomatiche, uniloculari, senza vegetazioni endo o extracapsulari con diametro inferiore ai 5 cm e con CA-125 nella norma.

Se la massa annessiale è scoperta in età fertile, l'iter diagnostico suggerito è identico a quello per le altre classi di età. Se il diametro della massa è inferiore ai 10 cm, senza segni ecografici sospetti (vegetazioni endo o extracapsulari) e con CA-125 normale è giustificato un atteggiamento di attesa, che preveda la ripetizione di un controllo clinico ed ecografico. In tutti gli altri casi ci si comporterà come per le donne in postmenopausa.

17.0 Istopatologia e caratterizzazione biologica

Il 75% delle neoplasie ovariche insorge dall'epitelio celomatico, il restante 25% è rappresentato da tumori germinali e da tumori di derivazione stromale. I tumori epiteliali vengono classificati in base all'istotipo e al comportamento cellulare in:

- benigni;
- borderline (a basso potenziale di malignità, cioè con assenza di invasione stromale);
- maligni.

La definizione istopatologica deve includere:

- descrizione macroscopica della superficie esterna, dimensioni della massa e descrizione della superficie di sezione;
- istotipo;
- grado di differenziazione.

Ad oggi non esistono fattori biologici che forniscano elementi utili per la decisione clinica.

18.0 Diagnosi e stadiazione

18.1 Accertamenti prechirurgici

Le neoplasie epiteliali ovariche vengono diagnosticate e stadiate secondo le indicazioni della FIGO.

Classificazione *FIGO* del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.

Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di 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 documentate 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 ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.

Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o 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 intraparenchimali.

L'iter diagnostico prechirurgico include l'esame clinico, i marcatori sierici, l'ecografia transaddominale e transvaginale. Ulteriori accertamenti strumentali andranno eseguiti in base al quadro clinico. La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale, da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale può essere alquanto difficile.

18.2 Accertamenti chirurgici

Una corretta stadiazione chirurgica richiede un'ampia incisione, che permetta un accurato esame dell'intera cavità addominale, e prevede la seguente procedura:

- prelievo ed invio al laboratorio per esame citologico del liquido libero, presente specialmente nel cavo del Douglas;
- esecuzione di lavaggi peritoneali multipli (50-100 ml di soluzione salina dalla regione sottodiaframmatica, dalle docce paracoliche e dal cavo del Douglas) in assenza di liquido libero;
- esplorazione sistematica e palpazione dei visceri intraddominali;
- biopsia di ogni area sospetta o di aderenza alle pareti addominali; se non vi è segno di malattia, esecuzione di biopsie peritoneali multiple (in particolare dal peritoneo della pelvi, dalle docce paracoliche e dagli emidiaframmi);
- valutazione del diaframma o con biopsie (per istologia) o con raschiamento (per citologia);
- resezione dell'omento del colon trasverso (omentectomia infracolica);
- esplorazione degli spazi retroperitoneali e valutazione dei linfonodi pelvici e para-aortici tramite dissezione linfonodale selettiva o sistematica.

19.0 Fattori prognostici

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 39%. Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. I fattori prognostici di riconosciuta importanza negli stadi iniziali I e IIa sono:

- il sottostadio;
- il grado di differenziazione;
- l'istotipo (tumori a cellule chiare e tumori indifferenziati hanno prognosi peggiore).

I fattori prognostici negli stadi avanzati (IIb, IIc, III e IV) sono:

- il sottostadio;

- l'istotipo (tumori a cellule chiare e tumori indifferenziati hanno prognosi peggiore);
- l'entità della malattia residua postchirurgica (assente, < cm 2, > cm 2).

20.0 Chirurgia

20.1 Citoriduzione chirurgica primaria

La terapia primaria per il carcinoma ovarico è un intervento chirurgico adeguato e completo. L'estensione dell'exeresi chirurgica influisce significativamente sul successo della chemioterapia nelle pazienti con malattia avanzata. La logica della citoriduzione si basa su varie osservazioni:

- i santuari farmacologici sono eliminati con la rimozione di masse tumorali voluminose e scarsamente vascolarizzate;
- se le masse tumorali sono ben vascolarizzate, la percentuale di cellule proliferanti è maggiore e di conseguenza è maggiore la possibilità di colpire le cellule con la chemioterapia;
- la probabilità di una farmacoresistenza indotta è tanto minore quanto più piccole sono le masse tumorali;
- quando rimangono residui tumorali minimi è possibile che l'immunocompetenza dell'organismo migliori.

Lo scopo finale dell'intervento laparotomico è lasciare il minimo residuo tumorale possibile; le masse tumorali visibili, se possibile, dovrebbero essere rimosse da tutti i siti di potenziale diffusione tumorale. È raccomandabile che questa procedura venga effettuata presso centri specializzati, a cui sarebbe opportuno inviare le pazienti che non hanno potuto ottenere una citoriduzione adeguata.

20.2 Citoriduzione chirurgica secondaria

Citoriduzione chirurgica d'intervallo

La citoriduzione chirurgica ottimale non è sempre fattibile durante la prima laparotomia. Nei casi in cui non sia possibile raggiungere la citoriduzione ottimale, nonostante il massimo sforzo chirurgico, la citoriduzione d'intervallo (eseguita a metà di una serie di cicli chemioterapici) può essere presa in considerazione.

Chirurgia di salvataggio

Il ruolo della citoriduzione in seconda istanza in pazienti che hanno una recidiva dopo uno o più cicli di diversa chemioterapia è discutibile. Tuttavia, da piccole casistiche pubblicate sembra possibile identificare un profilo clinico della paziente che potrebbe trarre beneficio da questa procedura.

