

ALLEGATO A)



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali

Tumori ginecologici

Elenco Gruppo di lavoro per definizione PDTA Tumori Ginecologici

Coordinatore Prof. Angiolo Gadducci

Nome	Cognome	Disciplina
Giacomo	Allegrini	Oncologia
Andrea	Antonelli	Ginecologia
Carmelo	Bengala	Oncologia
Simona	Borghesi	Radioterapia
Gian Luca	Bracco	Ginecologia
Francesca	Castiglione	Anatomia patologica
Andrea	Cavazzana	Anatomia patologica
Valentina	Cerboneschi	Radioterapia
Giovanna	Cirigliano	Oncologia
Stefania	Cosio	Ginecologia
Sabrina	Delbuono	Oncologia
Monica	Crociani	Radioterapia
Roberta	De Majo	Radioterapia
Marco	Evangelisti	Radiodiagnostica
Massimiliano	Fambrini	Ginecologia
Luisa	Fioretto	Oncologia
Alessandra	Galardi	Radioterapia
Pietro G	Gennari	Radioterapia
Alessandro	Ghelardi	Ginecologica
Anna	Iossa	Screening
Giuseppina	Iovine	Rdioterapia
Anna	Lalli	Psicologia clinica
Piero	Lippolis	Chirurgia generale
Concetta	Laliscia	Radioterapia

Francesco	Lup	Ginecologia
Paola	Mantellini	Screening
Francesca	Martella	Oncologia
Maurizio	Massa	Chirurgia generale
Alberto	Mattei	Ginecologia
Marcello	Mignogna	Radioterapia
MariaPia	Muttini	Oncologia
Antonio Giuseppe	Naccarato	Anatomia patologica
Emanuele	Neri	Radiodiagnostica
Martina	Oliva	Radiodiagnostica
Roberto	Odantini	Radioterapia
Fabiola	Paar	Radioterapia
Sabina	Pistoiesi	Anatomia patologica
Lavinia	Pugliese	Anatomia Patologia
Sandro	Razzi	Ginecologia
Sergio	Ricci	Oncologia
Francesca	Rossi	Radioterapia
Francesco	Scaramuzzino	Anatomia Patologica
Stefano	Scaringi	Chirurgia generale
Ciro	Sommella	Ginecologia
Nicoletta	Spirito	Ginecologia
Stefano	Tamburro	Ginecologia
Monica	Valente	Oncologia
Chiara	Valsuani	Oncologia
Enola Maria	Vezzani	Radioterapia
Alessandro	Villanucci	Ginecologica
Duccio	Volterrani	Medicina Nucleare
Elena	Zafarana	Oncologia

Indice

1. Introduzione
2. Carcinoma della vulva
 - 2.1. Epidemiologia
 - 2.2. Screening e prevenzione
 - 2.3. Diagnosi
 - 2.4. Stadiazione
 - 2.5. Terapia
 - 2.5.1 Chirurgia
 - 2.5.2. Radioterapia adiuvante
 - 2.5.3. Radioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante o esclusiva
 - 2.6. Diagrammi di flusso
3. Carcinoma della cervice uterina
 - 3.1. Epidemiologia
 - 3.2. Screening e prevenzione
 - 3.3. Diagnosi
 - 3.4. Stadiazione
 - 3.5. Terapia
 - 3.5.1. Malattia iniziale
 - 3.5.1.1. Stadio FIGO (2018) Ia₁-Ia₂
 - 3.5.1.2 Stadio FIGO (2018) Ib₁-Ib₂ e IIa₁
 - 3.5.2. Malattia avanzata
 - 3.5.2.1. Stadio FIGO IB3-Iva
 - 3.5.2.2. Stadio FIGO IV B, recidiva a distanza, recidiva loco-regionale non trattabile con chirurgia o radioterapia
 - 3.6 Diagrammi di flusso
4. Carcinoma dell'endometrio
 - 4.1. Epidemiologia
 - 4.2. Screening
 - 4.3. Diagnosi
 - 4.4. Stadiazione

- 4.5. Terapia
 - 4.5.1 Terapia conservativa
 - 4.5.2. Malattia in apparente stadio clinico iniziale
 - 4.5.2.1 Chirurgia
 - 4.5.2.2. Terapia adiuvante post-chirurgica
 - 4.5.3. Malattia in stadio clinico III-IV
- 4.6. Diagrammi di flusso
- 5. Carcinoma dell'ovaio
 - 5.1. Epidemiologia
 - 5.2. Screening e prevenzione
 - 5.3. Diagnosi
 - 5.4. Stadiazione
 - 5.5. Terapia primaria
 - 5.5.1. Chirurgia
 - 5.5.2. Chemioterapia
 - 5.5.2.1. Chemioterapia negli stadi iniziali
 - 5.5.2.2. Chemioterapia negli stadi avanzati
 - 5.6. Terapia della recidiva
 - 5.7. Diagrammi di flusso
- 6. Bibliografia

1. Introduzione

E' fortemente consigliato discutere le decisioni diagnostico- terapeutiche per ogni singolo paziente con neoplasia ginecologica all'interno del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM). In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nel percorso terapeutico dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze sono disponibili.

2. Carcinoma della vulva

2.1. Epidemiologia

Le neoplasie maligne della vulva costituiscono il 3-5% dei tumori ginecologici, e in circa l'80-90% dei casi sono rappresentate dal carcinoma a cellule squamose. L'incidenza di questo tumore è di 1-2 casi: 100.000 nella popolazione femminile generale e di 20: 100.000 nelle donne oltre 65 anni.

Il GLOBOCAN, che ha stimato l'incidenza e la mortalità di 36 tipi di cancro nel mondo nel 2018, ha riportato che vi sono stati in questo anno 44.235 nuovi casi di carcinoma vulvare e 15.222 decessi per questa patologia.

Il lichen sclerosus è una lesione preneoplastica perchè il 3-5% delle donne con questa patologia possono sviluppare un carcinoma invasivo, mentre la VIN (Vulvar intraepithelial neoplasia) è una neoplasia intraepiteliale che comprende due varianti, con patogenesi, storia naturale e prognosi assai diverse. La VIN classica o indifferenziata ha un picco di incidenza intorno a 45-50 anni, è HPV-correlata, è spesso multifocale e/o multicentrica, ed ha un rischio di progressione basso, mentre la VIN cheratinizzante o differenziata insorge verso i 65 anni, non è HPV-correlata, è monofocale e monocentrica, è spesso associata a lichen sclerosus, ed ha un rischio elevato di progressione verso il carcinoma invasivo.

2.2. Screening e prevenzione

Non esiste uno screening per il carcinoma della vulva.

La vaccinazione anti-HPV potrà verosimilmente ridurre l'incidenza di VIN classica, ma non della VIN cheratinizzante.

2.3. Diagnosi

L'esame ginecologico, con ispezione e palpazione, consente di diagnosticare un carcinoma invasivo nella quasi totalità dei casi, e di valutare l'eventuale estensione al perineo, alla vagina, all'uretra e all'ano. La biopsia è necessaria in presenza di ogni lesione vegetante o ulcerativa della vulva, possibilmente con bisturi che è in grado di modulare sia la profondità sia l'estensione del prelievo e di eseguire biopsie sia incisionali sia escissionali.

2.4 Stadiazione

Il carcinoma vulvare viene stadiato secondo la classificazione clinico-chirurgica della FIGO (2009).

L'RX torace e la colposcopia fanno parte del work-up clinico. La CT addomino-pelvica è utile soprattutto nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata, con sospetto coinvolgimento degli organi vicini o con linfadenopatie inguinali sospette. Questo esame può anche evidenziare eventuali adenomegalie pelviche patologiche. La cistoscopia e la rettoscopia vengono eseguite su indicazione clinica.

2.5. Terapia

2.5.1. Chirurgia

La chirurgia è un momento fondamentale della terapia e può consistere nella vulvectomy radicale totale o settoriale (in rapporto alle dimensioni e alla localizzazione del tumore, alle eventuali lesioni associate e alle caratteristiche anatomiche della vulva) associata alla linfadenectomia inguino-femorale. La vulvectomy radicale con linfadenectomia inguino-femorale bilaterale en-block è stata a lungo considerata il trattamento standard, con una sopravvivenza a 5 anni del 70–93% nelle pazienti a linfonodi negativi e del 25–41% in quelle a linfonodi positivi, e con una percentuale non trascurabile di sequele post-chirurgiche (deiscenza della sutura, disfunzioni sessuali, linfocele, linfedema degli arti inferiori). Per ridurre la morbidità postoperatoria, negli ultimi decenni gli autori hanno ridotto l'estensione della exeresi vulvare, con il ricorso quando

possibile alla vulvectomy settoriale o alla exeresi locale radicale (con margini di tessuto macroscopicamente sano di almeno 1 cm), e hanno eseguito la linfadenectomia con incisioni inguinali separate. Questo tempo chirurgico non e' necessario quando l'invasione stromale è ≤ 1 mm. La linfadenectomia pelvica puo' trovare indicazione solo nei rari casi di linfonodi pelvici *bulky* all'imaging preoperatorio. E' consigliabile che la paziente sia operata in un centro con disponibilità della consulenza di un chirurgo plastico. E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma vulvare invasivo sottoposti a vulvectomy radicale ogni anno per centro sia almeno 5. La linfadenectomia inguino- femorale può essere sostituita dalla biopsia del linfonodo sentinella in donne con neoplasia unifocale, in stadio iniziale, di diametro <4 cm e con negatività clinico-radiologica dei linfonodi inguinali.

2.5.2. Radioterapia adiuvante

La radioterapia adiuvante trova indicazione in presenza di metastasi linfonodali inguinali (soprattutto se in numero ≥ 2 ovvero con diffusione extracapsulare) o di margini chirurgici positivi non radicalizzabili. In un altro studio retrospettivo del National Cancer Data Base NCDB, l'aggiunta della chemioterapia adiuvante riduceva significativamente il rischio di morte in pazienti con linfonodi positivi trattati con radioterapia adiuvante. Uno studio del NCDB su donne con carcinoma a cellule squamose della vulva con linfonodi positivi ha dimostrato che l'intervallo di tempo tra la chirurgia iniziale ed il completamento della radioterapia adiuvante era un fattore prognostico indipendente per l'outcome clinico. Infatti la sopravvivenza mediana era 56.1 mesi e 45.4 mesi a seconda che tale intervallo fosse ≤ 104 giorni ovvero ≥ 105 giorni, rispettivamente (aumentato rischio di morte di 0.4% per ogni giorno in piu' rispetto al valore soglia di 104, Hazard Ratio [HR]=1.004, 95% Confidence Interval [CI]= 1.001-1.007). In un altro studio del NCDB l'aggiunta della chemioterapia adiuvante riduceva significativamente il rischio di morte in pazienti con linfonodi positivi trattati con radioterapia adiuvante, con HR= 0.62, 95% CI= 0.48-0.79

2.5.3. Radioterapia o chemio-radioterapia neoadiuvante o esclusiva

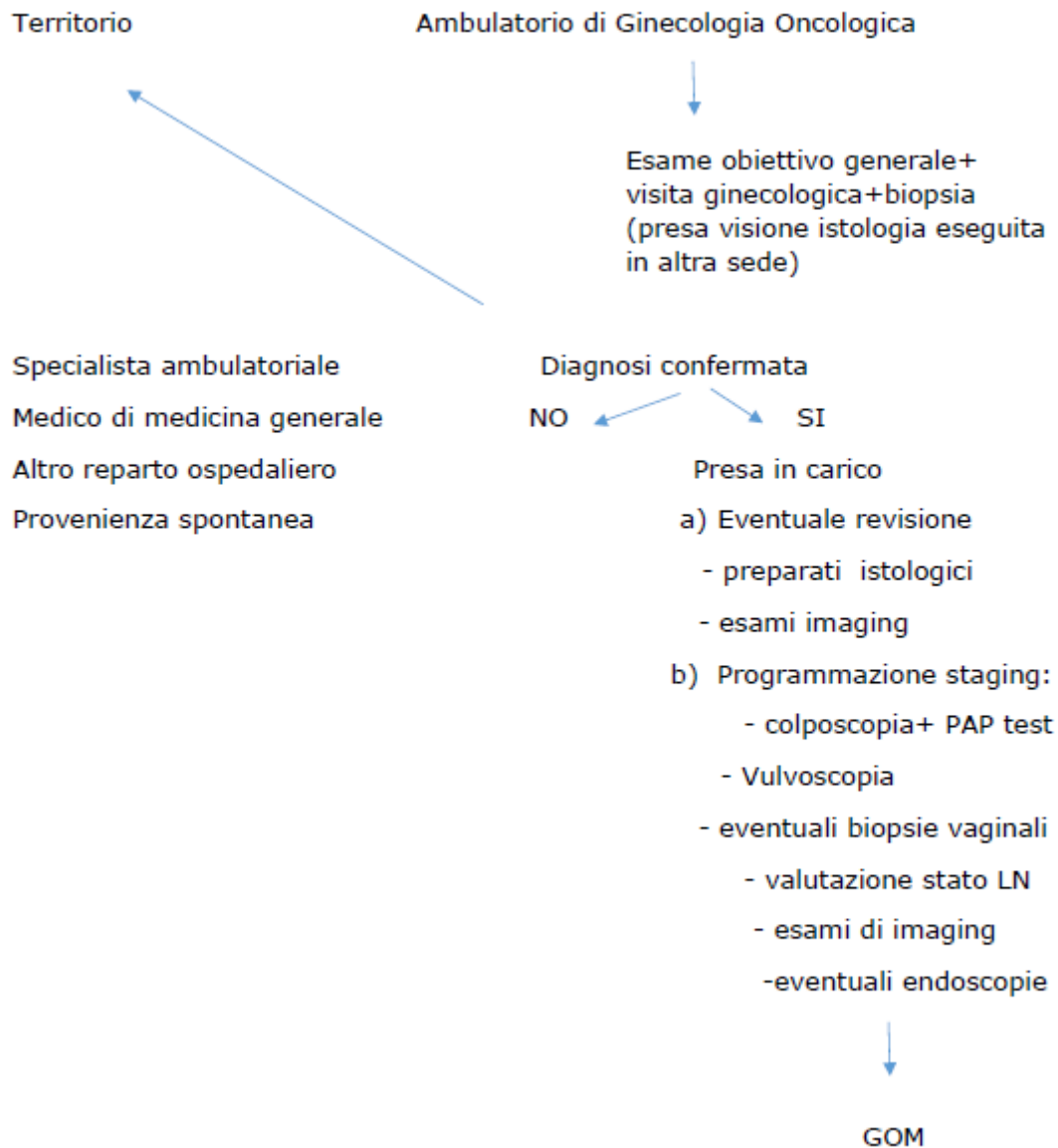
Non vi e' accordo in letteratura per quanto riguarda la definizione di carcinoma vulvare localmente avanzato. Le definizioni proposte dai diversi autori sottendono il concetto che la vulvectomy radicale con linfadenectomia inguinale non e' fattibile per l'impossibilita' a rimuovere in tumore primario con margini chirurgici adeguati e/o per la presenza di linfonodi inguinali fissi rispetto alla fasce, ai muscoli e ai vasi.

I tumori localmente avanzati sono trattati con radioterapia o chemio-radioterapia che puo' essere utilizzata sia come terapia definitiva sia come terapia neoadiuvante ad una chirurgia personalizzata.

La chemio-radioterapia dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta in pazienti con neoplasia voluminose che potrebbero essere rimosse soltanto con un intervento eviscerativo o che comunque richiederebbe una deviazione urinaria o intestinale. La chemio-radioterapia potrebbe ridurre le dimensioni e l'estensione del tumore primario, rendendo talvolta possibile una successiva chirurgia con approccio individualizzato ma gravato comunque da sequele non trascurabili (deiscenza della sutura, infezioni, necrosi, linfocele e linfedema imponente). Dopo chemio-radioterapia, la linfadenectomia inguino-femorale dovrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti con linfonodi positivi alla diagnosi che abbiano mostrato una significativa risposta clinica anche a livello del tumore primario. La chemio-radioterapia concomitante puo' rappresentare la terapia definitiva soprattutto in caso di risposta completa patologica dimostrata da biopsie post-trattamento. Il cisplatino con schedula settimanale o la combinazione di cisplatino e 5-fluorouracile sono gli agenti chemioterapici più utilizzati in questo setting clinico. La dose totale di radioterapia raccomandata da Thomas e coll. è circa 55 Gy for il trattamento preoperatorio e 65 Gy per il trattamento definitivo

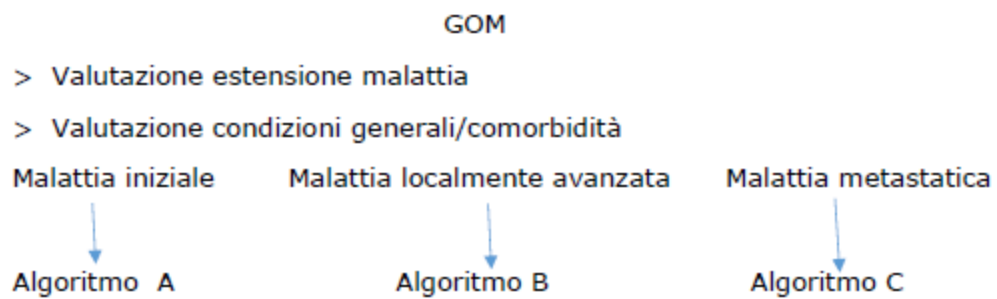
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva



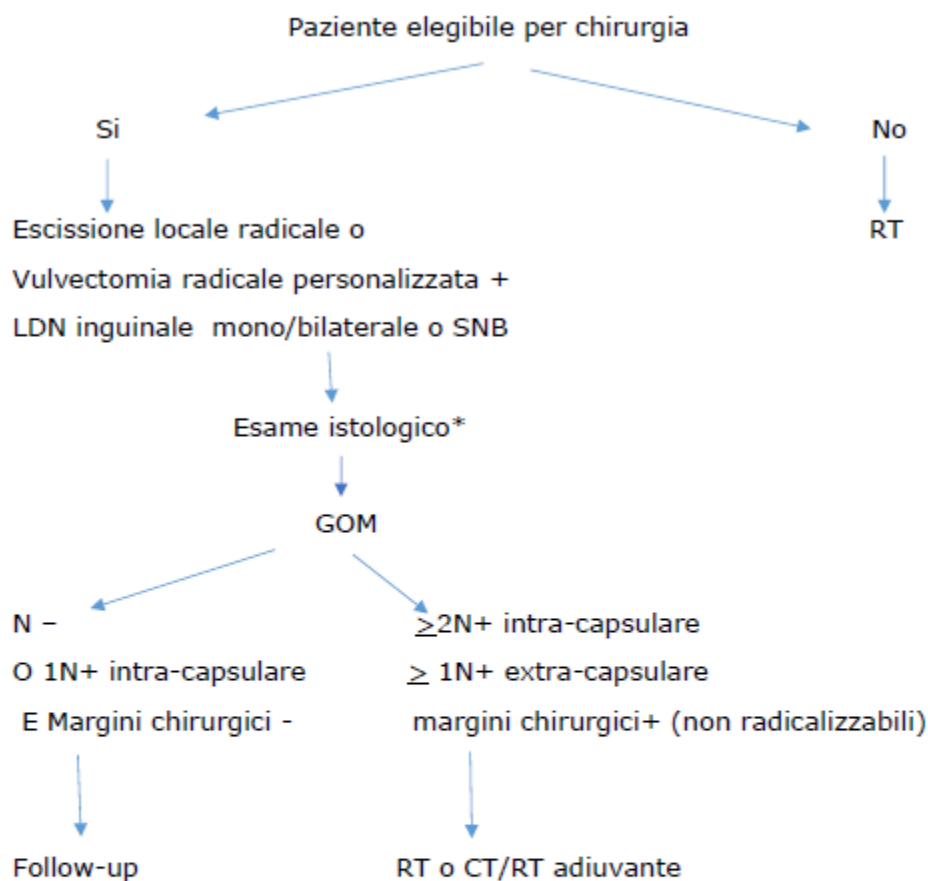
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva



