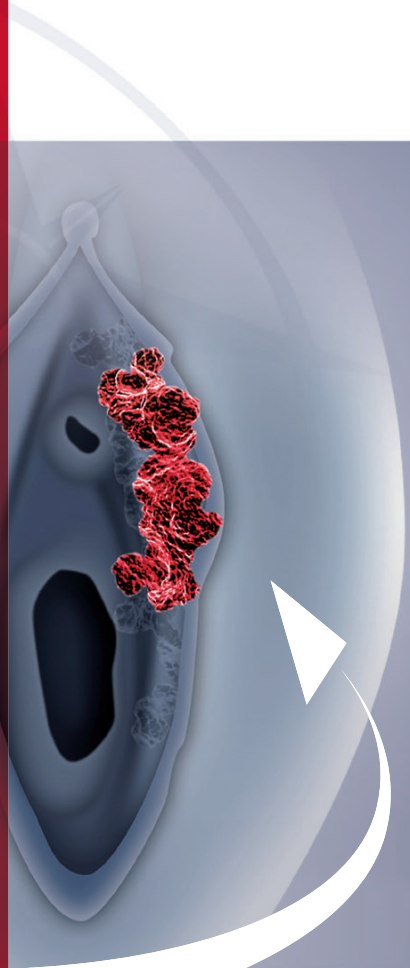


Carcinoma vulvare

LINEE GUIDA





CARCINOMA VULVARE

LINEE GUIDA



Oonk, M. H. M., Planchamp, F., Baldwin, P., Bidzinski, M., Brannstrom, M., Landoni, F., ... van der Zee, A. G. J. (2017) European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(4), 832-837. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000975

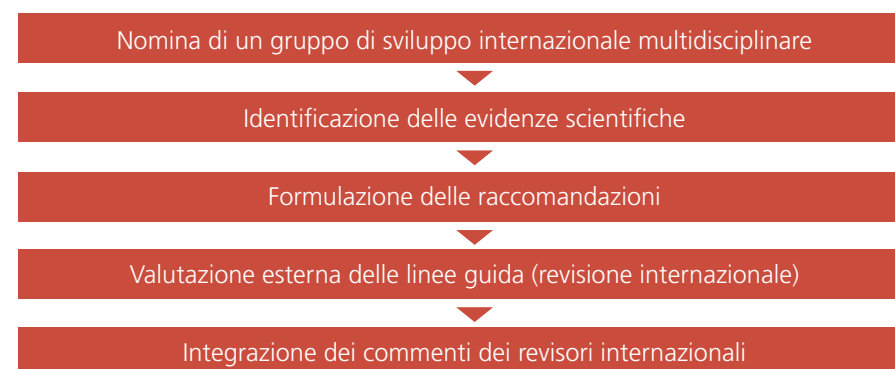
Per questo lavoro ESGO ha coinvolto un gruppo di lavoro internazionale e ben 181 revisori esterni (la lista completa è disponibile sul sito Web dell'ESGO).

Name	Specialty	Affiliation
Ate van der Zee	Gynaecologic Oncologist (chair)	University Medical Center, Groningen (Netherlands)
Maaïke Oonk	Gynaecologic Oncologist (co-chair)	University Medical Center, Groningen (Netherlands)
François Planchamp	Methodologist	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Peter Baldwin	Gynaecologic Oncologist	Addenbrooke's Hospital, Cambridge (United Kingdom)
Mariusz Bidzinski	Gynaecologic Oncologist	Holycross Oncology Center, Kielce (Poland)
Mats Brännström	Gynaecologic Oncologist	University of Gothenburg, Gothenburg (Sweden)
Fabio Landoni	Gynaecologic Oncologist	European Institute of Oncology, Milan (Italy)
Sven Mahner	Gynaecologic Oncologist	Ludwig Maximilian University of Munich, Munich (Germany)
Sergio Martinez	Gynaecologic Oncologist	Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona (Spain)
Umesh Mahantshetty	Radiation Oncologist	Tata Memorial Hospital, Mumbai (India)
Mansoor Mirza	Medical Oncologist	Finsen Centre, Rigshospitalet, Copenhagen (Denmark)
Cordula Petersen	Radiation Oncologist	University Medical Center Hamburg, Hamburg (Germany)
Sigrid Regauer	Pathologist	Medical University of Graz, Graz (Austria)
Lukas Rob	Gynaecologic Oncologist	Charles University, Prague (Czech Republic)
Roman Rouzier	Surgeon	Pierre and Marie Curie University, Paris (France)
Elena Ulrikh	Gynaecologic Oncologist	N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg (Russia)
Jacobus van der Velden	Gynaecologic Oncologist	Academic Medical Center, Amsterdam (Netherlands)
Ignace Vergote	Gynaecologic Oncologist	University Hospital Leuven, Leuven (Belgium)
Linn Woelber	Gynaecologic Oncologist	University Medical Center Hamburg (Germany)