20.3 Terapia chirurgica appropriata allo stadio

Stadio I

Il piano terapeutico include: isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, linfadenectomia pelvica e lomboaortica, ed attenta ispezione dell'addome per escludere la possibilità di un carcinoma in stadio più avanzato.

Il ruolo terapeutico e l'estensione della linfadenectomia nei tumori epiteliali in stadio iniziale è ora oggetto di studi approfonditi.

Nelle pazienti in stadio iniziale può essere adottata una terapia conservativa qualora la donna esprima il desiderio di procreare. In questo caso, è consigliabile una valutazione diagnostica della cavità uterina.

Il mancato riconoscimento intraoperatorio di una neoplasia ovarica maligna in stadio presunto iniziale impone l'esecuzione di una laparotomia di stadiazione.

Stadio II

Il trattamento chirurgico standard è analogo a quello dello stadio I. Tutti i focolai di malattia estesi al peritoneo pelvico dovrebbero essere rimossi.

Stadio III

Circa il 70% delle pazienti si presentano all'intervento in questo stadio. Lo scopo della chirurgia è la rimozione della maggior parte possibile di tessuto tumorale. La fattibilità di una chirurgia citoriduttrice ottimale varia fra il 35 ed il 92% dei casi in rapporto all'aggressività biologica del tumore e all'esperienza specifica dell'équipe chirurgica. Resta da chiarire se una linfadenectomia completa debba far parte della citoriduzione chirurgica, almeno per le pazienti che hanno raggiunto una citoriduzione peritoneale ottimale.

Stadio IV

Resta da chiarire quanto sia efficace la citoreduzione chirurgica intraddominale nelle pazienti con metastasi inoperabili. Un approccio chirurgico aggressivo può essere utile in casi selezionati.

21.0 Chemioterapia

21.1 Terapia adiuvante

Le pazienti con carcinoma ovarico in stadio I che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio sono adatte ad un trattamento chemioterapico adiuvante:

- istotipo a cellule chiare o indifferenziato;
- grading istopatologico III;
- ascite e/o esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale positivo.

Le pazienti con neoplasia allo stadio I che non presentano questi fattori di rischio possono essere trattate con la sola chirurgia, a condizione che la stadiazione eseguita durante il primo intervento sia stata adeguata. Nelle pazienti a rischio può essere presa in considerazione una terapia adiuvante a base di platino o di un chemioterapico analogo. Gli studi clinici finora effettuati indicano che la chemioterapia può influenzare la sopravvivenza libera da malattia.

Considerando che nel carcinoma ovarico avanzato la chemioterapia migliora la sopravvivenza delle pazienti con malattia residua minima, a maggior ragione questo vantaggio dovrebbe riscontrarsi nella pazienti allo stadio I ad alto rischio di ricaduta, anche se sono necessari studi clinici con un gran numero di pazienti e un lungo follow-up per dimostrare un vantaggio reale.

21.2 Terapia in stadio avanzato

È ormai accertato che le pazienti con carcinoma ovarico avanzato devono essere trattate con chemioterapia dopo il trattamento chirurgico. I regimi polichemioterapici, comprendenti cisplatino o farmaci analoghi, si sono dimostrati più efficaci del platino da solo e di regimi senza platino.

Non esiste per il cisplatino una correlazione clinica fra dose e risposta, per cui l'utilizzo di dosi più elevate delle usuali non

determina un miglioramento dell'efficacia terapeutica, mentre aumenta la tossicità.

Abitualmente dopo la chirurgia si fanno sei cicli di chemioterapia, ma nelle pazienti con una grossa massa tumorale residua la chirurgia può essere presa in considerazione dopo 3 cicli di terapia (chirurgia d'intervallo). La recente introduzione in clinica del taxolo ha consentito di valutare l'efficacia di questo farmaco in seconda e poi in prima linea nel trattamento chemioterapico del carcinoma ovarico. Dati statunitensi recenti suggeriscono la possibile superiorità di un regime includente taxolo nel trattamento di prima linea.

Il CA-125 è un importante marcatore di risposta al trattamento. Pur in mancanza di studi clinici dimostrativi, se il CA-125 non si riduce durante i primi cicli della chemioterapia può essere vantaggioso cambiare schema, utilizzando farmaci che non abbiano una resistenza crociata, incluso il taxolo.

Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento polichemioterapico ad alte dosi con utilizzo di fattori di crescita ematopoietici e trapianto di cellule staminali midollari o periferiche deve essere considerato sperimentale.

21.3 Chemioterapia intraperitoneale

La storia naturale del carcinoma ovarico, che per lungo tempo resta confinato alla cavità peritoneale, oltre a considerazioni di ordine farmacologico rende potenzialmente interessante la via di somministrazione endoperitoneale dei farmaci antitumorali. Ad oggi, però, la somministrazione endoperitoneale deve essere ancora considerata sperimentale.

22.0 Ruolo del *second look*

Per *second look* s'intende l'intervento laparotomico in pazienti con una remissione clinica completa dopo chirurgia primaria e chemioterapia di prima linea. Al momento non è possibile stabilire il suo ruolo nell'ambito della cura delle neoplasie ovariche. Il *second look* non ha intento terapeutico, per cui la sua applicazione deve essere limitata solo all'interno di studi clinici.

È tuttavia importante il fatto che per mezzo di questo intervento è possibile confermare come patologiche il 50% delle risposte complete cliniche; la metà di queste pazienti risultano libere da malattia a 5 anni.

Mediante laparoscopia è possibile evitare l'intervento laparotomico a pazienti con malattia peritoneale diffusa, clinicamente non evidente.