2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo A (malattia iniziale, confinata alla vulva, clinicamente N0)



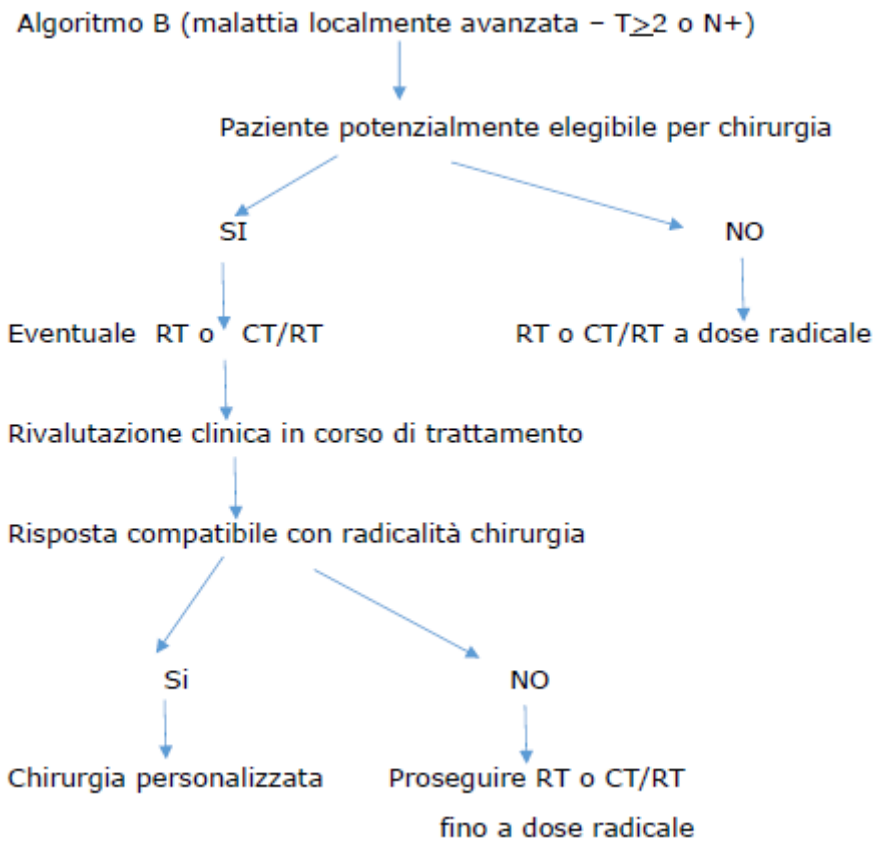
Indicatori:

Linfadenectomia inguinale : Numero di linfonodi per lato (≥ 6) (>80%)

Numero di pazienti con margini resezione chirurgica liberi da neoplasia
invasiva/ numero totale di pazienti operate (rilevazione del dato)

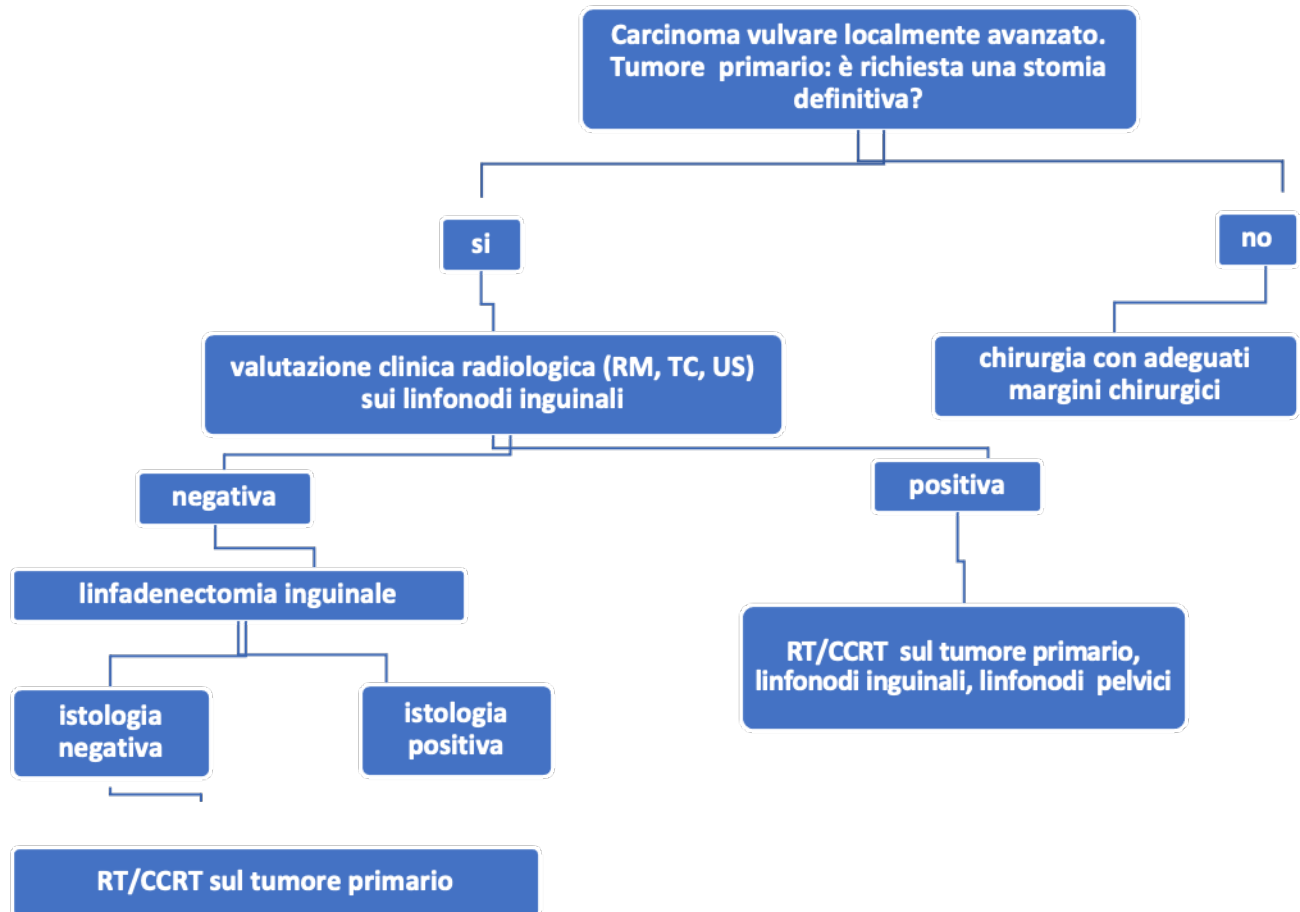
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



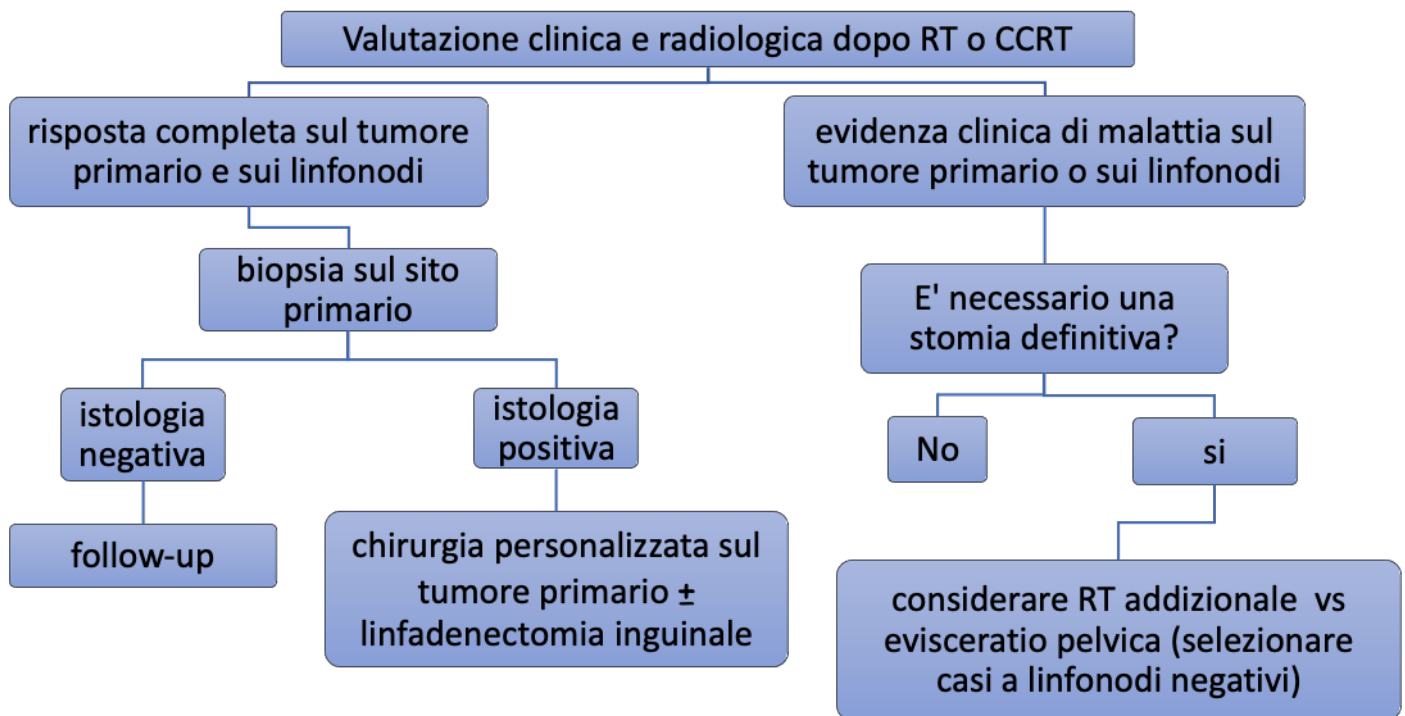
2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



Carcinoma della vulva: Algoritmo C (malattia metastatica)

Algoritmo C (malattia metastatica)

- Chemioterapia
- BEST Supportive Care
- Eventuale RT o chirurgia personalizzata a scopo palliativo

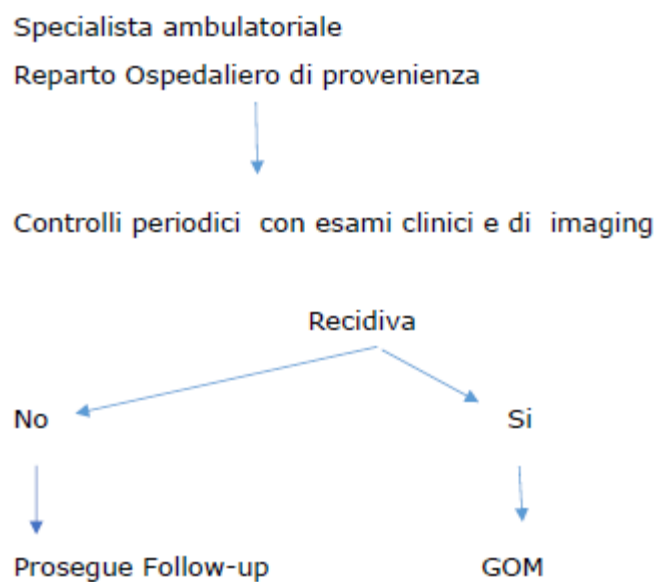
2.6. Diagrammi di Flusso.

Carcinoma della vulva

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

1. Dimensioni del T
2. Istotipo
3. Grado istologico
4. Distanza in mm della lesione dai margini chirurgici
5. invasione stromale espressa in millimetri
6. Stato spazi linfo-vascolari
7. Stato spazi perineurali
8. Eventuali lesioni associate (lichen, VIN, iperplasia epiteliale, ect).
9. Numero dei linfonodi asportati per lato
10. In presenza di metastasi linfonodali, specificare le dimensioni e la ubicazione intra-capsulare o extra-capsulare

Carcinoma della vulva : Follow-up



3. Carcinoma della cervice uterina

3.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 569.847 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 311.365 decessi per questa patologia. L'incidenza di questa neoplasia ha enormi variabilità geografiche e socio-economiche, dato il rischio di una donna di avere il tumore nell'arco della vita e' 1% nei paesi sviluppati e 3-4% in quelli in via di sviluppo. La diffusione dello screening citologico ha ridotto la mortalità per carcinoma cervicale da 30/100000 (popolazione mai sottoposta a screening) a 4/100000 (popolazione sottoposta a screening). Il carcinoma a cellule squamose e' il tipo istologico piu' comune (80-85%), mentre l'adenocarcinoma e' meno frequente (10-15%). Tuttavia nelle decadi recenti nei paesi sviluppati l'incidenza del carcinoma a cellule squamose e' diminuita, quella dell'adenocarcinoma e' aumentata sia in termini relativi sia in termini assoluti.

3.2. Screening e prevenzione.

Il WHO raccomanda un approccio integrato per la prevenzione del carcinoma cervicale combinando un intervento di prevenzione primaria come la vaccinazione contro HPV con uno di prevenzione secondaria ovvero lo screening di popolazione. Infatti, la scoperta del nesso causale fra infezione da Papillomavirus umano (HPV) e carcinoma della cervice ha portato all'introduzione in Italia della vaccinazione per le bambine nel 12° anno d'età. Il 'Piano Nazionale della Prevenzione vaccinale 2017-2019, ha previsto interventi di recupero in altre fasce d'età e l'estensione di questo livello Essenziale di Assistenza anche ai maschi.

Prevenzione secondaria

Lo screening cervicale con P7ap test si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità del carcinoma della cervice uterina. Dal 1996, infatti, le linee guida nazionali hanno raccomandato l'introduzione dello screening organizzato con Pap test triennale che è attivo in tutte le Aziende USL della regione Toscana dal 2004. In seguito alla scoperta del ruolo oncogeno dell'HPV,

dai primi anni del 2000 sono stati realizzati trial randomizzati volti a valutare l'efficacia del test HPV-HR (test per la ricerca di tipi virali classificati come ad alto rischio di trasformazione dalla IARC) come test di screening primario. Il trial italiano NTCC ha dimostrato l'efficacia dello screening con test HPV primario nelle donne con almeno 30 anni di età. Il dato è stato confermato dai risultati dell'analisi pooled di più trial randomizzati dimostrando che lo screening con test HPV conferisce alle donne una protezione del 60% in più rispetto allo screening con Pap test.

Nel 2012 è stato pubblicato un documento di Health Technology Assessment sullo screening cervicale (HTA report) che definisce le migliori politiche di screening con test HPV primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia e di effetti indesiderati. L'Osservatorio Nazionale Screening ha utilizzato l'executive summary dell'HTA Report come documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test di screening primario, a sua volta adottato dal Ministero della Salute.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato quindi indicazioni per l'introduzione del nuovo test in tutti i programmi di screening cervicale italiani, proprio facendo riferimento al 'Documento d'indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero'.

Il protocollo dello screening con test HPV riportato nell'HTA prevede questi elementi essenziali:

- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Infatti, la maggiore prevalenza d'infezioni da HPV nelle sotto i 30 anni potrebbe portare ad una sovra diagnosi di CIN 2 che sarebbero regredite spontaneamente, con conseguente rischio di sovratrattamento.
- I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado (CIN2+ e CIN3+), come è riportato nelle Linee Guida europee.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. E' stato dimostrato infatti, che il rischio di lesioni di

alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale. Se si adottassero intervalli triennali dopo test HPV negativo, la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece rilevante.

- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia ma devono effettuare un test di triage. Attualmente il test raccomandato è il Pap test. Se il Pap test è anormale, la donna sarà inviata a colposcopia; se il Pap test è normale, la donna sarà invitata a fare un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se l'anno successivo il test HPV dovesse essere ancora positivo, la donna sarà inviata in colposcopia; in caso di test HPV negativo, la donna sarà invece invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
- Nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

L'implementazione dello screening con HPV in regione Toscana, iniziata nel 2013, è avvenuta in modo graduale e attualmente è stata realizzata sulla quasi totalità del territorio regionale.

Il protocollo di screening in regione Toscana prevede l'effettuazione del Pap test primario ad intervallo triennale per le donne di 25-33 anni e l'effettuazione del test HPV ogni 5 anni per le donne 34-64 anni.

Screening con Pap test

Il protocollo regionale dello screening con Pap test prevede in caso di Pap test normale una ripetizione del test a intervallo triennale. Nel caso di Pap test ASC-US è prevista l'effettuazione di un test HPV di triage. Se il test HPV sarà positivo la donna sarà invitata a fare una colposcopia, se il test HPV sarà negativo la donna rientrerà nello screening. In caso di Pap test $\geq$ ASC-US la donna sarà inviata direttamente in colposcopia.