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

La Società Europea di Oncologia Ginecologica (ESGO) ha sviluppato delle linee guida relative alla diagnosi, alle indagini pre-operatorie, al management chirurgico (trattamento locale, inguinale e chirurgia ricostruttiva), alle procedure per la ricerca del linfonodo sentinella, alla terapia radiante, alla radio-chemioterapia, al trattamento sistemico, alla terapia delle recidive (vulvari, inguinali e metastasi a distanza), e il follow-up delle pazienti con cancro della vulva.

Per produrre questo documento, è stato seguito un processo di sviluppo in cinque step che ha previsto:



IL'obiettivo di queste linee guida è di migliorare e rendere il più omogeneo possibile il trattamento delle pazienti affette da carcinoma vulvare. Le informazioni contenute in questo testo sono dirette alla consultazione da parte di ginecologi oncologi, ginecologi di base, chirurghi, patologi, radioterapisti, oncologi clinici, medici di base, team che si occupano delle cure palliative e dalle ulteriori figure professionali sanitarie coinvolte.

Queste linee guida sono da intendersi mirate al management del solo istotipo squamoso in pazienti che hanno almeno 18 anni di età. Si suggerisce ai clinici che si riferiscono a queste linee guida di riferirsi comunque al proprio giudizio medico indipendente ed alle specifiche caratteristiche cliniche per determinare l'iter terapeutico della paziente.

Per assicurare che le affermazioni fatte in questo documento siano quelle basate sull'evidenza, è stata rivista e valutata criticamente la letteratura corrente. E' stata effettuata una completa revisione della letteratura degli studi pubblicati tra gennaio 1980 e settembre 2015.

Le linee guida sono state acquisite come tali solo quando supportate da un'evidenza scientifica di livello sufficientemente alto e/o quando derivavano da un largo consenso tra gli esperti. In generale, per linea guida si deve intendere quello che per l'intero gruppo di sviluppo si giudica come criterio standard per l'approccio clinico. Se un approccio è giudicato essere accettabile ma non è unanimemente riconosciuto come criterio standard, viene definito come oggetto di discussione e/o valutazione.

Queste linee guida hanno cinque differenti livelli di "forza della linea guida" (secondo il SIGN grading system¹);

A Almeno una meta-analisi, review sistematica, o RCT valutati come 1++, e direttamente applicabili alla popolazione target; oppure
Un gruppo di evidenze che consista principalmente di studi valutati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati

B Un gruppo di evidenze che includa studi valutati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+

C Un gruppo di evidenze che includa studi valutati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target e che dimostri una consistenza complessiva dei risultati; oppure
Evidenze estrapolate da studi valutati come 2++

D Evidenze di livello 3 o 4; oppure
Evidenze ottenute da studi valutati come 2+

✓ **Pratica raccomandata** sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di sviluppo delle linee guida

1++ meta-analisi di alta qualità, review sistematiche di trial randomizzati controllati (RCTs), o RCTs con un rischio molto basso di bias; 1+ meta-analisi, review sistematiche, o RCT con un basso rischio di bias; 2++ review sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o di coorte/studi caso controllo di alta qualità o di coorte con un rischio molto basso di fattori confondenti o bias e una elevata probabilità che la relazione sia causale; 2+ studi caso controllo ben condotti o di coorte con un basso rischio di fattori confondenti o bias e una moderata probabilità che la relazione sia causale; 3 studi non analitici, es. case reports, case series; 4 opinioni degli esperti.