Il valore prognostico del second look può essere molto importante perché permette d'identificare un gruppo di pazienti potenzialmente guarite o che potrebbero beneficiare di terapie di consolidamento. In quest'ultimo gruppo rientrano:

- le pazienti in risposta patologica completa ma con fattori di rischio alla diagnosi quali il volume tumorale all'apertura dell'addome, la malattia residua > 2 cm dopo la prima chirurgia o il grado elevato;
- le pazienti con persistenza microscopica di malattia.

Si possono così riassumere le future strategie di consolidamento oggi considerate sperimentali:

- utilizzo di farmaci non analoghi del platino quali i taxani;
- terapie intraperitoneali con farmaci o radioimmunoconiugati;
- utilizzo di modificatori della risposta biologica (interferone gamma o alfa);
- terapie ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali midollari o periferiche.

23.0 Stadio III inoperabile e stadio IV

Considerando che nelle pazienti con malattia estesa o inoperabile la finalità della terapia è la palliazione al prezzo di una bassa tossicità, la somministrazione singola di carboplatino può rappresentare una valida alternativa ai regimi polichemioterapici. In caso di ottima risposta alla terapia si può valutare la possibilità di un intervento di citoriduzione chirurgica.

24.0 Terapia di seconda linea nel carcinoma ovarico avanzato

Le pazienti che hanno una recidiva entro 12 mesi sono in genere resistenti ai farmaci utilizzati e devono ricevere terapie diverse. Le pazienti che l'hanno oltre i 12 mesi possono venire nuovamente trattate con i farmaci già impiegati. Con la chemioterapia di seconda

linea si ottengono risposte nel 20-30% dei casi, ma in questa fase la chemioterapia non ha nessun intento curativo.

25.0 Tumori a basso grado di malignità (border-line)

La maggior parte delle pazienti con tumori a basso grado di malignità ha la medesima sopravvivenza delle pazienti di eguale età sane; soltanto un piccolo sottogruppo ha una recidiva tardiva. La diagnosi di tumore borderline è postchirurgica, e si basa sui seguenti criteri anatomopatologici:

- assenza d'invasione stromale;
- multistratificazione epiteliale;
- attività mitotica;
- atipie nucleari.

L'incidenza di tale patologia è variabile e può arrivare sino al 20% di tutti i tumori ovarici; l'età d'insorgenza è di 10 anni inferiore rispetto a quella dei tumori maligni e sono riconosciuti i medesimi fattori di rischio.

Nell'80% dei casi l'istotipo è sieroso; nel 33-75% dei casi l'insorgenza è bilaterale. La presenza nella cavità addominale d'impianti (presenza di cellule tumorali senza invasione stromale) è più frequente nelle forme sierose, rispetto alle mucinose; in queste ultime la disseminazione intraperitoneale configura il quadro di uno "pseudomixoma peritonei".

Il trattamento prevede un'adeguata stadiazione anatomochirurgica, con un atteggiamento conservativo e rispettoso dell'apparato riproduttivo, qualunque sia la disseminazione peritoneale della neoplasia. Dati da studi retrospettivi suggeriscono che il rischio di recidiva in pazienti giovani sottoposte a terapia conservativa non differisce da quelle trattate con ovariectomia bilaterale. In caso di malattia monolaterale, la resezione cuneiforme della gonade controlaterale non è indicata e potrebbe essere una causa di sterilità secondaria.

Anche se l'esplorazione chirurgica del retroperitoneo è indispensabile per una corretta stadiazione, la sua influenza sulla prognosi è

insignificante. La ristadiatione laparoscopica è utile per le pazienti dopo inadeguata chirurgia primaria.

Non ci sono prove che la terapia adiuvante migliori l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza, ad eccezione del caso delle pazienti che hanno localizzazioni peritoneali con carattere d'invasività.

Dai dati della letteratura non emergono prove certe che la gravidanza aumenti il rischio di progressione della malattia o di recidiva. Mentre nel monitoraggio è inutile un dosaggio del CA-125, stante la bassa specificità, l'esecuzione di un'indagine laparoscopica ad intervallo semestrale per il primo anno potrebbe essere indicata.

26.0 Follow-Up

Il follow-up della paziente asintomatica dopo terapia primaria dovrebbe prevedere, oltre all'esame clinico e all'esame obiettivo pelvico, la determinazione del CA-125 sierico.

Il CA-125 può essere considerato un valido metodo di monitoraggio per la diagnosi precoce di recidiva nelle pazienti che avevano elevati valori preoperatori. Tuttavia un valore negativo di CA-125 non esclude la ripresa neoplastica. L'associazione tra l'esame obiettivo generale e locale ed il CA-125 è un efficace mezzo diagnostico di recidiva nel 90% dei casi. Gli esami strumentali effettuati di routine non portano ad un miglioramento nella diagnosi di recidiva, e il loro utilizzo deve essere individualizzato. La cadenza dei controlli dovrebbe essere ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni. Infatti, la ripresa tumorale è più frequente entro i primi 24 mesi dal termine della terapia, e la sede pelvica di recidiva rappresenta circa il 60% dei casi. Successivamente i controlli possono essere eseguiti ad intervalli maggiori.

26.1 Note generali

Nelle pazienti in premenopausa ed in postmenopausa, sottoposte da poco ad ovariectomia bilaterale, la terapia ormonale sostitutiva non è controindicata; vi sono anzi segnalazioni di un suo possibile beneficio in termini di sopravvivenza.

Nella maggioranza dei casi di recidiva, la terapia di salvataggio non è risolutiva, perciò il piano di trattamento di queste pazienti deve comprendere il concetto di qualità della vita. Sarebbe importante che il medico e la paziente potessero discutere le opzioni terapeutiche, che possono andare da un approccio aggressivo chirurgico e chemioterapico ad una semplice palliazione dei sintomi.