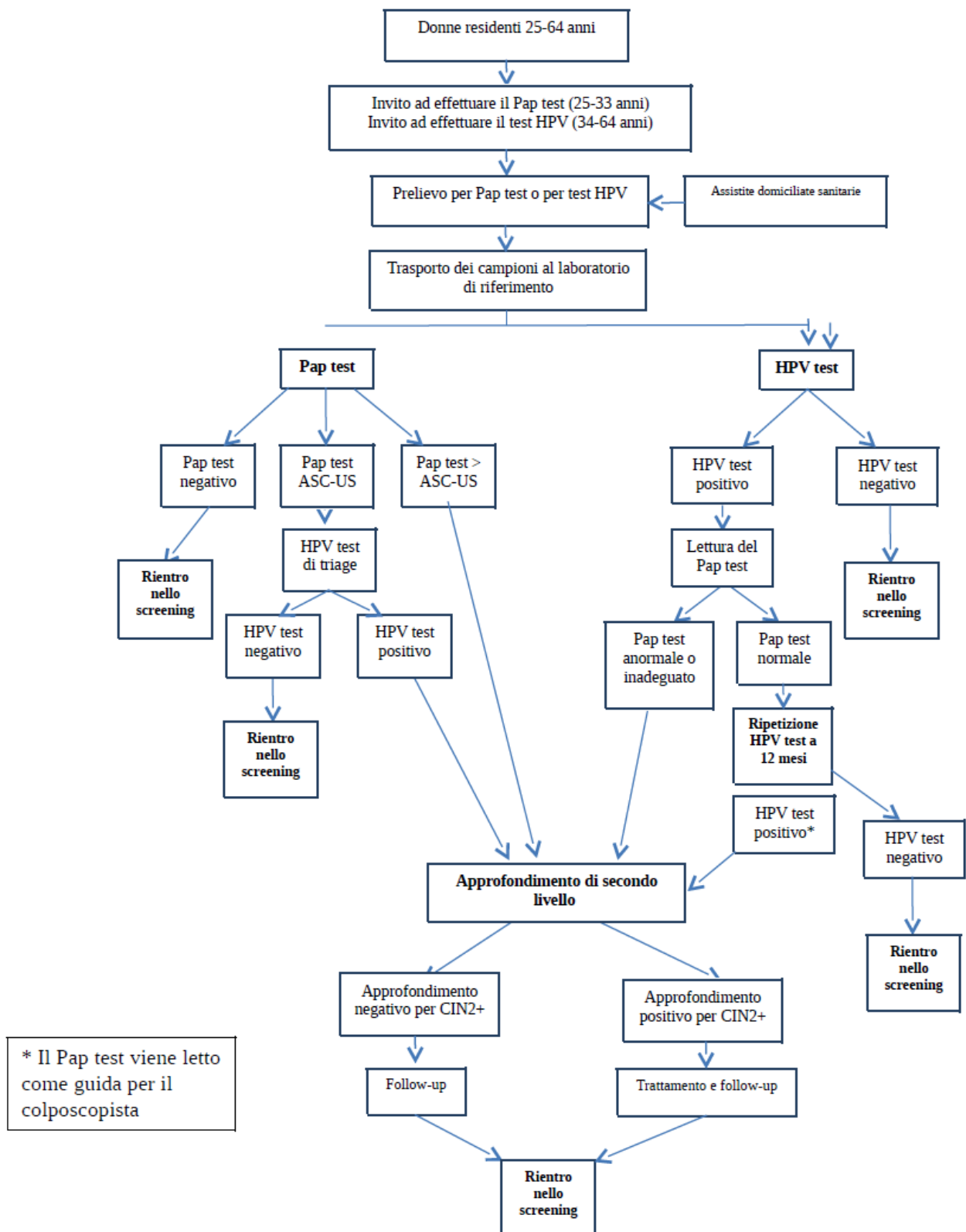
Screening con test HPV

Il protocollo di screening con test HPV primario in regione Toscana recepisce integralmente quanto previsto nel documento di indirizzo ministeriale (vedi flow-chart), che prevede anche la centralizzazione dell'esecuzione dei test HPV e dei Pap test di triage in pochi laboratori di grandi dimensioni. Infatti, in regione Toscana, tali test sono centralizzati in un unico laboratorio di prevenzione oncologica (ISPRO).

Il follow-up delle citologie anormali con colposcopia negativa e dopo trattamento.

Il protocollo di follow-up condiviso a livello regionale prevede per le citologie anormali degli algoritmi di gestione in funzione della gravità della citologia di partenza. Le raccomandazioni regionali prevedono anche un follow-up attivo delle donne trattate per lesioni CIN2+ (CIN 2 o lesioni più gravi) come previsto anche dalle raccomandazioni nazionali dal ministero della salute.

Flow-chart protocollo screening cervicale



3.3. Diagnosi

Il carcinoma cervicale in fase intra-epiteliale o invasivo iniziale è asintomatico, e può essere sospettato alla colposcopia richiesta come esame di secondo livello in seguito ad un PAP test anomalo o ad un HPV test positivo.

Il carcinoma invasivo preclinico non è visibile ad occhio nudo, mentre il carcinoma invasivo clinico è evidenziabile all'esame ispettivo e, nella maggior parte dei casi, è palpabile dal dito esploratore. La colposcopia è utile, oltre che per mirare la biopsia, per valutare l'estensione del tumore sulla portio e sulla vagina. Pertanto la diagnosi di carcinoma cervicale viene posta sulla base di una biopsia mirata (carcinoma clinico) o dell'esame istologico seriato di una conizzazione (lesione preclinica).

L'isteroscopia e/o il curettage endocervicale può essere utile nella forme endofitiche.

3.4. Stadiazione

Il carcinoma cervicale viene stadionato secondo la classificazione clinica della FIGO (2009, 2018). Le modalità di stadiazione differiscono tra lo stadio Ia e gli altri. La definizione dello stadio si basa sull'esame istologico del cono nel primo caso, ed essenzialmente sull'esame clinico negli altri. In casi selezionati l'esplorazione vagino-rettale, che deve valutare accuratamente i fornici ed i parametri, può essere effettuata in narcosi. L'RX torace fa parte del work-up clinico. La CT e la RMN sono utili per la definizione dell'estensione anatomica della malattia, anche se l'accuratezza di queste metodiche nella valutazione dello stato linfonodale non è ottimale. La RMN è particolarmente utile per lo studio dell'anello stromale pericervicale e per l'identificazione di un eventuale interessamento parametrico. La cistoscopia e la rettoscopia vengono richieste in presenza di un dubbio clinico o radiologico di coinvolgimento del retto o della vescica. La PET/CT può essere utile in condizioni cliniche particolari (ad esempio, qualora vi siano dubbi sullo stato linfonodale o sulla presenza di lesioni a distanza).

3.5. Terapia

3.5.1. Malattia iniziale

3.5.1.1. Stadio FIGO (2018) Ia₁-Ia₂

La conizzazione può rappresentare il trattamento definitivo di pazienti con carcinoma in stadio Ia₁ desiderose di prole, se i margini chirurgici sono negativi e non vi è interessamento degli spazi linfovaskolari (LVSI). Nelle pazienti in stadio Ia₁ con LVSI + e in quelle in stadio Ia₂ è ancora possibile un trattamento conservativo, purché venga eseguita una linfadenectomia pelvica per via mini-invasiva ed i linfonodi risultino istologicamente negativi. Se la donna ha esaurito il desiderio riproduttivo, e' indicata una isterectomia radicale di tipo B.

Il ricorso a trattamenti conservativi (trachelectomia o chemioterapia + conizzazione) in stadi più avanzati (Ib₁ <2 cm) deve essere limitato a pazienti accuratamente selezionate.

3.5.1.2. Stadio FIGO (2018) Ib₁,Ib₂ e IIa₁

Nelle pazienti in stadio FIGO (2018) Ib₁,Ib₂ o IIa₁ l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica e la radioterapia definitiva (radioterapia esterna pelvica + brachiterapia) ottengono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza ma si diversificano per le sequele iatrogene. La chirurgia si associa ad un miglior outcome clinico rispetto alla radioterapia nell'adenocarcinoma.

La linfadenectomia aortica inframesenterica può essere impiegata in casi selezionati di pazienti con linfonodi aortici sospetti all'imaging pre-operatorio o alla valutazione intra-operatoria o con positività dei linfonodi iliaci comuni.

L'isterectomia radicale eseguita per via laparotomica ha un outcome clinico migliore rispetto a quella eseguita per via mini-invasiva (laparoscopica o robotica).

Pazienti trattate con chirurgia radicale possono essere sottoposte a radioterapia o chemio-radioterapia postoperatoria in presenza di fattori di rischio sul pezzo operatorio. Sono definite: a rischio alto le pazienti con

linfonodi positivi e/o parametri positivi e/o margini chirurgici positivi; a rischio intermedio le pazienti con linfonodi negativi, parametri negativi e margini chirurgici negativi ma con presenza di fattori prognostici di Sedlis (invasione stromale profonda, LVSI+, diametro >4cm) ; a rischio basso le pazienti con linfonodi negativi, parametri negativi, margini chirurgici negativi e assenza dei fattori prognostici di Sedlis.

La donna deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo oncologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per stabilire l'approccio terapeutico più idoneo, che dipende anche dall'età, dalle comorbidità e dal performance status (PS), e che va condiviso con la paziente.

3.5.2. Malattia avanzata

3.5.2.1. Stadio FIGO IB3-IVa

Il trattamento standard del carcinoma cervicale localmente avanzato, ossia in stadio FIGO (2018) Ib₃-IVa, è la chemio-radioterapia concomitante definitiva. La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale può essere una opzione nello stadio Ib₃.

Secondo due recenti studi multicentrici randomizzati su pazienti con carcinoma cervicale in stadio I>4cm (FIGO 2009= Ib₂, FIGO 2018= Ib₃)-II, la chemio-radioterapia concomitante è superiore alla chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale in termini di sopravvivenza libera da malattia, mentre la sopravvivenza globale è simile per i due approcci terapeutici. Nel trial di Gupta e coll, l'analisi per sottogruppi ha dimostrato che l'effetto detrimental della chemio-chirurgia in termini di sopravvivenza libera da malattia era ancora maggiore nello stadio IIb (HR=1.38; 95% CI= 1.02-1.87), mentre i due trattamenti avevano una sopravvivenza libera da malattia sovrapponibile nello stadio I-IIA. A distanza di 24 mesi non vi era differenza nella tossicità vescicale e rettale tra i due gruppi, mentre la tossicità vaginale era significativamente minore nel braccio chemio-chirurgico. Nel trial della European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], la chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale mostrava un

trend ad una sopravvivenza globale migliore nello stadio I (HR= 0.89, 95% CI= 0.48-1.65) e peggiore negli stadi IIa2 (HR= 1.21, 95% CI= 0.59-2.49) and IIb (HR= 1.32, 95% CI= 0.93-1.88). Le tossicità croniche di grado 3-4 erano più frequenti nel braccio chemio-radioterapia.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma cervicale invasivo sottoposti a isterectomia radicale ogni anno per centro sia almeno 10.

L'eviscerazione può essere presa in considerazione in casi selezionati di recidiva o persistenza centro-pelvica isolata di malattia dopo radioterapia o chemio-radioterapia, o a scopo palliativo in pazienti con fistola vescico-vaginale o retto-vaginale. Questo intervento deve essere eseguito in centri di riferimento con disponibilità di un team multidisciplinare esperto sia nella chirurgia ultraradicale sia nella chirurgia ricostruttiva intestinale e urologica.

3.5.2.2. Stadio FIGO IV B, recidiva a distanza, recidiva loco-regionale non trattabile con chirurgia o radioterapia

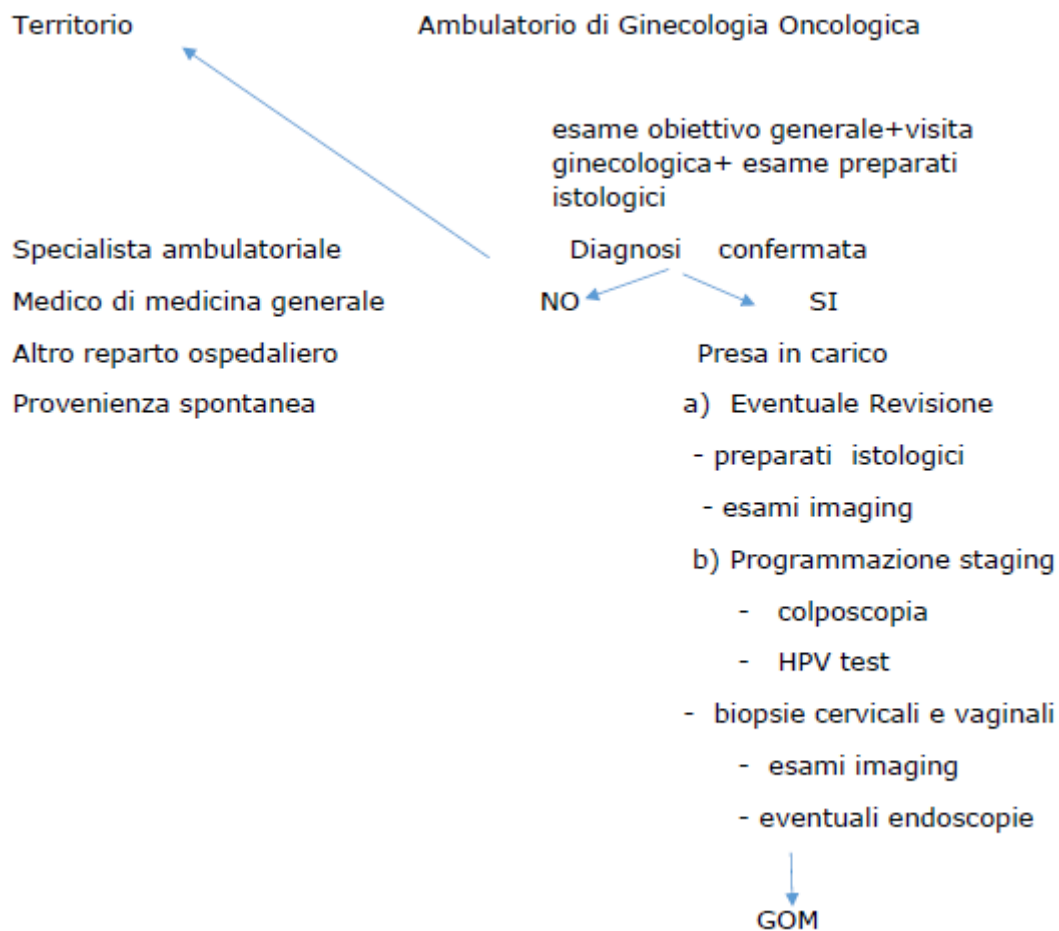
Il cisplatino è il singolo farmaco più attivo e la sua combinazione con un secondo farmaco con attività additiva o sinergica (taxolo, topotecan, gemcitabina e vinorelbina) ha ottenuto una risposta obiettiva nel 21-50% dei casi, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di 4.8-10.5 mesi ed una sopravvivenza mediana globale di 6.4-25+ mesi. Le risposte sono maggiori nelle sedi non irradiate rispetto a quelle irradiate.

Nello studio bifattoriale del Gynecologic Oncology Group [GOG] 240 che ha randomizzato pazienti a ricevere chemioterapia (cisplatino+ taxolo o Topotecan + taxolo) con o senza bevacizumab, il regime topotecan + taxolo (con o senza bevacizumab) si associava ad un aumento significativo del rischio di progressione (HR= 1.39; 95%CI = 1.09-1.77) e ad un trend ad un rischio più alto di morte (HR = 1.20; 99%CI = 0.82-1.76) rispetto a cisplatino+ taxolo (con o senza bevacizumab). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia (con i due regimi valutati insieme) migliorava significativamente le percentuali di risposta, la sopravvivenza libera da progressione (HR = 0.67, 95%CI = 0.54-0.82) e la sopravvivenza globale (HR = 0.71; 98%CI = 0.54-0.95), ma si

associava ad un aumentata incidenza di fistole gastro-enteriche o genito-urinarie di grado ≥ 3 (6% versus 0%), di eventi trombo-embolici di grado ≥ 3 (8% versus 1%) e di ipertensione di grado ≥ 2 (25% versus 2%).

3.6.Diagrammi di flusso

Carcinoma della cervice uterina



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

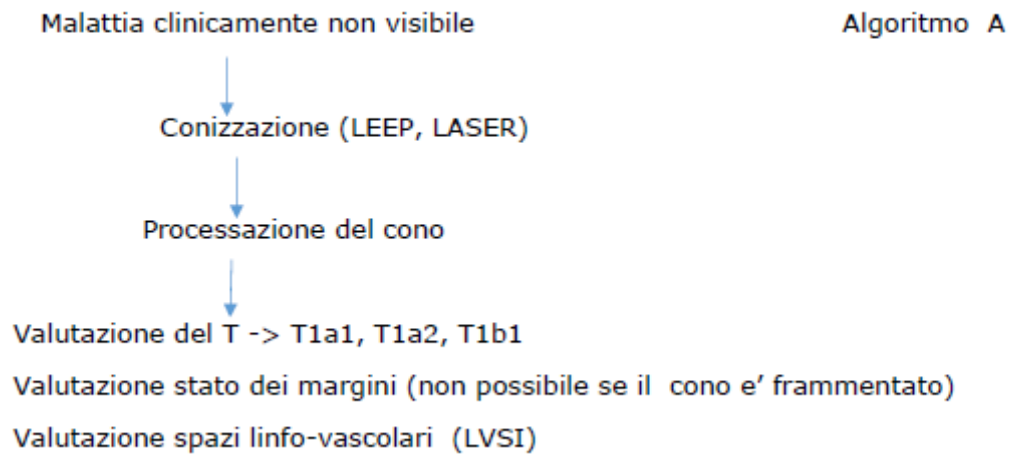
GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione condizioni generali/comorbidità

Malattia clinicamente non visibile	—————▶	Algoritmo A
Malattia invasiva iniziale clinicamente visibile	—————▶	Algoritmo B
Malattia localmente avanzata	—————▶	Algoritmo C
Malattia metastatica	—————▶	Algoritmo D

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina



3.6. Diagrammi di Flusso

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

Biopsia pre-operatoria: dimensioni non inferiori a 4 mm di spessore

Referto isto-patologico: istotipo e grading tumore, infiltrazione tumorale

Conizzazione: pezzo operatorio integro ed orientato dal chirurgo

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dai margini chirurgici

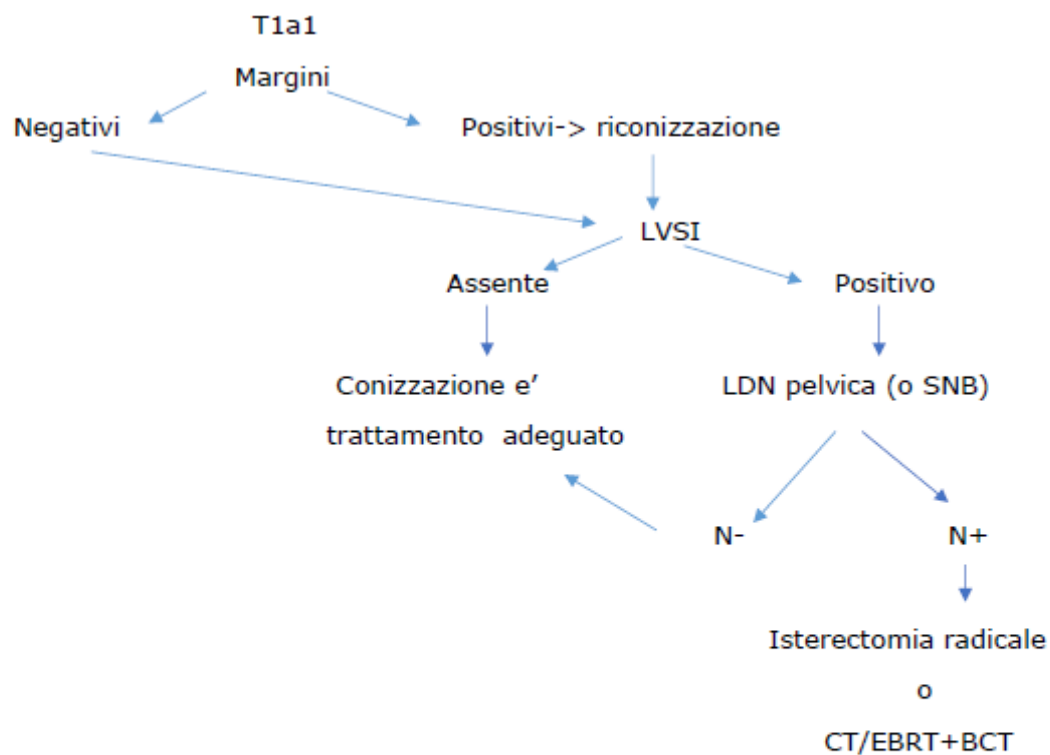
Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo A: Malattia clinicamente non visibile