27.0 Direzioni future

Miglioramento della diagnostica tramite nuove tecniche d'imaging e ricerca di nuovi marcatori sierici;

- identificazione e ruolo di marcatori di aggressività biologica e/o di chemioresistenza; conferma di osservazioni preliminari che hanno messo in luce un potenziale ruolo per ploidia, proliferazione cellulare, alterazioni nell'espressione di oncogeni, protooncogeni e geni oncosoppressori (*c-erbB-2/neu*, *bcl2*, *p53*) e di enzimi di detossificazione (GST);
- definizione dei benefici del trattamento con estroprogestinici (chemioprevenzione) per ridurre il rischio di neoplasia ovarica;
- identificazione dei soggetti a rischio genetico e prosecuzione delle ricerche nel campo dell'epidemiologia molecolare;
- identificazione dei migliori regimi polichemioterapici includenti nuovi farmaci e loro vie di somministrazione;
- studi clinici che valutino l'influenza delle terapie adiuvanti sulla sopravvivenza negli stadi precoci;
- ruolo della terapia di consolidamento in pazienti in risposta patologica completa dopo terapia primaria;

CARCINOMA INVASIVO DEL COLLO DELL'UTERO

28.0 Epidemiologia

Il carcinoma invasivo del collo dell'utero ha in Italia un'incidenza di 10 casi ogni 100.000 donne. Per quanto riguarda le forme di neoplasia intraepiteliale, l'incidenza – derivata però da programmi di screening internazionali – è attorno ai 10 casi ogni 1.000 donne, e in particolare l'incidenza della CIN III (la displasia grave/carcinoma in situ) è circa di 3 casi ogni 1.000 donne. In Italia, i dati più recenti sono quelli rilevati da uno screening nella città di Torino: indicano un'incidenza di 3 casi ogni 1.000 donne per tutti i gradi di displasia.

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

29.0 Fattori di rischio

I fattori di rischio certi sono il basso livello socioeconomico, la precocità d'inizio dell'attività sessuale, associata ad un elevato numero di partner, e la multiparità.

Per quanto concerne i fattori esogeni, la letteratura non è univoca sui contraccettivi orali. Probabilmente il loro ruolo come fattori promoventi è di per sé trascurabile, almeno per i carcinomi squamosi. Secondo alcuni autori, gli estroprogestinici potrebbero essere coinvolti nello sviluppo delle lesioni adenocarcinomatose.

Negli ultimi anni si è pure definito il ruolo favorente del fumo di tabacco sull'insorgenza del carcinoma della cervice.

Sembra inoltre consolidato il ruolo dell'infezione da papillomavirus (HPV), in particolar modo di alcuni tipi come il 16 ed il 18; più recentemente sono stati identificati altri tipi, il 31, il 33 ed il 35, coinvolti nella cancerogenesi del collo dell'utero.

Per quanto concerne la protezione, l'unica raccomandazione possibile è di modificare lo stile di vita al fine di ridurre i fattori di rischio, sottolineando in parallelo l'utilità di sottoporsi a sistematiche misure di sorveglianza (esame colpo citologico, eventuale colposcopia) in grado di rilevare le lesioni preinvasive.

30.0 Sintomi di allarme

La sintomatologia, almeno nelle forme iniziali, può essere assente o sfumata. I sintomi sono spesso aspecifici e nella maggior parte dei casi tardivi:

- perdite ematiche postcoitali;
- perdite ematiche intermestruali o in menopausa;
- perdite maleodoranti vaginali;
- dolori pelvici;
- sciatalgia (in genere tardiva).

In queste situazioni cliniche è consigliabile un controllo specialistico.

31.0 Diagnosi

La procedura diagnostica consigliata nelle pazienti che presentano uno o più dei sintomi elencati è la seguente:

- visita clinica;
- esame colpocitologico;
- esame colposcopico con biopsia mirata per la tipizzazione istologica della lesione.

In caso di esami citologici positivi ripetuti, con negatività colposcopica, è indicata l'esecuzione di un controllo dell'endocervice e dell'endometrio mediante una cervicoisteroscopia o mediante un raschiamento frazionato. La conizzazione diagnostica (lama fredda, ansa diatermica, laser) è indicata nei casi ad invasività dubbia: tale procedura richiede requisiti di adeguatezza per l'esecuzione e per la processazione del pezzo da parte dell'anatomopatologo.

32.0 Stadiazione e classificazione

La classificazione clinica e la stadiazione seguono le regole dettate dalla FIGO a Montreal nel 1994. L'ultima versione della suddivisione in stadi delle forme invasive del cervicocarcinoma è riportata di seguito.

Classificazione *FIGO* (1994) per il carcinoma del collo dell'utero

- **Stadio 0:** Carcinoma in situ
- **Stadio I:** Tumore confinato all'utero

Stadio Ia Lesione rilevabile solo all'esame microscopico

Stadio Ia1 Invasione stromale minima: = 3 mm; diffusione orizzontale: = 7 mm

Stadio Ia2 Profondità d'invasione > 3 mm; estensione superficiale > 7 mm

Stadio Ib Lesioni maggiori di Ia2, confinate all'utero

Stadio Ib1 Lesioni: = 4 cm

Stadio Ib2 Lesioni > 4 cm

- **Stadio II:** Tumore che si è diffuso oltre l'utero ma non è arrivato alla parete pelvica od al terzo inferiore della vagina

Stadio IIa Tumore che non coinvolge il parametrio ma solo i 2/3 superiori della vagina

Stadio IIb Tumore che coinvolge il parametrio senza raggiungere la parete pelvica

- **Stadio III:** Lesione estesa al terzo inferiore della vagina e/o alla parete pelvica; e/o presenza d'idronefrosi o linfonodi positivi

Stadio IIIa Lesione estesa al terzo inferiore della vagina

Stadio IIIb Lesione estesa alla parete pelvica o presenza d'idronefrosi - ogni T con linfonodi regionali positivi

- **Stadio IV:**

Stadio IVa Tumore che ha invaso vescica e/o retto o è diffuso fuori dalla pelvi

Stadio IVb Presenza di metastasi a distanza

Tale stadiazione è indispensabile per valutare l'estensione della neoplasia e per programmare una corretta strategia terapeutica.