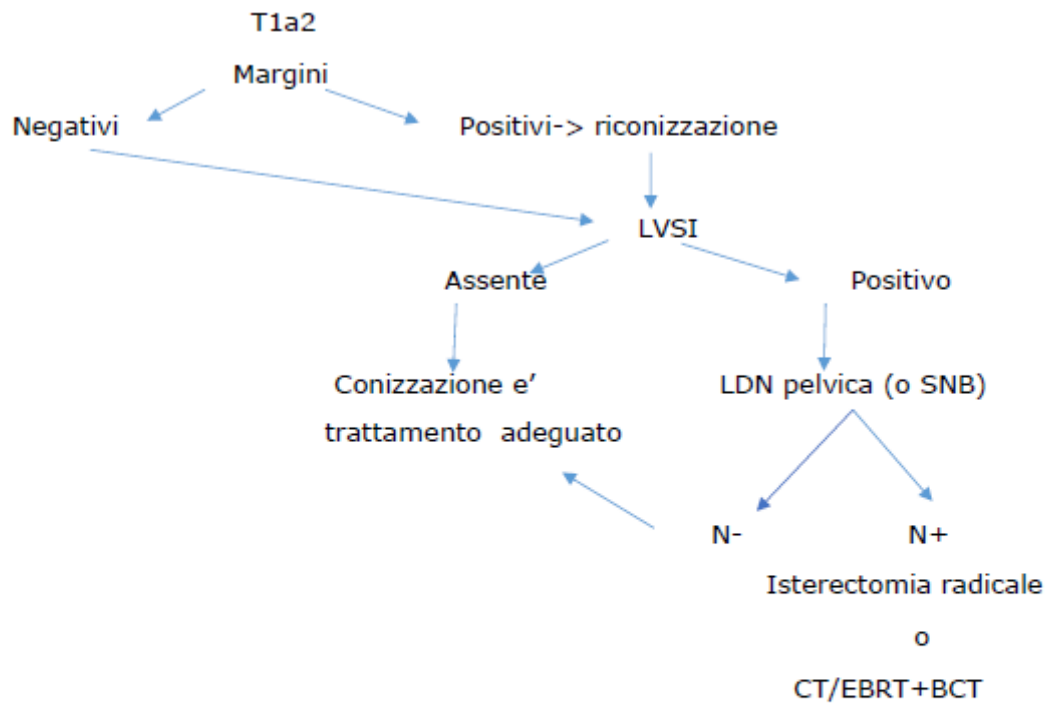
Indicatore:

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo A: Malattia clinicamente non visibile



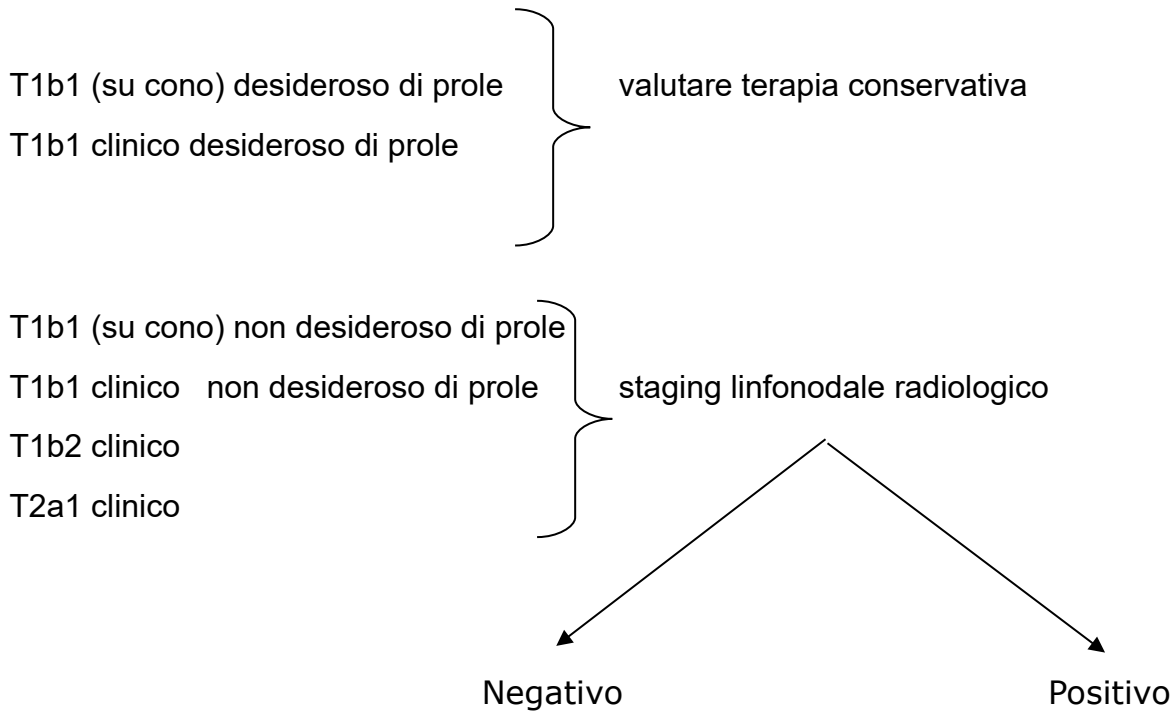
Indicatore

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

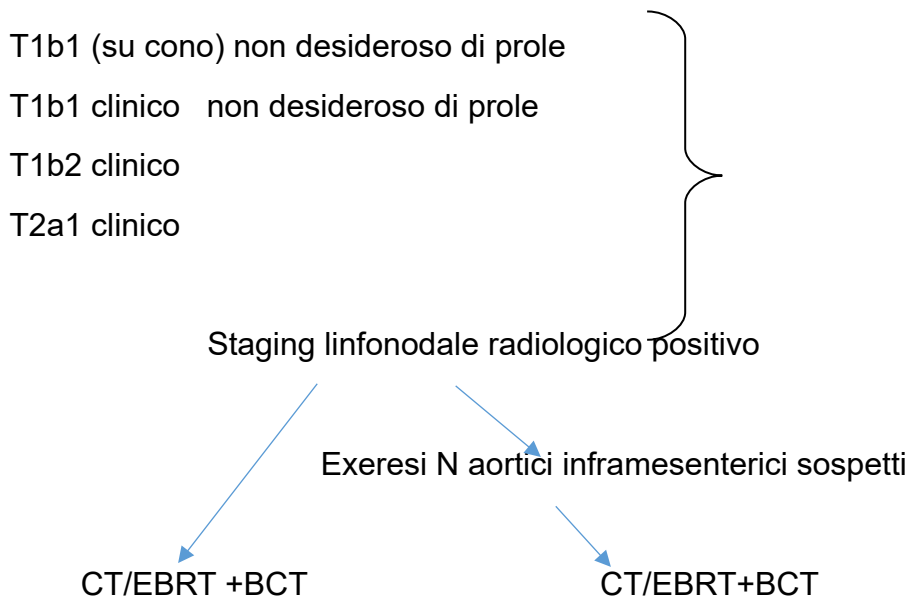
Algoritmo B: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1, T1b2-T2a1)



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo B e C: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1-2-T2a1)



3.6. Diagramma di flusso

Carcinoma della cervice uterina

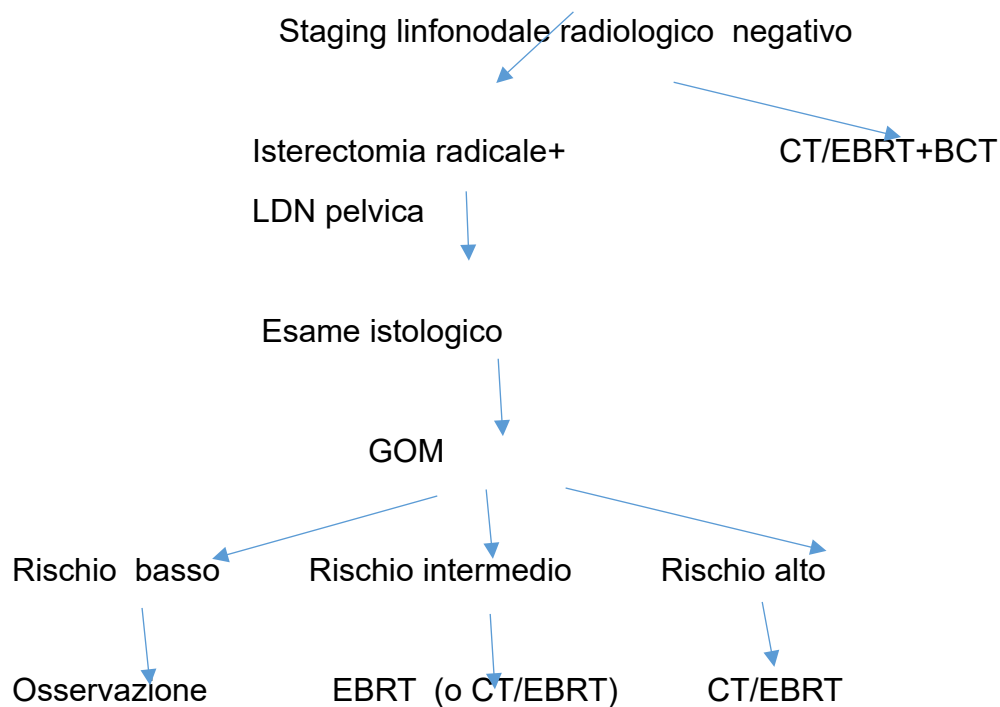
Algoritmo B e C: Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1, T1b2, T2a1)

T1b1 (su cono) non desideroso di prole

T1b1 clinico non desideroso di prole

T1b2 clinico

T2a1 clinico



*Rischio definito in base a: stato linfonodale, stato parametri, margini chirurgici, variabili prognostiche sul T secondo Sedlis (invasione stromale profonda, LVSI+, D>4cm)

Indicatore:

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

Linfadectomia pelvica: numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Isterectomia radicale con linfadenectomia

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Eventuali lesioni associate (CIN, AIS)

Eventuali co-localizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato porzione vaginale

Stato parametrii

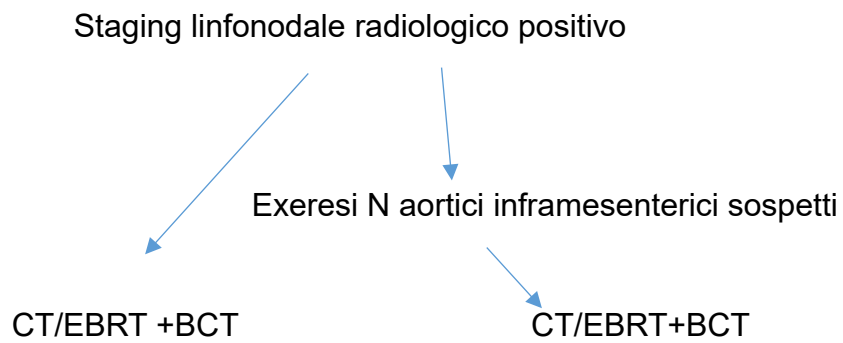
N° linfonodi asportati

N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

3.6. Diagramma di flusso

Carcinoma della cervice uterina

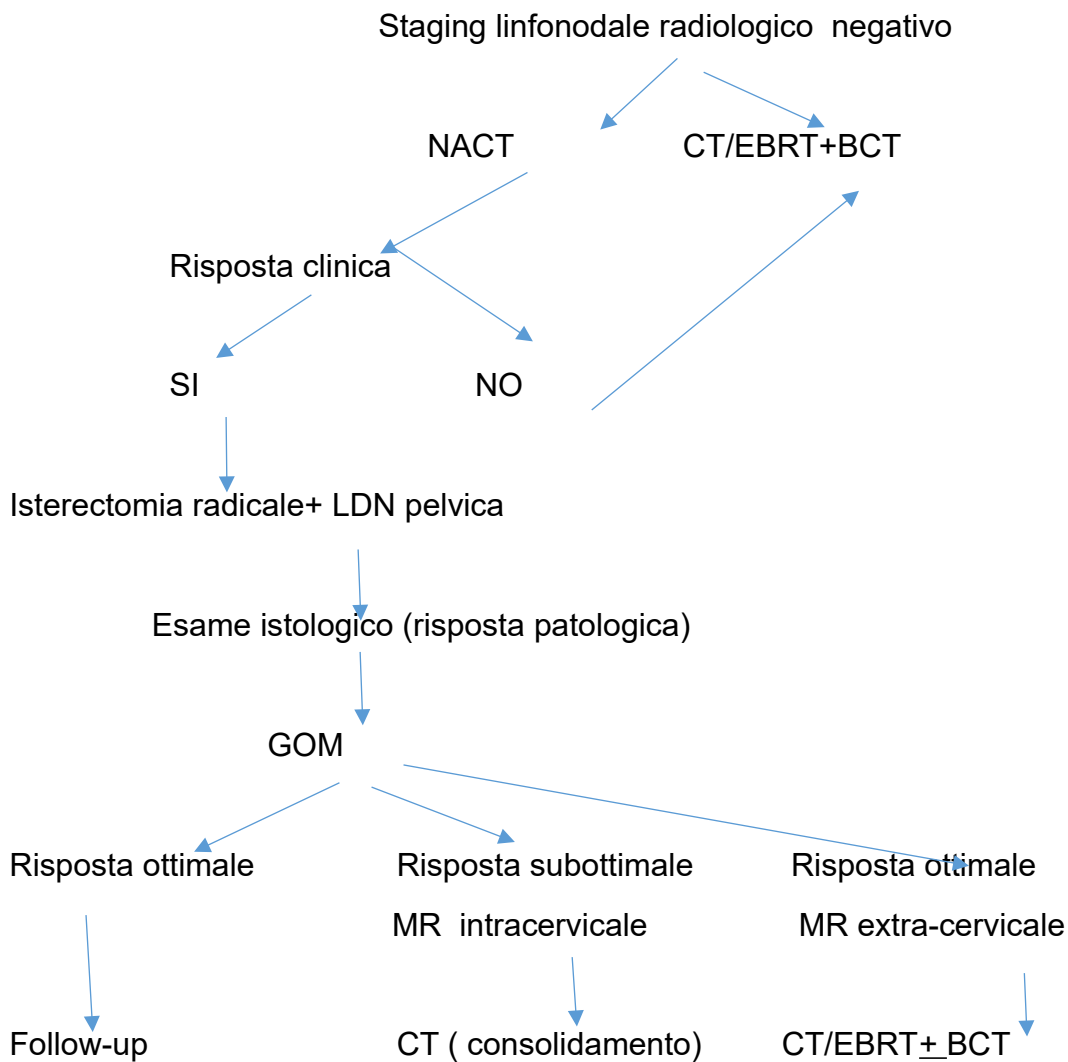
Algoritmo C: Malattia localmente avanzata (T1b3)



3.6 Diagramma di flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo C: Malattia localmente avanzata (T1b3)



Indicatore

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

Linfadectomia pelvica: numero di linfonodi ≥ 20 ($\geq 80\%$ dei casi)

RISPOSTA PATOLOGICA SIUL PEZZO OPERATORIO DI ISTERECTOMIA RADICALE + LDN PELVICA

OTTIMALE= completa scomparsa del tumore o MR persistente nella cervice con invasione stromale < 3mm (incluso il carcinoma in situ) ; N negativi

SUBOTTIMALE CON MR INTRA-CERVICALE = MR persistente nella cervice con invasione stromale > 3mm MR ; N negativi

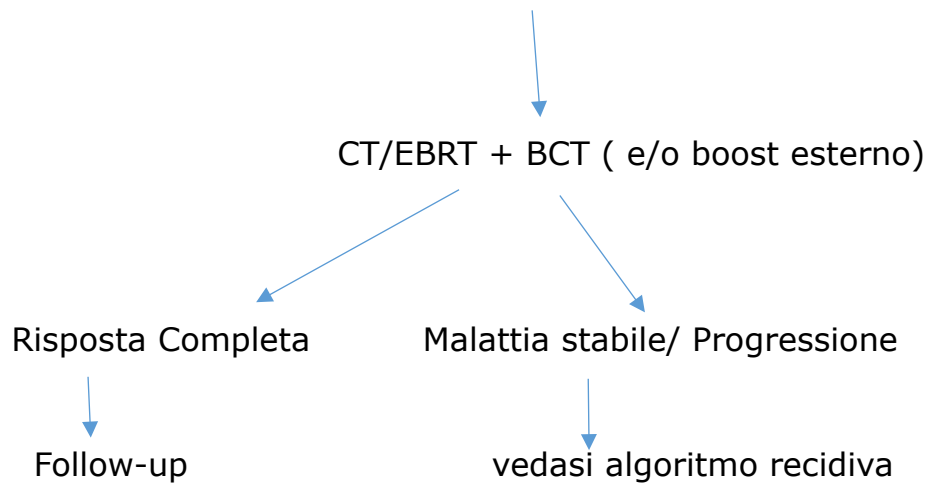
SUBOTTIMALE CON MR EXTRA- CERVICALE

- a) N positivi (indipendente dallo stato dei parametri e/o margini chirurgici)
- b) N negativi; parametri e/o margini chirurgici positivi

3.6 Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo C: Malattia localmente avanzata (T2a2, T2b, T3, T4a)



3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo D

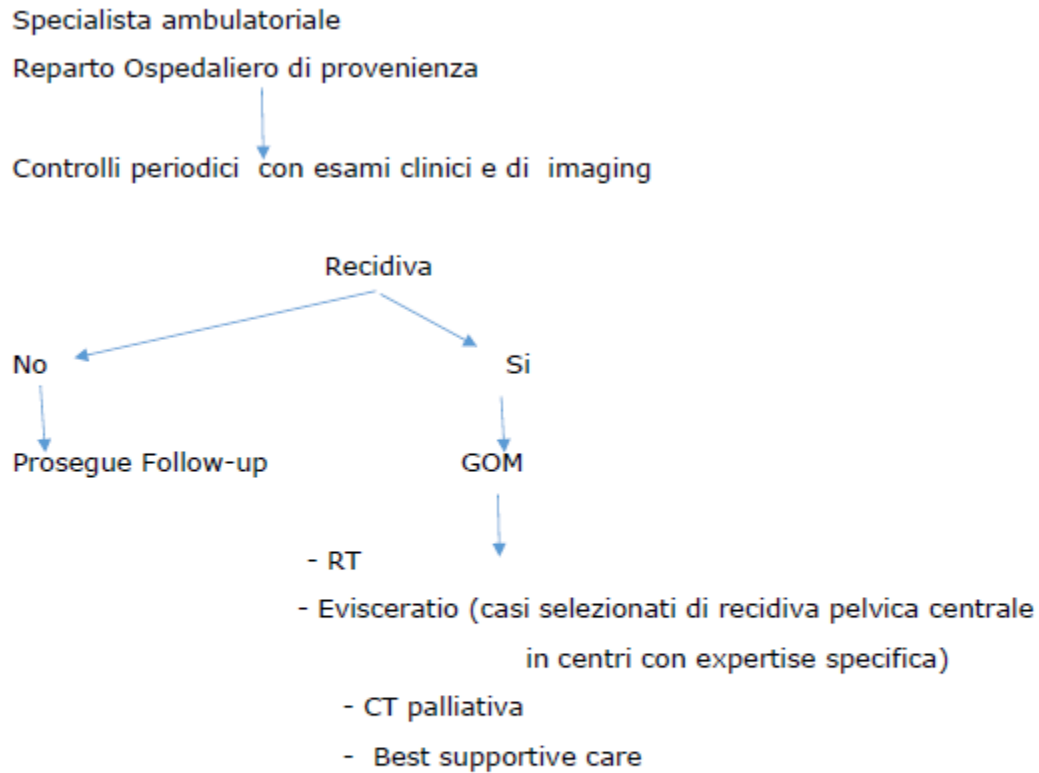
Malattia metastatica

- CT palliativa
- EBRT e/o BCT palliativa

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina: Follow-up



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

4. Carcinoma dell'endometrio

4.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 382.069 nuovi casi di carcinoma dell'endometrio e 89.929 decessi per questa patologia.