La neoplasia allo stadio Ia (microinvasivo), avuta la conferma istologica, non richiede esami aggiuntivi di stadiazione, a parte un'ecografia transvaginale a completamento dell'esame clinico. Per quel che riguarda le forme invasive (stadi superiori od uguali a Ib) sono consigliati i seguenti esami:

- esame obiettivo generale e ginecologico (opzionale in narcosi);
- radiografia del torace;
- ecografia transvaginale e addominale;
- urografia;
- TC, o in alternativa RM;

- cistoscopia;
- rettoscopia.

Il livello di approfondimento diagnostico con gli esami strumentali va modulato in base all'estensione della neoplasia, al tipo di strategia terapeutica programmata e alle caratteristiche generali della paziente, con particolare riguardo all'eventuale presenza di comorbidità pregressa o in atto.

La stadiazione chirurgica non è una pratica clinica corrente nel cervicocarcinoma: in condizioni del tutto particolari, soprattutto in presenza di stadi avanzati, può essere indicata una valutazione chirurgica (laparoscopica o laparotomica) dell'estensione intra o retroperitoneale della neoplasia.

33.0 Fattori prognostici

L'elemento prognostico più significativo è lo stadio della neoplasia. Gli altri parametri strettamente legati alla prognosi sono:

- volume tumorale;
- stato linfonodale;
- istotipo;
- grado citoistologico.

L'esame del pezzo operatorio permette inoltre di rilevare altri parametri di rischio che sono:

- diffusione neoplasica negli spazi capillariosimili sul versante sia ematogeno sia linfatico;
- percentuale di stroma cervicale invaso dalla neoplasia;
- estensione della neoplasia al corpo dell'utero;
- margini di resezione interessati dalla neoplasia.

Il potenziale significato prognostico e di relativo indirizzo terapeutico dei parametri di caratterizzazione biologica è in fase di studio. Vanno inoltre tenuti presenti altri determinanti per la pianificazione terapeutica, quali l'età della paziente, il *performance status*,

l'eventuale patologia pregressa o in atto, le condizioni psicologiche e sociali.

34.0 Anatomia patologica

Il carcinoma squamocellulare è la neoplasia maligna più frequente della cervice uterina (circa il 90% dei casi). In base all'entità dell'invasione stromale, si distingue il carcinoma invasivo dal microinvasivo.

La definizione attuale del carcinoma microinvasivo prevede che l'invasione dello stroma cervicale sia contenuta entro un massimo di 3 millimetri, misurati a partire dalla membrana basale dell'epitelio squamoso, con un'estensione in superficie della neoplasia non superiore ai 7 millimetri. Una lesione di questo volume presenta infatti un rischio molto basso di diffusione metastatica linfonodale (0,5%). È inoltre opportuno identificare con la diagnosi di "carcinoma microinvasivo con minima invasione stromale" la neoplasia che infiltra lo stroma non oltre il millimetro. All'infiltrazione degli spazi vascolari, rilevata con frequenza molto variabile, è attribuito un significato peggiorativo, ma di tale dato è ancora controverso il peso prognostico. Va sottolineato che la diagnosi di carcinoma microinvasivo è esclusivamente istologica e richiede che la lesione sia esaminata nella sua interezza.

Il carcinoma squamocellulare può essere suddiviso in sottotipi e livelli di grading. L'approccio attuale prevede la distinzione in un sottotipo a grandi cellule cheratinizzanti e uno a grandi cellule non cheratinizzanti. Il valore prognostico di questa classificazione è controverso.

Il più raro carcinoma a piccole cellule (circa il 10%) è attualmente considerato un istotipo diverso, e ad esso viene attribuita una prognosi sensibilmente peggiore.

La suddivisione del carcinoma squamocellulare in tre gradi istologici di differenziazione si basa sulla presenza o sull'assenza di cheratinizzazione. Nonostante le forme poco differenziate, cioè non cheratinizzanti, abbiano la prognosi peggiore, occorre ricordare che il grading è poco riproducibile per la soggettività della lettura.

Come detto, i fattori più significativi nell'esame istologico del pezzo operatorio sono, a parità di stadio, il volume tumorale e l'entità dell'invasione dello stroma cervicale, espressa in millimetri e rapportata allo spessore della cervice del singolo caso.

Un altro elemento prognostico significativo è l'invasione vascolare neoplastica. La modalità d'infiltrazione e la reazione flogistica peritumorale sono, invece, elementi prognostici d'incerto significato. La ploidia tumorale, l'espressione di oncogeni e le loro mutazioni sono ancora nella fase sperimentale di valutazione.

Stadio e compromissione linfonodale (pN) sono tuttora i fattori prognostici più significativi.

Una rara variante a buona prognosi del carcinoma squamocellulare è il carcinoma verrucoso, caratterizzato dalla spiccata cheratinizzazione e dalla crescita lenta e prevalentemente esofitica.

Il gruppo eterogeneo dell'adenocarcinoma cervicale raccoglie circa il 10% delle neoplasie cervicali invasive e si suddivide prevalentemente nei sottotipi mucinoso, endometriode e a cellule chiare. Fra gli istotipi più rari, merita ancora di essere ricordato il carcinoma adenosquamoso.

I fattori prognostici sono gli stessi già ricordati per il carcinoma squamocellulare. Sebbene vi siano alcune indicazioni di una prognosi più grave per l'adenocarcinoma rispetto ai carcinomi squamosi, ciò non può dirsi affatto dimostrato se la valutazione è fatta a parità di fattori di rischio.

35.0 Modalità terapeutiche

I trattamenti più frequentemente impiegati per il carcinoma della cervice uterina sono la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

Queste diverse procedure sono talvolta usate singolarmente, ma più spesso sono tra loro integrate per ottenere il massimo effetto terapeutico, cercando di minimizzare la tossicità iatrogena.

Nel testo figurano più volte, come indicazioni terapeutiche, i termini radioterapia e/o chirurgia radicale. Si tratta di espressioni molto vaghe che possono prestarsi a interpretazioni diverse, cui corrispondono contenuti clinici molto differenti in termini di risultati e di conseguenze; è perciò importante chiarire i requisiti minimi per la definizione dei diversi trattamenti.

35.1 Chirurgia

L'intervento di riferimento, quando si parla di chirurgia radicale nel carcinoma della cervice uterina, è l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica sistematica. In casi selezionati la

linfadenectomia può essere estesa alle stazioni lomboaortiche. In particolare, la chirurgia può essere indicata nelle pazienti in premenopausa e nell'adenocarcinoma in stadio iniziale (1b-IIa).

Questo intervento richiede un certo numero di casi (almeno 12 all'anno), una tradizione operatoria, ed un training lungo e multidisciplinare, associato a una serie di competenze indispensabili. In particolare, all'unità operatoria deve essere assicurata la disponibilità di:

- esami strumentali e di diagnostica per immagini;
- valutazione perioperatoria patologica (esame estemporaneo);
- consulenze extraginecologiche (urologiche, vascolari, di chirurgia generale);
- rianimazione e terapia semintensiva postoperatoria;
- presidi di riabilitazione.

35.2 Radioterapia

Considerate le evidenti carenze di strutture radioterapiche nel nostro Paese, è necessario descrivere sommariamente che cosa s'intende per radioterapia nelle situazioni cliniche riferite nel testo.

Livello organizzativo

La radioterapia richiede un complesso organizzativo in termini di organico e apparecchiature, senza i quali la probabilità di successo diventa irrilevante. Vi è un rapporto critico tra dimensioni dell'organico, complessità delle dotazioni e risultati.

Strumenti

Gli strumenti con i quali è attuata la radioterapia sono:

- simulatore;
- adeguato corredo di strumenti per la dosimetria;
- unità di calcolo previsionale (TPS);
- laboratorio per la costruzione di accessori per le procedure d'immobilizzazione, di schermi personalizzati e di filtri compensatori;
- accesso a una TC adatta a fornire dati digitali al TPS;

- acceleratore di elettroni di energia ≥ 6 MeV o almeno unità di cobaltoterapia con DSP ≥ 80 cm (con ricorso a tecniche multiportali);
- unità di curieterapia *after-remote loading low dose-rate* (LDR).

Ovviamente in un campo in continuo progresso sono prevedibili competenze e soluzioni tecniche più avanzate: il futuro potrà avvalersi dell'impiego del planning a tre dimensioni, della radioterapia conformazionale, dell'utilizzo di radioisotopi (*targeted radiotherapy*) dell'uso in casi selezionati di fasci di adroni. È in fase avanzata di sperimentazione clinica la curieterapia *high dose-rate* (HDR) o pulsata, i cui vantaggi devono essere ancora chiariti.

Dal punto di vista radiobiologico, restano da sperimentare nuove modalità di frazionamento della dose, come i frazionamenti multipli giornalieri, che in altri campi della radioterapia oncologica hanno ampiamente dimostrato la loro efficacia.

L'organizzazione nazionale della radioterapia non consente ai pochi reparti dotati di un livello di complessità europeo di svolgere un orario di lavoro per 12-15 ore al giorno per 7 giorni ogni settimana.

È bene sottolineare che l'irradiazione caratterizzata da elementi non compresi nell'elenco sopra riportato (per esempio uso di unità di cobaltoterapia a corta focale, mancanza di accurate valutazioni dosimetriche, adozione di schemi di ipofrazionamento o di tecniche rudimentali, trattamento di una sola porta al giorno) comporta il pericolo di gravi danni per le pazienti.

35.3 Chemioterapia

Attualmente la chemioterapia ha finalità e ruoli differenti:

- trattamento integrato con la chirurgia nei casi localmente avanzati (neoadiuvante);
- trattamento elettivo nei casi a malattia metastatica o in caso di recidiva;
- trattamento adiuvante alla chirurgia primaria nei casi ad alto rischio nell'ambito di studi clinici controllati.

Il farmaco più attivo è il cisplatino, usato sia in monochemioterapia sia in associazione.

36.0 Strategie terapeutiche

Tutti gli elementi clinici e patologici descritti condizionano la scelta della strategia terapeutica, che deve essere rapportata all'estensione della neoplasia, alle condizioni cliniche della paziente e alle risorse disponibili.

È comunque indispensabile che tali terapie vengano eseguite in unità che abbiano maturato una larga esperienza in questo settore, e che dispongano delle necessarie competenze multidisciplinari (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, riabilitazione).

La chirurgia è la terapia elettiva del carcinoma del collo dell'utero microinvasivo. Più specificamente, la conizzazione è il trattamento di scelta per lo stadio Ia1, sostituibile dall'isterectomia extrafasciale in caso di patologia associata od in caso di difficoltà tecniche all'esecuzione della conizzazione.

Nelle lesioni allo stadio Ia2, l'intervento di scelta è l'isterectomia extrafasciale; in alcuni casi molto selezionati (donne giovani desiderose di prole, con facilità di accesso al follow-up) si può eseguire una conizzazione, eventualmente associata ad una linfadenectomia pelvica classica o extraperitoneale oppure laparoscopica. In questa stessa categoria di pazienti può essere eseguita un'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica.