Classicamente i carcinomi dell'endometrio sono suddivisi in due varianti anatomo-cliniche: i carcinomi endometrioidi estrogeno-dipendenti, ed i carcinomi non-endometrioidi, comprendenti il carcinoma sieroso papillare ed il carcinoma a cellule chiare, che non sono estrogeno-dipendenti e che hanno patogenesi molecolare, comportamento biologico e prognosi completamente diverse. Recentemente, The Cancer Atlas Research Network (TCGA), sulla base di analisi genomiche, trascrittomiche e proteomiche, ha proposto una classificazione molecolare del carcinoma endometriale in 4 categorie (ultramutati [POLE], ipermutati con instabilità dei microsatelliti, low-copy number [endometrioidi] e high-copy number [serous-like]), che meglio riflettono l'eterogeneità di questo tumore. L'applicazione di questa nuova classificazione sta modificando l'approccio terapeutico e soprattutto il trattamento adiuvante.

4.2. Screening

Non vi è indicazione a screening per il carcinoma dell'endometrio nella popolazione generale.

Per le donne con sindrome di Lynch è da discutere uno screening annuale a partire dai 35 anni con esame ginecologico, ecografia trans-vaginale annuale e sampling endometriale (vabra, isteroscopia) annuale o biennale.

L'isterectomia con ovaro-salpingectomia bilaterale per prevenire il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio dovrebbe essere presa in considerazione dopo il completamento del desiderio riproduttivo e preferibilmente prima dei 40 anni. I pro e i contro della chirurgia profilattica devono essere discussi con la donna, facendo presente che la terapia estrogenica sostitutiva può essere utilizzata nella maggior parte dei casi in donne operate in premenopausa.

4.3. Diagnosi

La diagnosi di questa neoplasia viene effettuata su prelievo biotico eseguito con isteroscopia o D&C. L'esame istologico deve specificare l'istotipo endometrioidale o non endometrioidale. Il work-up preoperatorio prevede la colposcopia, il Pap-test, l'RX torace ed esami di imaging addominale.

L'ecografia trans-vaginale e la RMN possono essere utili per valutare l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale, e l'eventuale coinvolgimento delle tube e/o delle ovaie. La RMN e la CT addominale sono utilizzate anche per valutare lo stato dei linfonodi pelvici e aortici, e per evidenziare l'eventuale diffusione di malattia al fegato e al peritoneo, mentre ulteriori indagini (cistoscopia, colonscopia, PET/CT) sono eseguite su indicazione clinica.

4.4. Stadiazione

Il carcinoma endometriale viene stadionato secondo la classificazione anatomo-chirurgica della FIGO (2009).

4.5. Terapia

4.5.1. Terapia conservativa

In casi accuratamente selezionati di donne giovani, fortemente desiderose di prole con diagnosi di iperplasia endometriale atipica/neoplasia endometriale epiteliale [EIN] o di carcinoma endometrioidale ben differenziato (G1) senza fattori di rischio genetico, è ammessa la possibilità di un trattamento conservativo, se le indagini di imaging preoperatorio (ecografia eseguita da esperto, RM) dimostrano che non vi è infiltrazione miometriale, che le ovaie sono macroscopicamente indenni e che non vi sono linfonodi sospetti. La laparoscopia può essere eseguita in casi particolari per completare l'inquadramento diagnostico di una eventuale patologia ovarica. Il trattamento conservativo utilizza una ormonoterapia con progestinici per via orale o con IUD medicata, associati o meno ad agonista del GN-RH, previo un dettagliato counseling. La paziente deve sottoporsi a controllo istologico dell'endometrio con isteroscopia o con D&C dopo 6 mesi. In caso di risposta completa, la

paziente può essere inviata ad un centro di procreazione medicalmente assistita(PMA). In caso di risposta parziale può proseguire il trattamento per altri 6 mesi con ripetizione del prelievo endometriale. Se la paziente è in risposta completa può essere inviata alla PMA, alternativamente è consigliabile l'isterectomia totale con o senza l'ovaro-salpingectomia bilaterale.

La donna deve essere informata che il trattamento conservativo non è la terapia standard, e che pertanto deve accettare un programma di follow-up intensivo, e prevedere la possibilità di una successiva chirurgia demolitiva in caso di insuccesso terapeutico oppure dopo la gravidanza

4.5.2. Malattia in apparente stadio clinico iniziale

4.5.2.1 Chirurgia

Il trattamento standard di una paziente con carcinoma endometriode apparentemente confinato all'utero è l'isterectomia extra-fasciale con ovaro-salpingectomia bilaterale e citologia peritoneale, con o senza linfadenectomia pelvica e/o aortica e/o a biopsia del linfonodo sentinella, per via laparotomica o, preferenzialmente, mini-invasiva.

La preservazione delle ovaie può essere presa in considerazione in donne in premenopausa che abbiano: età <45 anni, carcinoma endometriode di basso grado, invasione miometriale < 50%, nessuna evidenza di malattia in sede ovarica o extra-uterina, anamnesi familiare negativa per sindrome di Lynch o mutazione di BRCA. In caso di conservazione delle ovaie è raccomandata la salpingectomia bilaterale.

Qualora la paziente non venga giudicata idonea per una chirurgia addominale soprattutto per obesità, è consigliabile inviarla per una seconda opinione presso un centro che dispone del robot per verificare se sia operabile con questo strumento; alternativamente deve essere valutata la possibilità di una colpoisterectomia anche con anestesia loco-regionale. Le pazienti non operabili neppure via vaginale sono trattate con radioterapia +/-ormonoterapia.

Una paziente con carcinoma non endometriode idonea per chirurgia viene sottoposta a isterectomia extra-fasciale, ovaro-salpingectomia bilaterale,

linfadenectomia pelvica e/o aortica o biopsia del linfonodo sentinella, e biopsie peritoneali. L'omentectomia è indicata nel carcinoma sieroso, nel carcinoma indifferenziato e nel carcinosarcoma per l'alto rischio di metastasi microscopiche omentali, mentre non è suggerita nel carcinoma a cellule chiare. Qualora la paziente non sia giudicata elegibile per chirurgia addominale, valgono le stesse indicazioni fatte per la stessa tipologia di donne con carcinoma endometrioide.

È auspicabile che il numero di casi di carcinoma endometriale sottoposti a chirurgia ogni anno per centro sia almeno 10.

4.5.2.2 .Terapia adiuvante post-chirurgica

Nel diagramma di flusso 6 sono riportati i reperti che devono essere specificati nel referto istopatologico, che consente di suddividere le pazienti in categorie a differente rischio. La caratterizzazione genomica, trascrittomica e proteomica di 373 carcinomi endometriali da parte del Cancer Genome Atlas Research Network [TCGA] ha suggerito di classificare queste neoplasie in quattro categorie: polymerase ε [POLE] ultramutated, microsatellite instability [MSI] hypermutated, copy number low (endometrioid), and copy number high (serous-like). È stato recentemente proposto un algoritmo diagnostico, che utilizza tre marcatori immunoistochimici (p53, MSH6 e PMS2) e un test molecolare (analisi mutazionale ε-POLE) per identificare gruppi prognostici analoghi a quella della classificazione molecolare del TGCA. La prognosi è ottima nei tumori POLEmut, anche se di alto grado, sfavorevole nei tumori con alterazioni di p53 (p53 abn), e intermedia nei tumori con mismatch repair deficiency [MMRd] o con profilo molecolare non specifico [NSMP]. La integrazione del referto isto-patologico con la classificazione molecolare permette di definire meglio le classi di rischio.

Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, la paziente deve essere inviata al GOM per valutare la necessità ed il tipo di trattamento adiuvante, sulla base della stadiazione patologica, del grado di differenziazione, del LVSI, dell'età, delle comorbidità, del PS, e, quando

disponibile, della classificazione molecolare.

Le pazienti a basso rischio non necessitano di un ulteriore trattamento. Le pazienti a rischio intermedio possono ricevere una brachiterapia adiuvante, per ridurre il rischio di recidiva vaginale, o nessun ulteriore terapia specialmente se di età < 60 anni. La terapia adiuvante non è in genere raccomandata per i carcinomi p53 abn confinati a un polipo o senza invasione miometriale.

Le pazienti a rischio intermedio-alto sono trattate con radioterapia esterna pelvica, specialmente se in stadio II o se presentano LVSI sostanziale e non è noto lo stato linfonodale, ovvero con brachiterapia se hanno malattia in stadio I, grado G3 e LVSI negativo o in stadio II grado 1. Le pazienti ad rischio alto sono trattate sequenzialmente con chemioterapia e radioterapia esterna pelvica oppure con chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante. La chemioterapia esclusiva, con o senza brachiterapia, può rappresentare una alternativa terapeutica soprattutto in presenza di una negatività linfonodale accertata istologicamente

4.5.3. Malattia in stadio clinico III-IV

Qualora gli esami di imaging evidenzino una diffusione della malattia agli annessi e/o ai linfonodi aortici, ovvero all' omento, al peritoneo e ai linfonodi inguinali, il trattamento iniziale è ancora chirurgico, qualora sia presumibile ottenere una citoreduzione macroscopicamente completa con accettabile morbidità, dopo una accurata discussione del caso da parte del GOM. Devono essere asportati se possibile i linfonodi sospetti all' imaging o alla palpazione intra-operatoria, mentre non vi è indicazione a linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica di linfonodi non sospetti. La chirurgia deve essere seguita da chemioterapia e/o radioterapia. Qualora non sia possibile una chirurgia citoreducente primaria, la paziente deve essere trattata con chemioterapia, seguita eventualmente da chirurgia personalizzata in caso di buona risposta.

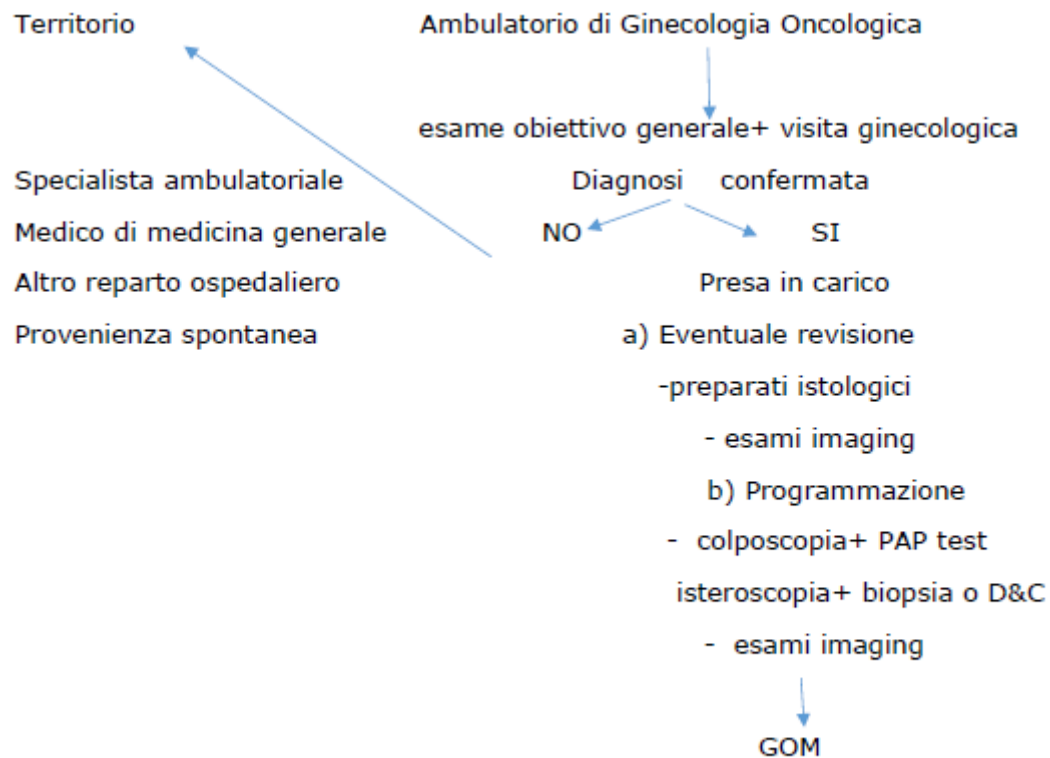
In presenza di una malattia coinvolgente vagina, vescica, sigma-retto o parametri ma senza metastasi a distanza, la paziente viene trattata con

radioterapia definitiva o con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia personalizzata o da radioterapia a seconda della risposta.

In presenza di metastasi a distanza o di malattia recidivante non suscettibile di chirurgia e/o radioterapia, la paziente viene trattata con chemioterapia. La combinazione carboplatino+ taxolo è il regime standard. L' ormonoterapia con inibitori delle aromatasi, eventualmente associati ad everolimus, con progestinici o con fulvestant è una ulteriore opzione terapeutica per neoplasie a lenta crescita con positività dei recettori per estrogeni e progesterone. E' consigliabile associare alla ormonoterapia eparine a basso peso molecolare per ridurre il rischio trombotico. Il pembrolizumab e dostarlimab possono essere utilizzati in pazienti con carcinoma endometriale con MSI-high/MMRd in progressione dopo terapia convenzionale.

4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell'endometrio



4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma dell'endometrio

GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione internistica e anestesiologicala

1. Carcinoma endometrioide
2. Carcinoma non endometrioide

4.6. Diagrammi di flusso

Malattia apparentemente confinata all'endometrio
in giovane desiderosa di prole  Algoritmo A

Malattia in apparente stadio clinico iniziale  Algoritmo B

Malattia avanzata  Algoritmo C

Malattia metastatica  Algoritmo D

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'endometrio in giovane desiderosa di prole

Revisione dei preparati istologici di D&C e/o biopsia isteroscopica

-
- ```
graph TD; A[Revisione dei preparati istologici di D&C e/o biopsia isteroscopica] --> B[1) MRI e US addomino-pelvica]; A --> C[2) laparoscopia diagnostica (opzionale)]; B --> D[Se a) l'istologia e' iperplasia atipica/EIN o carcinoma endometriode G1;]; C --> D; D --> E[b) l'infiltrazione endometriale e' assente;]; E --> F[c) le ovaie sono macroscopicamente indenni;]; F --> G[d) i linfonodi non sono sospetti]; G --> H[Ormonoterapia (progestinici orali e/o LNG-IUD ± GN-RH agonista)]; H --> I[Follow-up];
```
- 1) MRI e US addomino-pelvica
  - 2) laparoscopia diagnostica (opzionale)

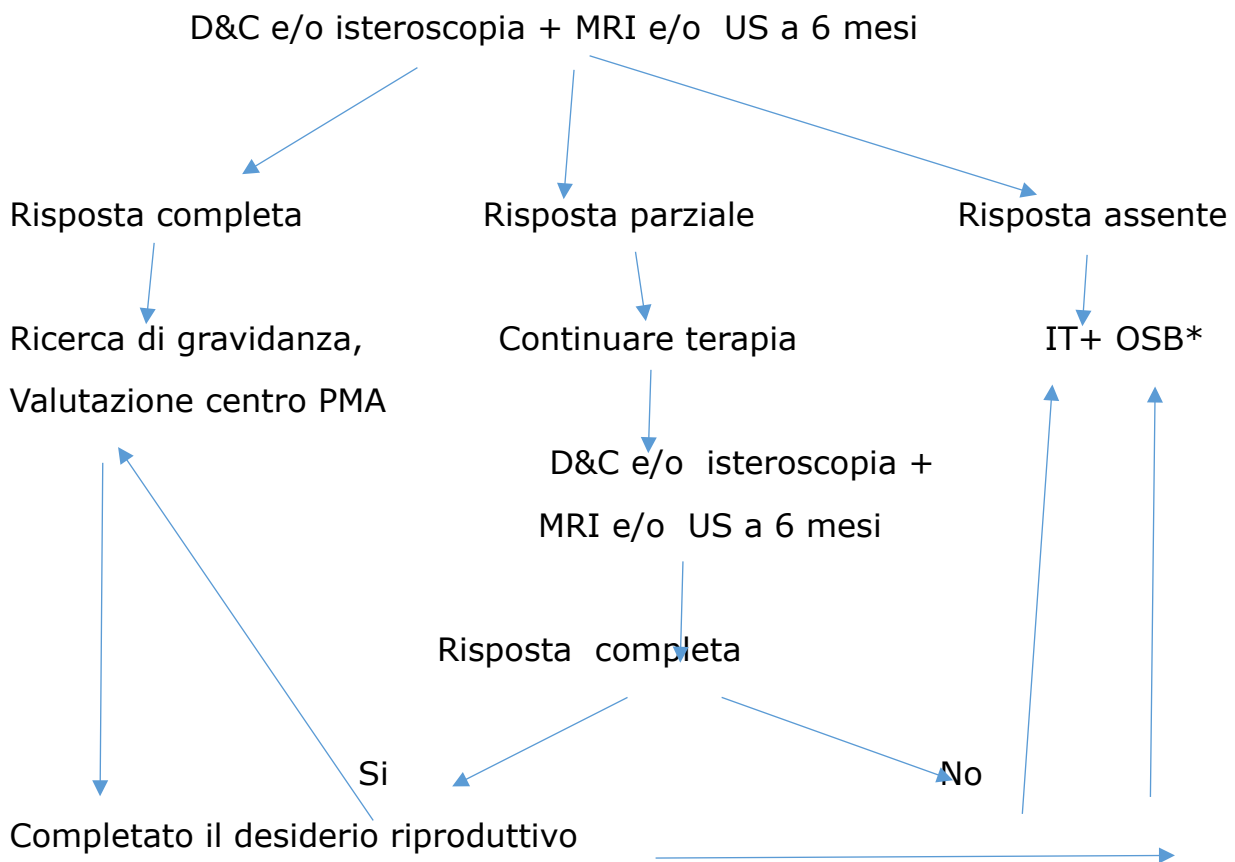
Se a) l'istologia e' iperplasia atipica/EIN o carcinoma endometriode G1;

- b) l'infiltrazione endometriale e' assente;
- c) le ovaie sono macroscopicamente indenni ;
- d) i linfonodi non sono sospetti

Ormonoterapia (progestinici orali e/o LNG-IUD ± GN-RH agonista)

Follow-up

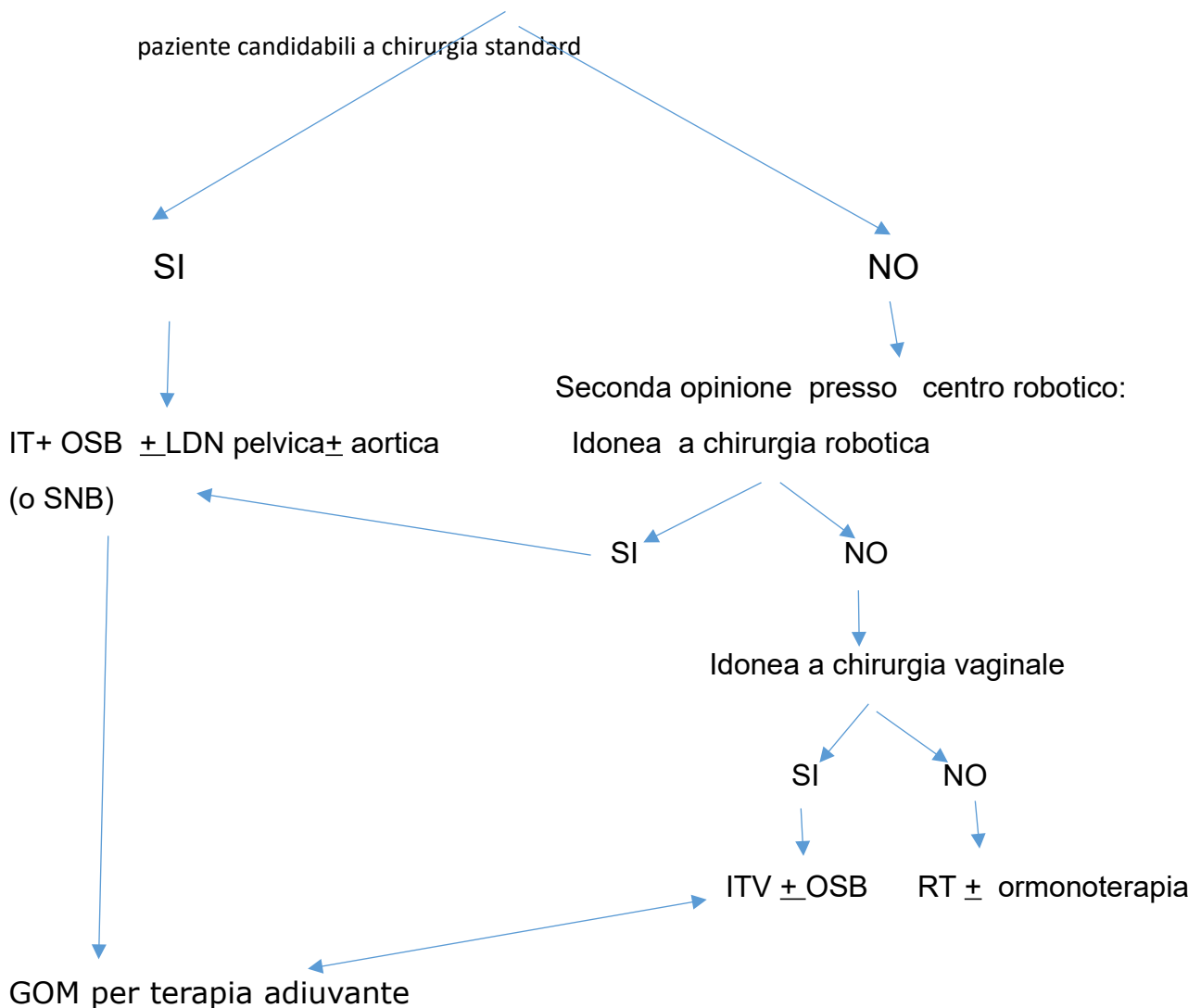
**Algoritmo A:** Malattia apparentemente confinata all'endometrio in giovane desiderosa di prole



\*La conservazione delle ovaie puo' essere presa in considerazione in funzione dell'eta'

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Algoritmo A: Carcinoma endometrioide



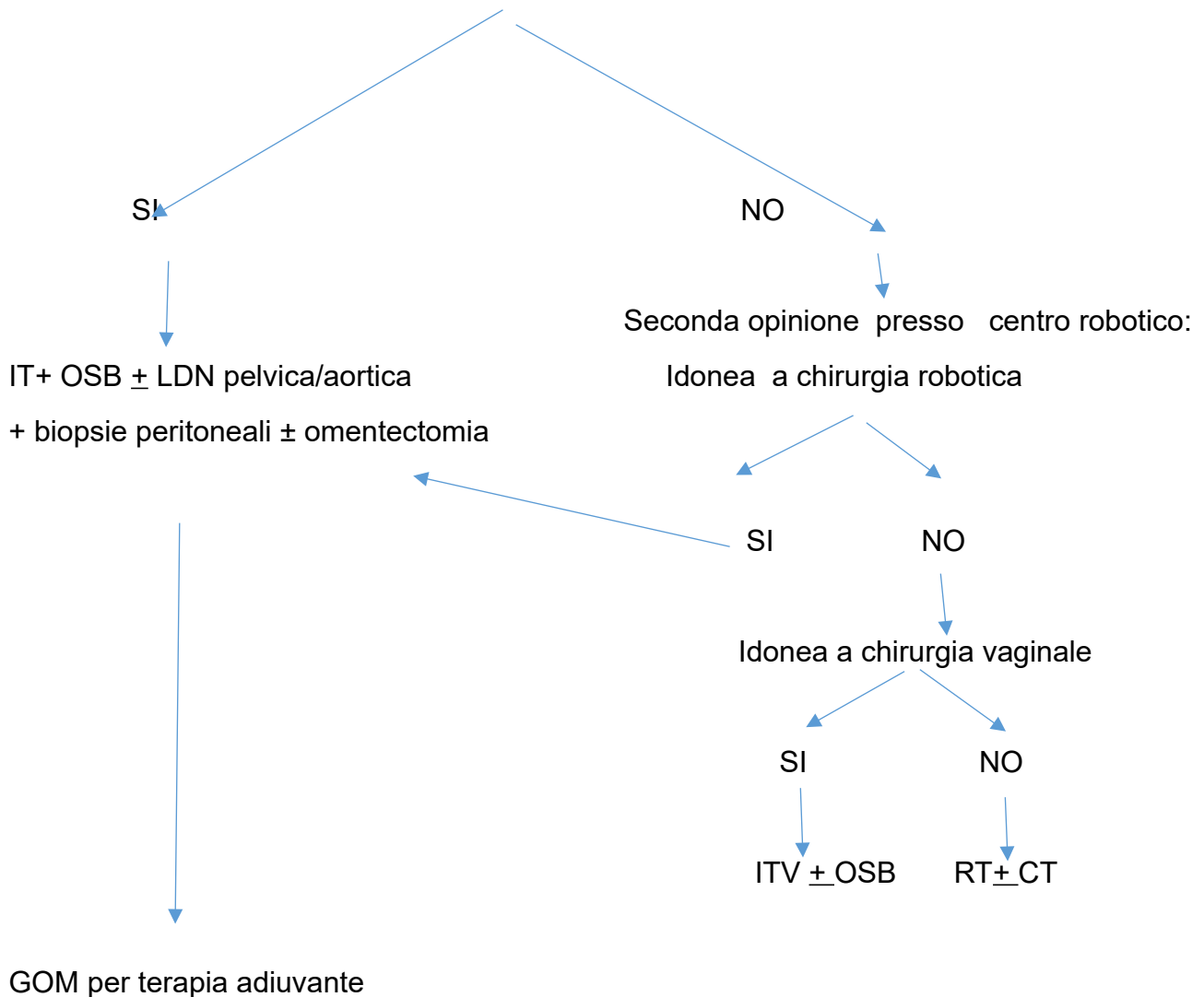
##### Indicatori:

Numero di pazienti operate/numero totale di pazienti diagnosticate ( $\geq 90\%$ )

Numero di pazienti operate per via mini-invasiva/numero totale di pazienti operate (rilevamento del dato)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Carcinoma non endometriode  
paziente idonea a chirurgia ottimale



Indicatori:

Numero di pazienti operate/numero totale di pazienti diagnosticate ( $\geq 90\%$ )

Numero di pazienti operate per via mini-invasiva/numero totale di pazienti operate (rilevamento del dato)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

Isterectomia extrafasciale con linfadenectomia

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione miometriale (percentuale)

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Stato di p53

Stato della espressione delle proteine codificate dai geni del Mismatch Repair (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)

Eventuali lesioni associate (EIN/EIC)

Eventuali colocalizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato parametri

N° linfonodi asportati

N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Gruppi di rischio in funzione dei fattori anatomo-patologici

| Gruppo di rischio    | Classificazione                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Basso                | Endometrioide stadio Ia, G1-2, LVSI negativo o focale                                                                                                                                   |
| Intermedio           | Endometrioide stadio Ia, G3, LVSI negativo o focale<br>Endometrioide stadio Ib, G1-2, LVSI negativo o focale<br>Non Endometrioide* stadio Ia, senza invasione miometriale               |
| Intermedio alto      | Endometrioide stadio I, LVSI sostanziale, indipendentemente dal grado e dall'invasione miometriale<br>Endometrioide stadio Ib, G3, indipendentemente da LVSI<br>Endometrioide stadio II |
| Alto                 | Endometrioide stadio III-IV senza malattia residua<br>Non endometrioide stadio I-Iva, con invasione miometriale e senza malattia residua                                                |
| Avanzato metastatico | Stadio III-IV con malattia residua<br>Stadio IVb                                                                                                                                        |

\*cellule chiare, sieroso, indifferenziato, carcinosarcoma, misto

#### 4.6. Diagrammi di flusso

Gruppi di rischio in funzione dei fattori anatomo-patologici e della classificazione molecolare

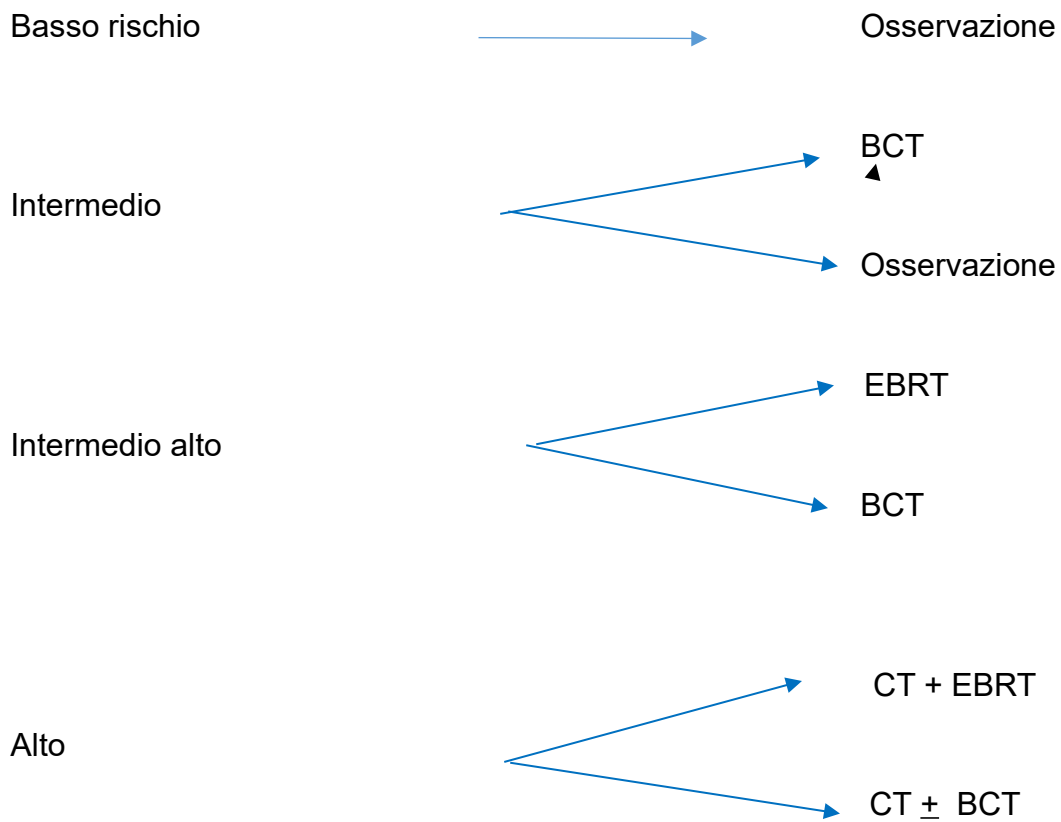
| Gruppo di rischio    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Basso                | Endometrioide stadio I-II, POLEmut, no malattia residua<br>Endometrioide stadio Ia, MMRd/NSMP, G1-G2, LSVI negativo o focale                                                                                                                                                  |
| Intermedio           | Endometrioide stadio Ia, MMRd/NSMP, G3, LSVI negativo o focale<br>Endometrioide stadio Ib, MMRd/NSMP, G1-2, LSVI negativo o focale<br>Endometrioide stadio Ia, p53abn e/o non endometrioide* senza invasione miometriale                                                      |
| Intermedio alto      | Endometrioide stadio I, MMRd/NSMP, LSVI sostanziale, indipendentemente dal grado e dall'invasione miometriale<br>Endometrioide stadio Ib, MMRd/NSMP, G3, indipendentemente da LSVI<br>Endometrioide stadio II, MMRd/NSMP                                                      |
| Alto                 | Endometrioide stadio III-IV, MMRd/NSMP senza malattia residua<br>Endometrioide e non endometrioide* stadio I-IVa, p53abn, con invasione miometriale e senza malattia residua<br>Non endometrioide* stadio I-IVa, NSMP/MMRD con invasione miometriale e senza malattia residua |
| Avanzato metastatico | Stadio III-IV con malattia residua di qualunque tipo molecolare<br>Stadio IVb di qualunque tipo molecolare                                                                                                                                                                    |

\*cellule chiare, sieroso, indifferenziato, carcinosarcoma, misto

Legenda: P53 abn, p53 anormale; MMRd, Mismatch Repair deficient, NSMP, profilo molecolare non specifico, POLEmut, polimerase ε mutata

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Algoritmo B: Terapia adiuvante per classe di rischio

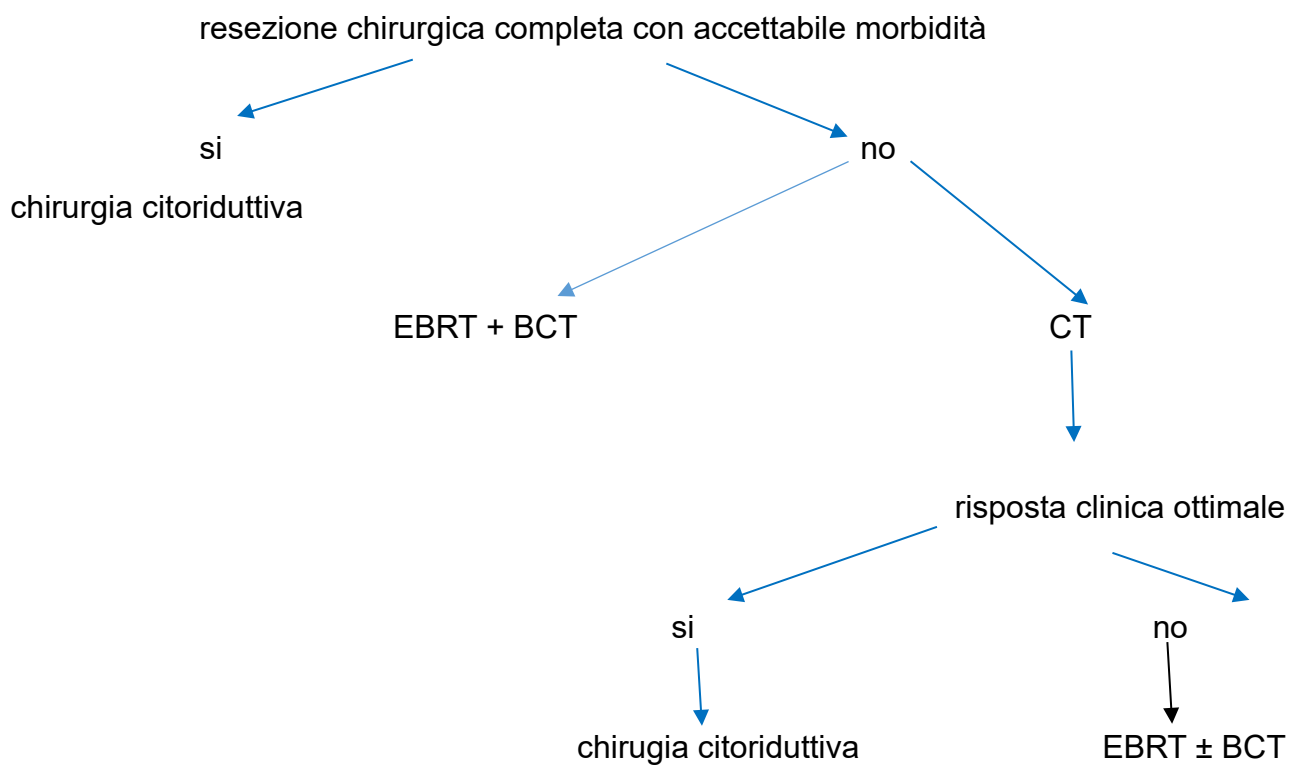


##### Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali:  $\geq 90\%$

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Algoritmo C: Malattia avanzata



##### Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali:  $\geq 90\%$

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Algoritmo D: Malattia metastatica

CT

ormonoterapia (tumori ER+, PR+)

pembrolizumab, dostarlimab (tumori MMRd)

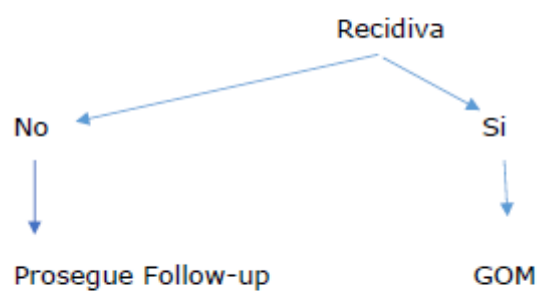
Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/numero di casi totali: ≥90%

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Carcinoma dell'endometrio : Follow-up

Specialista ambulatoriale  
Reparto Ospedaliero di provenienza  
↓  
Controlli periodici con esami clinici e di imaging



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 5. Carcinoma dell'ovaio

### 5.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 295.414 nuovi casi di carcinoma dell'ovaio e 184.799 decessi per questa patologia.