Il carcinoma microinvasivo può essere trattato adeguatamente, senza differenze in termini di controllo della malattia, anche con una brachiterapia nelle pazienti non eleggibili per un trattamento chirurgico.

Per quanto concerne il carcinoma invasivo, la chirurgia e la radioterapia offrono risultati equivalenti sia in termini di controllo della malattia sia di complicanze indotte. Negli stadi Ib1 e IIa (con iniziale interessamento del fornice), la chirurgia radicale esclusiva e la radioterapia esclusiva conseguono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza (80-90% a 5 anni). Le complicanze, seppure qualitativamente differenti, hanno una prevalenza sovrapponibile nelle due diverse opzioni terapeutiche.

Dopo chirurgia radicale, possono essere individuati i fattori di rischio per la ripresa di malattia: allo stato attuale delle conoscenze non vi è certezza sull'utilità di terapie adiuvanti in questi casi. Come terapia adiuvante viene di solito impiegata la radioterapia: ci sono dati preliminari che sostengono il ricorso anche alla chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia. È ovvio che ogni integrazione terapeutica ha un costo in termini di complicanze.

Negli stadi Ib2 e IIa con volume tumorale superiore ai 40 mm o con esteso coinvolgimento vaginale, la chirurgia radicale o la radioterapia esclusiva rimangono le terapie generalmente adottate (sopravvivenza a 5 anni del 70-80%). In alcune serie controllate prospettiche è stato da poco introdotto l'impiego di una chemioterapia che precede la chirurgia (neoadiuvante) o d'integrazioni chemioradioterapiche concomitanti o sequenziali.

Per quanto riguarda il ricorso a eventuali terapie adiuvanti postchirurgiche, valgono gli stessi criteri e le stesse considerazioni riportate per gli stadi Ib1-IIa.

Negli stadi in cui la neoplasia si estende al parametrio o al tratto distale della vagina (stadi IIb, IIIa, b) la terapia standard è la radioterapia. Anche in queste pazienti è stato recentemente proposto l'impiego di una chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia radicale.

I risultati in termini di sopravvivenza a 5 anni hanno un'ampia variabilità, andando dal 30 al 70%.

Per quel che riguarda gli stadi IVa e IVb va sottolineato che sono piuttosto rari, con caratteristiche cliniche molto varie; la terapia deve essere pertanto personalizzata in base alla diffusione della neoplasia. La prognosi è sfavorevole, con una sopravvivenza intorno al 10% a 5 anni.

Particolare attenzione va rivolta anche alla terapia palliativa antalgica e di supporto.

37.0 Recidive e follow-up

Le recidive del cervicocarcinoma sono di solito precoci, e compaiono in oltre il 70% dei casi entro 24 mesi dal trattamento primario.

La sede di recidiva è legata allo stadio della malattia, alla terapia primaria eseguita e alla presenza di fattori di rischio, con particolare attenzione alla presenza di eventuali metastasi linfonodali. La localizzazione delle recidive è prevalentemente locoregionale, sebbene non siano rare le ripetizioni di malattia solo a distanza (30%).

La terapia delle recidive è in funzione principalmente della sede, della terapia primaria e delle condizioni generali della paziente. È pertanto indispensabile personalizzare la terapia. Va comunque sottolineato che sopravvivenze a lungo termine sono episodiche.

Il follow-up deve essere orientato al riconoscimento precoce della recidiva e al monitoraggio e trattamento delle eventuali complicanze e sequele della terapia.

In considerazione del tempo di ricaduta e dell'intervallo di comparsa delle complicanze, le scadenze del follow-up raccomandate sono ogni 3 mesi per i primi 2 anni e quindi ogni 6 mesi.

Nel corso dei controlli si esegue un esame obiettivo generale e ginecologico, ed eventualmente ogni altro approfondimento ritenuto utile sulla base della sintomatologia clinica riferita dalla paziente o riscontrata all'esame obiettivo.

38.0 Complicanze

Le complicanze del trattamento del cervicocarcinoma sono legate al tipo di terapia eseguita e alle condizioni generali della paziente. Gli apparati più interessati sono l'urinario, il gastroenterico (in particolare il rettosigma ed il tenue), il genitale e più raramente il vascolare.

Per quanto concerne il tempo di comparsa, bisogna tener presente che le complicanze legate ai trattamenti chirurgici tendono a comparire precocemente (tempo mediano di comparsa: 6 mesi dalla terapia primaria), mentre quelle legate alla radioterapia sono più tardive (tempo mediano intorno ai 24 mesi).

Bisogna inoltre tener conto che oltre il 50% delle complicanze osservate hanno una media gravità, con tendenza però alla cronicizzazione, e condizionano negativamente la qualità di vita delle pazienti.

39.0 Direzioni future

- Ruolo dell'integrazione chemiochirurgica nei tumori di grande volume;
- definizione della terapia adiuvante nei tumori ad alto rischio sottoposti a chirurgia radicale come trattamento primario;
- ruolo delle integrazioni chemioradioterapiche (concomitanti, sequenziali);

- programmi di "dose-escalation" della radioterapia, attraverso il ricorso a schemi di frazionamento non convenzionale (iperfrazionamenti accelerati) ed a programmi di planning a tre dimensioni e di radioterapia conformazionale;
- definizione del ruolo di tecniche d'irradiazione particolari, quali la curieterapia pulsata, la radioterapia intraoperatoria (IORT), la radioisotopoterapia, l'adroterapia;
- possibilità d'individualizzare il trattamento radiante nel singolo paziente attraverso la caratterizzazione di parametri biologici predittivi della risposta (cinetica proliferativa, radiosensibilità intrinseca, ipossia).