Il carcinoma dell'ovaio, che rappresenta il 90% dei tumori maligni della gonade, è la neoplasia ginecologica a prognosi peggiore, sia perché viene diagnosticato in stadio avanzato nel 70-75% dei casi, sia per la mancanza di segni e sintomi specifici e per la assenza di metodiche di screening, sia per l'elevata malignità biologica intrinseca.

Sulla base dell'anatomia patologica e della biologia molecolare, si possono distinguere cinque diversi tipi di carcinoma ovarico: il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometrioidale, il carcinoma a cellule chiare ed il carcinoma mucinoso. Il carcinoma sieroso di alto grado, che è l'istotipo più frequente, presenta mutazioni di p53, mutazioni di BRCA1-2 e deficit di ricombinazione omologa [HR] nel 96%, nel 20-22%, e nel 50% dei casi, rispettivamente

### 5.2. Screening e prevenzione

Non vi è indicazione a screening per il carcinoma dell'ovaio nella popolazione generale.

In donne con mutazione del gene BRCA1 o BRCA2 è consigliabile uno screening semestrale con visita ginecologica, ecografia pelvica e trans-vaginale, e dosaggio del CA125 a partire dai 25 anni, e va presa in considerazione una ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica dopo 35 -40 anni o comunque dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo.

### 5.3. Diagnosi

La visita ginecologica pone il sospetto di un tumore maligno dell'ovaio se riscontra una tumefazione annessiale di consistenza solida o solido-cistica, a superficie irregolare, fissa rispetto agli organi circostanti, specialmente se

bilaterale. Ulteriori segni di forte sospetto sono il riscontro di ascite, di masse omentali o di versamento pleurico.

La paziente deve essere sottoposta ad una ecografia trans-vaginale e pelvica, interpretata secondo i criteri dell'International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) ed associata alla ecografia dell'addome superiore, e al dosaggio sierico del Ca125, e talvolta del CEA e del CA 19.9 (per escludere neoplasie gastroenteriche).

Se il sospetto clinico è confermato la paziente deve eseguire CT torace-addome-pelvi. La PET/CT alla diagnosi va riservata a casi selezionati, soprattutto per escludere malattia extraddominale.

Esami endoscopici (colonscopia, esofago-gastro-duodeno-scopia) sono indicati in presenza di un dubbio clinico o radiologico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica.

#### 5.4. Stadiazione

Le neoplasie ovariche sono stadiate secondo la classificazione FIGO (2014).

Il BRCA test deve essere richiesto a tutte le donne con neoplasia epiteliale non mucinosa e non borderline dell'ovaio, indipendentemente dall'età e dalla storia familiare. In presenza di un test BRCA positivo sul tessuto neoplastico, deve essere eseguito un test genetico su campione di sangue per differenziare le mutazioni somatiche da quelle germinali, che necessitano di una consulenza genetica per la paziente e per i familiari.

#### 5.5. Terapia primaria

##### 5.5.1. Chirurgia

La chirurgia, che riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta a fini sia diagnostici sia terapeutici, dovrebbe essere eseguita in un centro che dispone dell'esame istologico estemporaneo e di un team chirurgico, che oltre al ginecologo oncologo, prevede la presenza in caso di necessità di un chirurgo generale dedicato.

Una chirurgia conservativa (ovaro-salpingectomia monolaterale, con preservazione dell'annessio controlaterale e dell'utero, che deve essere sottoposto a biopsia endometriale per via isteroscopica) e' proponibile in giovani pazienti in stadio Ia o IC1 donne desiderose di prole con carcinoma sieroso di basso grado, carcinoma endometriode ben differenziato o carcinoma mucinoso di tipo espansile.

Il trattamento chirurgico standard degli stadi iniziali prevede una ovaro-salpingectomia bilaterale con isterectomia extra-fasciale.

L'intervento conservativo o demolitivo deve sempre comprendere una stadiazione chirurgica intensiva peritoneale e retroperitoneale. L'appendicectomia è indicata in presenza di forme mucinose. Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, il caso deve essere discusso nell'ambito del GOM per valutare la necessità o meno di una chemioterapia adiuvante postoperatoria.

In presenza di un carcinoma in stadio avanzato, la chirurgia citoriduttiva primaria con l'intento di resecare tutto il tumore macroscopicamente visibile (*primary debulking surgery, PDS*) è il gold standard del trattamento, che deve essere preso in considerazione nelle pazienti che per condizioni generali sono in grado di sottoporsi ad un intervento aggressivo e nelle quali l'estensione del tumore (in base alla valutazione clinica, radiologica ed eventualmente laparoscopica o laparotomica) è compatibile con un debulking ottimale.

Nei casi in cui non si verificano queste condizioni, la paziente viene trattata con chemioterapia per 3 cicli seguita da una chirurgia citoriduttiva di intervallo (*interval debulking surgery, IDS*) se la malattia e' in risposta completa o parziale o e' stabile e se le condizioni cliniche lo consentono.

Se la paziente non può essere sottoposta a IDS dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoriduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione su base individuale dopo altri 3 cicli di terapia medica.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma ovarico avanzato sottoposto a PDS o IDS ogni anno per centro sia > 10.

## 5.5.2. Chemioterapia

### 5.5.2.1. Chemioterapia negli stadi iniziali

La meta-analisi di 4 trial randomizzati su pazienti con carcinoma ovarico iniziale ha dimostrato un vantaggio della chemioterapia adiuvante a base di platino rispetto alla sola osservazione in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale. Tuttavia, secondo alcuni studi retrospettivi, la terapia adiuvante sembrerebbe essere di scarso beneficio nel carcinoma endometriode di grado 1-2, nel carcinoma mucinoso o nel carcinoma a cellule chiare. La chemioterapia adiuvante può utilizzare sia il carboplatino in monoterapia sia la combinazione carboplatino+ taxolo

### 5.5.2.2. Chemioterapia negli stadi avanzati

La chemioterapia standard di prima linea negli stadi avanzati è rappresentata dal regime carboplatino + taxolo, eventualmente associato al bevacizumab in combinazione e in mantenimento, o seguito dal mantenimento con olaparib nelle pazienti responsive con mutazione di BRCA.

Lo studio PAOLA, condotto in pazienti con carcinoma ovarico avanzato di alto grado sieroso e endometriode indipendentemente dallo stato del BRCA, ha riportato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione con la combinazione bevacizumab+olaparib versus bevacizumab da solo quale terapia di mantenimento in pazienti in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea. Una analisi pre-pianificata ha mostrato che il vantaggio della combinazione era evidente nei tumori con deficit di HR [HRD] ma non in quelli con HR proficient. Lo studio PRIMA condotto in un simile setting clinico ha riportato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea che hanno ricevuto come mantenimento il niraparib rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo. Il vantaggio era evidente nell'*intention-to-treat population*, indipendentemente dallo stato del BRCA e della HR

Le pazienti in risposta dopo chemioterapia di prima linea vengono sottoposte ogni 3-4 mesi ad esame clinico e ginecologico, ad ecografia addomino-pelvica, e al dosaggio del CA 125. Ulteriori indagini (CT, PET/CT) vengono eseguite in presenza di sintomi o di reperti clinico-ultrasonografici sospetti o di una elevazione del CA 125.

Le pazienti con elevazione del CA 125 in assenza di documentazione clinico-radiologica di recidiva (ripresa biochimica) sono sottoposte solo ad un follow-up intensivo. Le pazienti con documentata ripresa clinico-radiologica di malattia devono ricevere un trattamento di seconda linea e preferibilmente devono essere rivalutate in ambito GOM.

#### 5.6. Terapia della recidiva

Se la paziente ha avuto una progressione durante il platino o ha sviluppato una recidiva sintomatica precoce (platino-resistente o refrattaria), viene utilizzata una mono-chemioterapia non a base di platino (taxolo settimanale, doxorubicina liposomiale peghilata, gemcitabina, topotecan).

Le pazienti potenzialmente platino-responsive (risposta a pregressa terapia con platino, assenza di recidiva sintomatica precoce) vengono trattate con una doppietta di farmaci a base di platino eventualmente associata e/o seguita da terapia target (bevacizumab, parp inibitore) a seconda dei precedenti trattamenti. Nelle pazienti con mutazione di BRCA responsive al ri-trattamento con platino, il mantenimento con olaparib migliora significativamente l'intervallo libero da progressione come dimostrato da due trial randomizzati. Nello studio randomizzato NOVA, la terapia di mantenimento con niraparib nelle recidive platino-sensibili e platino-responsive ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA (HR=0.27, 95% CI= 0.17–0.41), in quelle senza mutazione germinale di BRCA ma con HDR (HR= 0.38, 95% CI= 0.24–0.59) e nell'intera coorte di pazienti senza mutazione germinale di BRCA (HR= 0.45, 95%CI= 0.34–0.61). Analogamente, lo studio randomizzato ARIEL3 ha evidenziato che il mantenimento con rucaparib in un simile setting clinico si

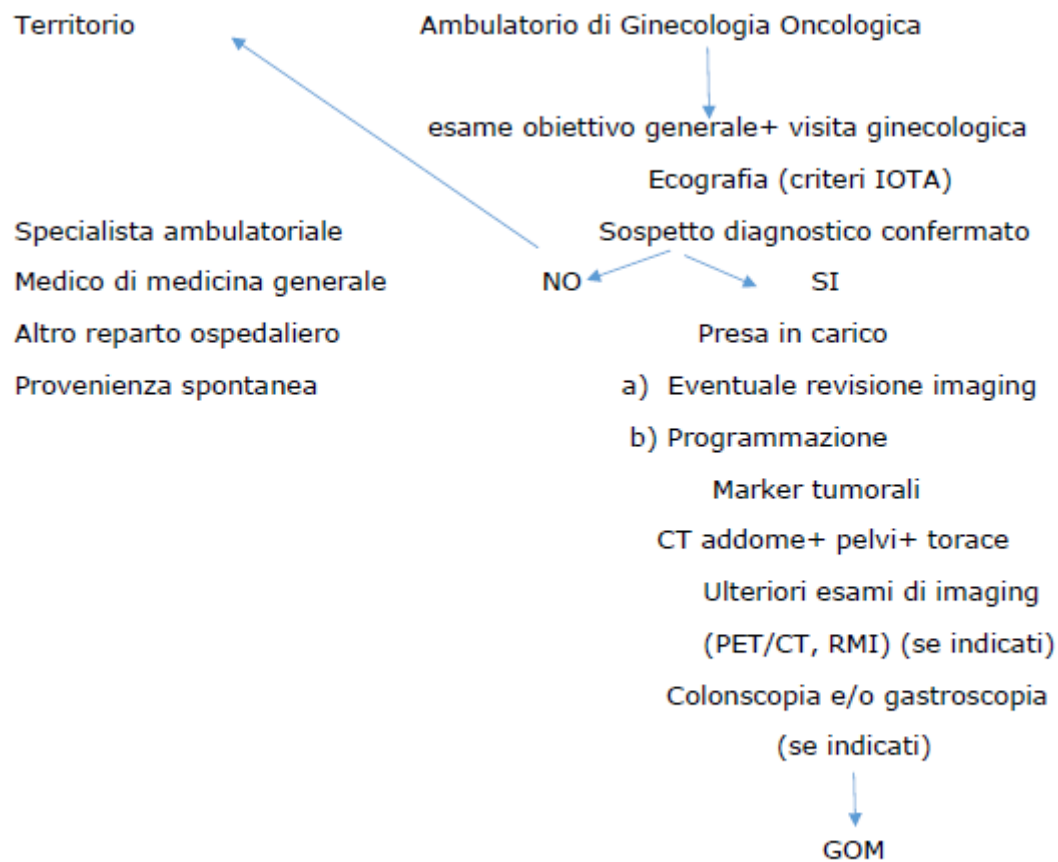
associava ad un migliore sopravvivenza libera da progressione in pazienti con mutazione germinale o somatica di BRCA (HR=0.23, 95%CI= 0.16–0.34), in pazienti con HDR (HR= 0.32, 95% CI=0.24–0.42), e nell'intera *intention-to-treat population* (HR= 0.36, 95%CI= 0.30–0.45).

Un subset di pazienti che presentano un AGO-score positivo (stadio iniziale o stadio avanzato alla diagnosi con malattia residua assente dopo chirurgia primaria, PS =0 e ascite < 500 cc alla recidiva) possono essere valutate per una chirurgia citoriduttiva secondaria con l'intento di asportare tutta la recidiva macroscopicamente visibile.

Nelle pazienti platino-responsive nelle quali il platino non è un'opzione (ad esempio ipersensibilità, neuropatia severa, alterata funzione renale) o nelle pazienti con intervallo libero da platino tra 6 e 12 mesi, può essere presa in considerazione una chemioterapia con doxorubicina liposomiale peghilata e trabectedina.

## 5.7. Diagrammi di flusso

### Carcinoma ovarico



## 5.7. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell'ovaio

#### GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione internistica e anestesiologicala

Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Algoritmo A

Malattia avanzata

Algoritmo B

## 5.7. Diagrammi di flusso

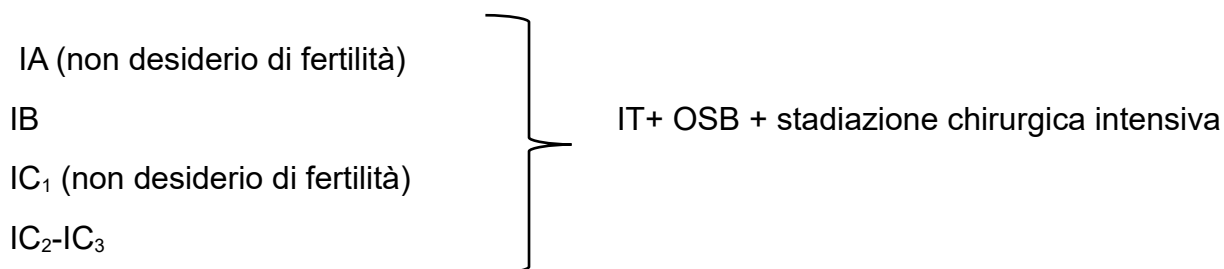
Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Terapia chirurgica

Asportazione ed esame ist. estemporaneo della massa ovarica → carcinoma invasivo

Stadio clinico —————▶ Trattamento chirurgico

IA o IC<sub>1</sub> (desiderio di fertilità) \* —————▶ OSM + stadiazione chirurgica intensiva



Esame istologico definitivo dei campioni chirurgici



Stadiazione chirurgico- patologica



GOM

\*carcinoma sieroso di basso grado, carcinoma endometrioide G1-G2, carcinoma mucinoso espansile

Indicatore:

numero di casi sottoposte a stadiazione chirurgica intensiva/numero totale di casi (≥90%)

## 5.7. Diagrammi di flusso

Isterectomia totale, annessiectomia bilaterale e stadiazione chirurgica

Referto isto-patologico: dimensioni

Presenza sulla superficie ovarica

Istotipo

Grading

Stato BRCA somatico (in tutti i tumori non mucinosi e non border-line)

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Eventuali colocalizzazioni(possibili con alcuni sitotipi)

Stato parametri

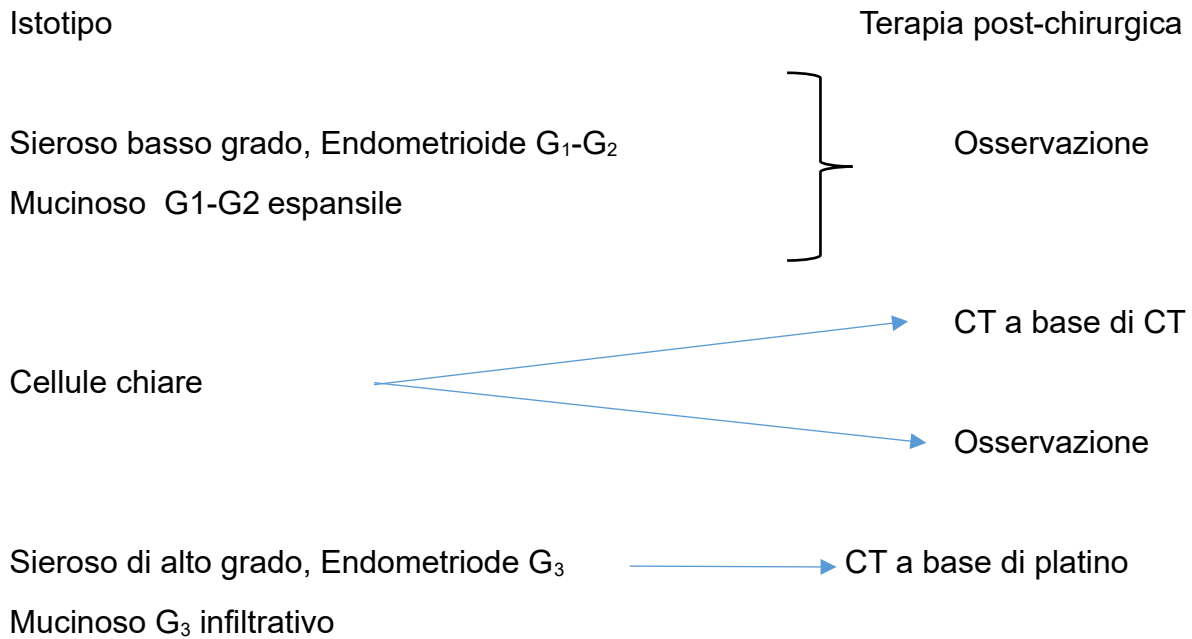
N linfonodi asportati

N linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra-o extracapsulare.