Bibliografia di riferimento

Carcinoma dell'endometrio

1. *Annual report on the results of treatment in gynecological cancer*
Int. J. Gynecol. Obstet., 28: 189-193, 1989..

2. Sall S., Sonnenblick B., Stone M.L.
Factors affecting survival of patients with endometrial adenocarcinoma
Am. J. Obstet. Gynecol., 107: 116-123, 1970. [PubMed](#)

3. Barhurn M., Stein M., Ronsenblatt E., Dale J., Kuten A.
Pathological stage 1 endometrial carcinoma: the role for adjuvant radiotherapy
Tumori, 79: 405-409, 1993. [PubMed](#)

4. Belinson J.L., Lee K.R., Badger G.J., Pretorius B.G., Jarrel M.A.
Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium – Analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy
Gynecol. Oncol., 44: 17-23, 1992. [PubMed](#)

5. Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T., DiSaia P.J., Silverberg S.G., Miller A., Blessing J.A.
Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study
Obstet. Gynecol., 63: 825-832, 1984. [PubMed](#)

6. Calais G., Descamps P., Vitu L., Body G., Lansac J., Bougnoux P., Le Floch O.
Is lymphadenectomy useful in the treatment of endometrial carcinoma?
Gynecol. Oncol., 38: 71-75 1990. [PubMed](#)

7. De Palo G., Mangioni C., Del Vecchio M., Marubini E.
Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic group. Long-term results of a randomised multicentric study
Eur. J. Cancer, 29A: 1133-1140, 1993. [PubMed](#)
8. Fanning J., Evans M.C., Peters A.J., Samuel M., Harmon E.R. Bates J.S.
Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile
Gynecol. Oncol., 32: 288-291, 1989. [PubMed](#)
9. Glassburn J.R.
Cancer of the endometrium (Abs)
American Cancer Society National Conference, Gynecological Cancer, 1980.

Tumori epiteliali dell'ovaio

1. Advanced Ovarian Trialists Group: *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomised clinical trials.*
Br. Med. J., 303: 884-893, 1991.
2. Bolis G., Colombo N., Pecorelli S., Torri V., Marsoni S., Bonazzi C., Chiari S., Favalli G., Mangili G., Presti M., et al.
Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica.
Ann. Oncol., 6: 887-893, 1995. [PubMed](#)
3. Eisenhauer E.A., ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D., Gianni L., Myles J., van der Burg M.E., Kerr I., Vermorken J.B., Buser K., Colombo N., et al.
European-Canadian randomised trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion
J. Clin. Oncol., 12: 2654-2666, 1994. [PubMed](#)
4. *Longterm results of a randomized trial comparing cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GICOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy.*
Gynecol. Oncol., 45: 115-117, 1992. [PubMed](#)

5. Mangioni C., Bolis G., Pecorelli S., Bragman K., Epis A., Favalli G., Gambino A., Landoni F., Presti M., Torri W., et al. *Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin*

J. Natl. Cancer Inst., 81: 1464-1471, 1989. [PubMed](#)

6. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L., Davidson M. *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer (see comments)*

N. Engl. J. Med., 334: 1-6, 1996. [PubMed](#)

7. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., Hummel S.J., Barrett R.J. *Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study.*

J. Clin. Oncol., 12: 1748-1753, 1994. [PubMed](#)

8. Trimble E.L., Adarns J.D., Vena D., et al.: *Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: Results from first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center* 9103

J. Clin. Oncol., 11: 2405-2410, 1993. [PubMed](#)

9. Van der Burg M., van Lent M., Buyse M., Kobierska. A., Colombo N., Favalli G., Lacave A.J., Nardi M., Renard J., Pecorelli S. *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*

N. Engl. J. Med., 332: 629-634, 1995. [PubMed](#)

Carcinoma della cervice uterina

1. Hoskins W.J., Perez CA, Young R.C. (Eds.). *Gynecologic Oncology*, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, Cap. 27, 1992.

2. Burghardt E, Monaghan J.M., Winter R. *Cervical cancer. In: Burghardt E. (Ed.). Surgical gynecologic oncology.*

New York: Georg Thieme Medical Publisher, Cap.6, 1993.

3. Piver M. S., Rutledge F., Smith J.P. *Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer*

Obstet. Gynecol., 44: 265-272, 1974. [PubMed](#)

4. Chassagne D., Sismondi P, Horiot J.C., Sinistrero G., Bey P, Zola P, Pernot M., Gerbeaulet A., Kuncler J., Michel G.
A glossary for reporting complications of tretment in gynecological cancers

Radiother. Oncol., 26: 195-202, 1993. [PubMed](#)

5. Coia L., Won M., Lanciano R., Marcial V.A., Martz K., Hanks G.
The patterns of care. Outcome study for cancer of the uterine cervix
Cancer, 66: 2451-2456, 1990. [PubMed](#)

6. Burghardt E., Pickel H., Haas J., Lahousen M.
Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer

Am. J. Obstet. Gynecol., 156: 988-996, 1987. [PubMed](#)

7. Vermorken J.B.
The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review

Int. J. Gynecol. Cancer 3: 129-142, 1993.

8. Kim D.S., Moon H., Hwang Y.Y., Cho S.H.
Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib, IIa and IIb with bulky turnor
Gynecol. Oncol., 29: 321-322, 1988. [PubMed](#)

9. Benedetti Panici P., Scambia G., Greggi S., Di Roberto P., Baiocchi G., Mancuso S.
Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer: prognostic factors for response and survival
Obstet. Gynecol. 71: 344-348, 1988. [PubMed](#)

Tattersall M.H.N., Ramirez C, Coppleson M.
A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases

Gynecol. Oncol., 46: 176-181, 1992. [PubMed](#)