## 5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

i) Terapia adiuvante: stadio IA



Indicatore:

numero di casi discussi in GOM/ numero di casi totali (>90%)

## 5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Terapia adiuvante: stadio IB -IC<sub>1</sub>

Istotipo

Sieroso basso grado, Endometrioide G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>

Mucinoso espansile G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>, Cellule chiare

Sieroso di alto grado, Endometrioide G<sub>3</sub>

Mucinoso G<sub>3</sub> infiltrativo

Terapia post-chirurgica

Osservazione

CT a base di platino

CT a base di platino

Indicatore:

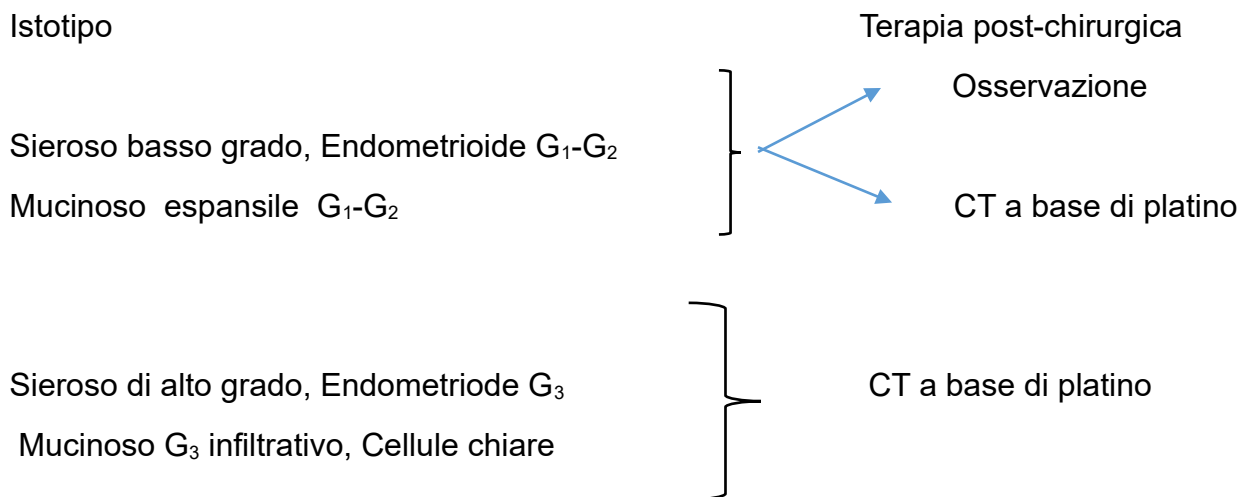
numero di casi discussi in GOM/ numero di casi totali (>90%)

## 5.7. Diagrammi di flusso

Algoritmo A: Malattia apparentemente confinata all'ovaio

Terapia adiuvante: stadio IC<sub>2</sub>-IC<sub>3</sub>

Istotipo

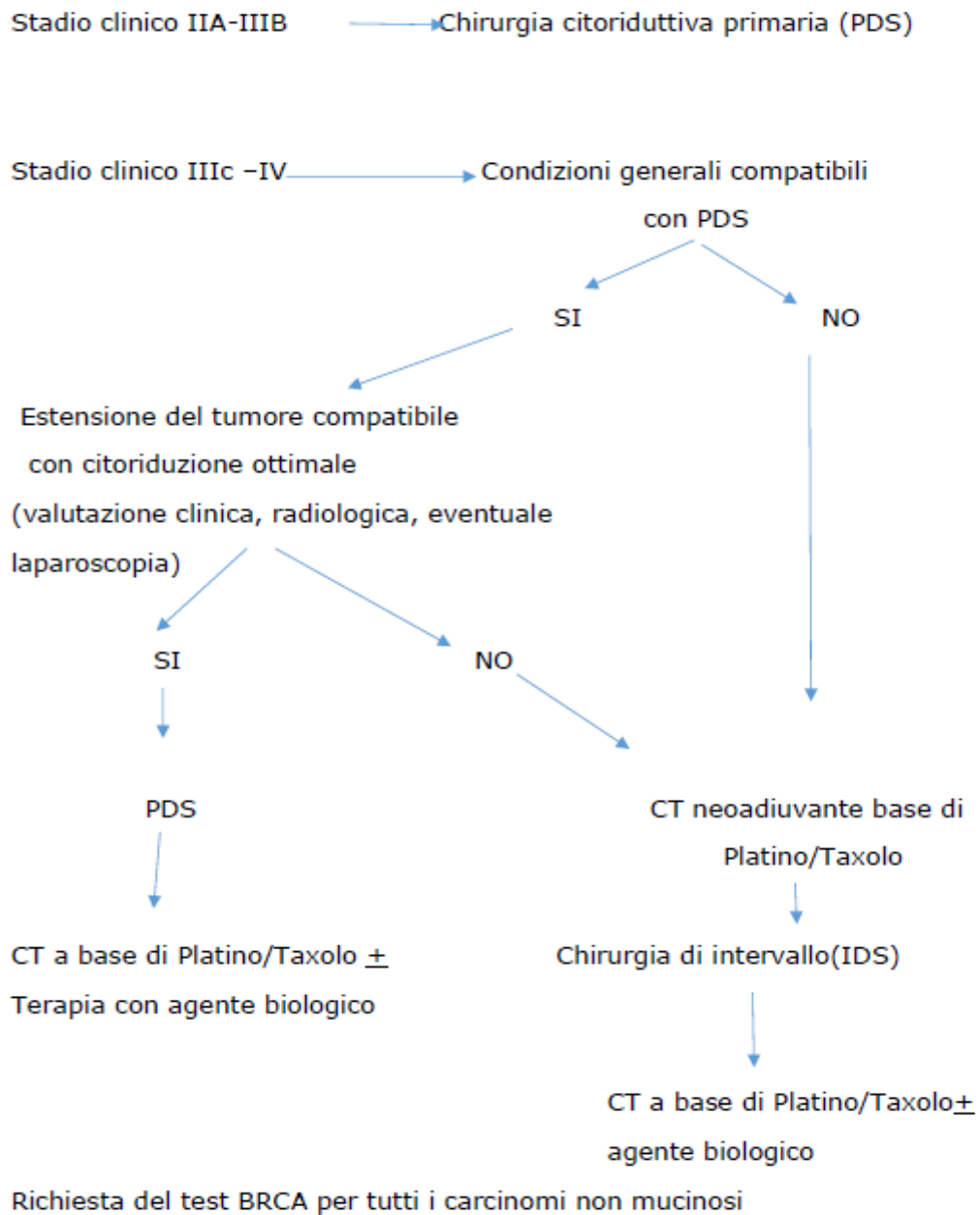


Indicatore:

numero di casi discussi in GOM/numero di casi totali (>90%)

## 5.7. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell'ovaio : Algoritmo B



#### Indicatori

Numero di pazienti sottoposte a PDS /numero di pazienti diagnosticate  
(rilevazione del dato)

Nel gruppo PDS : numero di pazienti con MR=0/ numero di pazienti operate  
(rilevazione del dato)

Nel gruppo PDS: numero di pazienti con MR<1cm numero di pazienti operate  
(rilevazione del dato)

Numero di pazienti sottoposte a test per BRCA/ numero totale di pazienti

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 5.7. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell'Ovaio : Follow-up

Specialista ambulatoriale

Reparto Ospedaliero di provenienza



Controlli periodici con esami sierologici (CA125) clinici e imaging

Recidiva

No

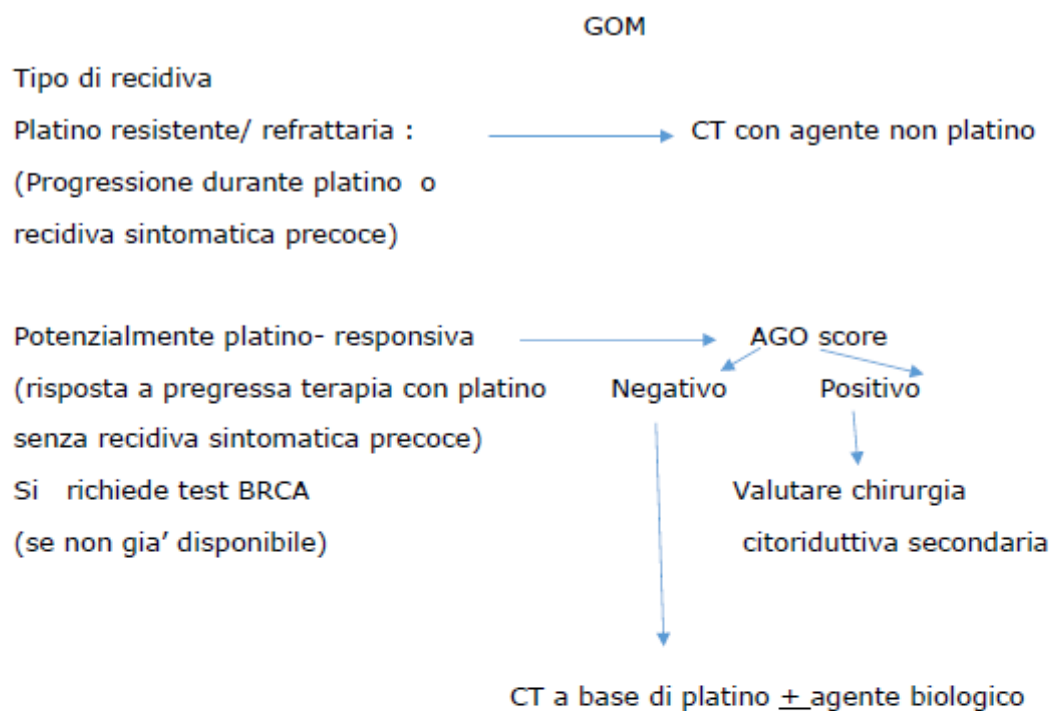
Si

Prosegue Follow-up

Invio a GOM

## 5.7. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell'Ovaio : Terapia della recidiva



#### Indicatori:

a) Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

b) pazienti con recidiva potenzialmente platino- responsiva

b1) Numero di pazienti ritratte con platino / numero totale di pazienti  
(rilevazione del dato)

b2) Numero di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva secondaria /numero  
totale di pazienti  
(rilevazione del dato)

## 6. Bibliografia

### 1. Carcinoma della vulva

- Carli P, De Magnis A, Mannone F, Botti E, Taddei G, Cattaneo A. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. *J Reprod Med.* 2003 ;48:313-8.
- de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 ; 60:38-58.
- Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;60: 227-41.
- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26: 884-9.
- Fambrini M, Sorbi F, Sisti G, Checcucci V, Cariti G, Scotti V, Tinacci E, Turrini I, Micaglio M, De Magnis A. Two-team simultaneous total radical vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy via separate incisions for locally advanced (FIGO stages IB  $\geq$  4 cm-III) squamous vulvar cancer. *Anticancer Res.* 2014 ;34:7345-50.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 :802-11.
- Gill BS, Bernard ME, Lin JF, Balasubramani GK, Rajagopalan MS, Sukumvanich P, Krivak TC, Olawaiye AB, Kelley JL, Beriwal S. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol. Oncol.* 2015; 37 : 365–72.
- Davick JJ, Samuelson M, Krone JT, Stockdale CK. The prevalence of lichen sclerosus in patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:305-09.
- Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Valea FA, Wyse E, Yashar CM, McMillian N, Scavone J. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:92-120.
- Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol.* 2017 ;146:572-9.
- Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 ;27:1769-73.

- Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical management of vulvar Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 121-18.
- Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 ; 27: 832-837.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.
- Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. Gynecol Oncol. 2018;148 :622-31.
- Grimm D, Prieske K, Mathey S, Kuerti S, Burandt E, Schmalfeldt B, Woelber L. Superficially invasive stage IA vulvar squamous cell carcinoma-therapy and prognosis. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29:466-73.
- Gadducci A, Aletti GD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. Gynecol Oncol. 2020 ;158: 208-17.
- Ashmore S, Crafton SM, Miller EM, Krivak TC, Glaser SM, Teterichko SR, Sukumvanich P, Viswanathan AN, Beriwal S, Horne ZD. Optimal overall treatment time for adjuvant therapy for women with completely resected, node-positive vulvar cancer. Gynecol Oncol 2021 Jan 23;S0090-8258(21)00003-2.

## 2. Carcinoma della cervice uterina

- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350:535-40.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. Clin Oncol. 2002;20: 179-88.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3): CD002225.
- Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. J Clin Oncol. 2005; 23:4137-45.
- Vale C, Tierney J, Stewart L. Concomitant chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Gynecol Oncol. 2006;100: 442-3.

- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1):CD008285
- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD001774.
- Monk BJ, Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn DE, Ramondetta L.M., Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J.Clin. Oncol*. 2009; 27: 4649–55.
- Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, Bocciolone L, Biffi R, Minig L, Morrow CP. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol*. 2009;114: 114: 64-8
- Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Cosio S, Zizioli V, Lapresa M, Piovano E, Landoni F. Pathological response on surgical samples is an independent prognostic variable for patients with Stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: an Italian multicenter retrospective study (CTF Study). *Gynecol Oncol*. 2013;131:640-4.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid TJ, Leitao MM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 2014;370: 734–43.
- Somashekhar SP, Ashwin KR. Management of early stage cervical cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10:302-8.
- Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv72-iv83
- National Cancer Comprehensive Network NCCN Guidelines. Version 1.2017. Cervical Cancer
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-24.
- Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. 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. *Radiother Oncol*. 2018;127: 404-6.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R,

- Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:1895-1904.
- Melamed A, Margul D J, Chen L. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018 ; 379:1905-14.
  - Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, Kerkar R, Engineer R, Tongaonkar H, Ghosh J, Gulia S, Kumar N, Shylasree TS, Gawade R, Kembhavi Y, Gaikar M, Menon S, Thakur M, Shrivastava S, Badwe R. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage Ib2, IIa, or IIb squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36:1548-55.
  - Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:103-14.
  - Kim SI, Cho JH, Seol A, Kim YI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 ;153:3-12.
  - Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kähler P, Ottander U, Lundin ES, Wijk L, Kimmig R, Jensen PT, Zahl Eriksson AG, Mäenpää J, Persson J, Salehi S. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:1072-1076.
  - Kenter G, Gregg S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, Massuger L, van Doorn HC, Landoni F, Van Der Velden J, Reed NS, Coens C, van Luijk I, Ottevanger PB and Casado A. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 5503).
  - Gadducci A, Cosio S. Pharmacological Treatment of Patients with Metastatic, Recurrent or Persistent Cervical Cancer Not Amenable by Surgery or Radiotherapy: State of Art and Perspectives of Clinical Research. *Cancers (Basel)* 2020;12:2678.
  - Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf2](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf2))
  - IARC Working Group on Evaluation of Cervical Screening Programmes: Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *Br Med J* 1986; 293: 659-64
  - Commissione Oncologica Nazionale: Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino. In: Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia.
  - Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1°giugno 1996 Linee
  - Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_774\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_774_allegato.pdf)

- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment from a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-55.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F et al. The new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107 (1 Suppl 1).
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2012;48:1633-7.
- Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *J Clin Microbiol* 2013;51:2901-7.
- Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007;121(12):2729-34. Ronco et al *Lancet* 2013.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of our European randomized controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32.
- HTA Report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4).
- Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero
- <https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf> suppl 1: e1-72
- Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2285\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf)
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements  
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af>

- Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali e del follow-up post-trattamento delle lesioni precancerose della cervice uterina i programmi di screening della regione toscana in i programmi di screening della regione toscana - Quattordicesimo rapporto annuale  
[http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening\\_2013.pdf](http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening_2013.pdf)

### 3. Carcinoma dell'endometrio

- Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11: 772-80
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst.* 2012 ;104: 1625-34.
- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46: 2422-31.
- Scotti V, Borghesi S, Meattini I, Saieva C, Rossi F, Petrucci A, Galardi A, Livi L, Agresti B, Fambrini M, Marchionni M, Biti G. Postoperative radiotherapy in stage I/II endometrial cancer: retrospective analysis of 883 patients treated at the University of Florence. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1540-8.
- Gadducci A, Greco C. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;78:79-91.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, Palagiano A, Perutelli A, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Crocè C, Mangioni C. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210: 363.e1-363.e10
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 ; 497: 67-73.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 21; (9):CD007585.

- Suri V, Arora A. Management of endometrial cancer: A review. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10: 309-16.
- Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, Cliby WA, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Abu-Rustum NR, Mariani A, Leitao MM Jr. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Int J Gynecol Oncol*. 2016; 140:394-9.
- Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, Armfield NR, Graves N, McCartney AJ, Obermair A. Effect of Total Laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 ;317:1224-1233.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
- de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Carinelli S, Provencher D, Hanzen C, Lutgens LCHW, Smit VTHBM, Singh N, Do V, D'Amico R, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:295-309
- Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spirtos NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 17;JCO1801575.
- Kruse AJ, Ter Brugge HG, de Haan HH, Van Eyndhoven HW, Nijman HW. Vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy may be an alternative treatment for endometrial cancer patients with medical co-morbidities precluding standard surgical procedures: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan 18. pii: ijgc-2018-000015
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MRA, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Anneke M, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Carion L, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma ( in press).

#### 4. Carcinoma dell'ovaio

- Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 (Suppl 2):140-3.
- Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71: 43-52.
- Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 ;102: 982-7.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS .Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 ;363:943-53.
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28: 3323-9.
- Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 951-63.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365: 2473-83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365 2484-96.
- Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, Filipczyk-Cisarz E, Hagberg H, Kaye SB, Colombo N, Lebedinsky C, Parekh T, Gómez J, Park YC, Alfaro V, Monk BJ. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22 :39-48.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30: 2039-45.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale Cento (FE), 2014.

- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 ; 124: 1-5.
- Ledermann, J, Harter, P, Gourley, C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-61.
- Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 17;(12):CD004706.
- Kehoe S, . Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386: 249-57.
- Janco JM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016; 141:140-7.
- Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 738-48.
- Mirza, MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Mądry R, Christensen RD, Berek JS, Dørum A, Tinker AV, du Bois A, González-Martín A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balser JP, Agarwal S. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-64.
- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, du Bois A, Vergote I, Reuss A, Bacon M, Friedlander M, Gallardo-Rincon D, Joly F, Chang SJ, Ferrero AM, Edmondson RJ, Wimberger P, Maenpaa J, Gaffney D, Zang R, Okamoto A, Stuart G, Ochiai K. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017; 28: 727-32.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-Coquard I, Rockall A, Sessa C, van der Zee A, Vergote I, duBois A. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27:1534-42.
- Aletti GD, Garbi A, Messori P, Achillarre MT, Zanagnolo V, Rizzo S, Alessi S, Bocciolone L, Landoni F, Biffi R, Carinelli S, Colombo N, Maggioni A. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol.* 2017; 144:468-73.

- Weren, RD, Mensenkamp AR, Simons, Eijkelenboom A, Sie AS, Ouchene H, van Asseldonk M, Gomez-Garcia EB, Blok MJ, de Hullu JA, Nelen MR, Hoischen A, Bulten J, Tops BB, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ. Novel BRCA1 and BRCA2 tumor test as basis for treatment decisions and referral for genetic counselling of patients with ovarian carcinomas. *Hum Mutat* 2017; 38: 226–35.
- Oseledchik A, Leitao MM, Konne, J, O'Cearbhaill RE, Zamarin D, Sonoda Y, Gardner GJ, Long Roche K, Aghajanian CA, Grisham RN, Brown CL, Snyder A, Chi DS, Soslow RA, Abu-Rustum NR, Zivanovic O. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. *Ann Oncol* 2017; 28: 2985–93.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–84.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clapp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1949–61.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
- Mirza MR, Pignata S, Ledermann JA. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2018 ;29: 1366-76.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2495-05.
- Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburger A, Hillemanns P, Giordano G, von Loeffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med.* 2019: 380:822-32.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefeuvre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A,

- You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416–28.
- Gonzalez-Martin A, Pothur, B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ . Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391–402.
  - Gadducci A, Aletti GD, Landoni F, Lazzari R, Mangili G, Olivas P, Pignata S, Salutati V, Sartori E, Scambia G, Zannoni GF, Sabbatini R, Lorusso D. Management of ovarian cancer: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *Tumori*. 2020 Oct 26:300891620966382.
  - Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer.
  - *Ann Oncol*. 2020;31: 1606-22.