¹ <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>

SOMMARIO

I. Diagnosi.....	8
II. Sistema di stadiazione	8
III. Studio preoperatorio	9
IV. Management chirurgico	10
V. Biopsia del linfonodo sentinella	12
VI. Radioterapia.....	13
VII. Radiochemioterapia.....	14
VIII. Trattamento sistemico	14
IX. Trattamento delle recidive di malattia	15
X. Follow up	16

DIAGNOSI

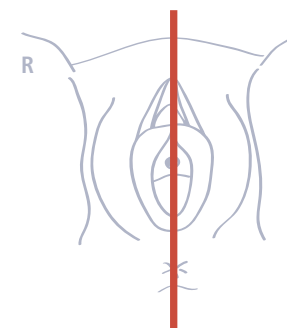
- ✓ In ogni paziente con sospetto di cancro della vulva, la diagnosi dovrebbe essere stabilita attraverso una biopsia incisionale o mediante punch. La biopsia escissionale dovrebbe essere evitata per la diagnosi iniziale, in quanto questo potrebbe ostacolare la pianificazione per ulteriori trattamenti.
- ✓ In pazienti con multiple lesioni vulvari, tutte le lesioni dovrebbero essere biopsiate separatamente (con una chiara tracciabilità della mappatura).
- ✓ Tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma vulvare dovrebbero essere riferite ad un Centro di Oncologia Ginecologica (GOC) e trattate da un team multidisciplinare esperto in oncologia ginecologica.

SISTEMA DI STADIAZIONE

- ✓ Il cancro della vulva dovrebbe essere stadiao in accordo con la classificazione FIGO e/o TNM (fig1) - see page 17

STUDIO PREOPERATORIO

- ✓ Il work-up pre-operatorio dovrebbe almeno includere una chiara documentazione dell'esame clinico (dimensioni della lesione, distanza dalla linea mediana/clitoride/ano/vagina/uretra e palpazione dei linfonodi inguinali). Sono consigliati una foto o un disegno.



- ✓ E' sempre raccomandata la valutazione clinica di cervice/vagina/ano.
- C** Prima della biopsia del linfonodo sentinella, per identificare potenziali metastasi linfonodali, sono richiesti un esame clinico e lo studio per immagini delle regioni inguinali, mediante ecografia, TC (tomografia computerizzata), PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) o RM (risonanza magnetica).
- ✓ I linfonodi sospetti (alla palpazione e/o all'imaging) dovrebbero essere studiati mediante ago aspirato (FNA), o agobiopsia in quanto l'identificazione della presenza di metastasi linfonodali impatterebbe sul trattamento.
- ✓ L'ulteriore stadiazione con TC di torace/addome e pelvi è raccomandata ove vi sia un sospetto clinico o una diagnosi certa di malattia metastatica linfonodale e/o di malattia di stadio avanzato.
- ✓ Il report anatomico-patologico sulla biopsia preoperatoria dovrebbe almeno includere la definizione dell'istotipo e la profondità di invasione.

MANAGEMENT CHIRURGICO

Trattamento locale

C	E' raccomandata l'escissione locale radicale di malattia.
✓	E' possibile considerare di aggiungere una resezione più superficiale in caso di neoplasia vulvare intraepiteliale differenziata (d-VIN) in aggiunta alla escissione locale radicale dei tumori invasivi.
✓	Nella malattia multifocale invasiva, l'escissione radicale di ogni lesione come un'entità separata dovrebbe essere presa in considerazione. La vulvectomy potrebbe essere richiesta nei casi in cui la diffusione multifocale insorga su un background di dermatosi vulvare estesa.
✓	L'obiettivo dell'escissione è ottenere margini liberi dal tumore all'esame istologico definitivo. Sono consigliati margini di escissione chirurgica liberi da malattia di almeno 1 cm. È accettabile considerare margini più ristretti laddove il tumore sia prossimo alle strutture della linea mediana (clitoride, uretra, ano), al fine di preservarne la funzione.
✓	Quando la malattia invasiva si estende ai margini dell'escissione chirurgica del tumore primario dopo esame istologico, la ri-escissione è il trattamento di scelta.
✓	Il management ottimale dell'inguine (linfadenectomia inguinale radicale o rimozione isolata di alcuni linfonodi) per linfonodi aumentati di volume e sede di metastasi resta tutt'ora da definire.

Chirurgia inguinale

C	Il trattamento dell'inguine dovrebbe essere effettuato per tumori di stadio > pT1a.
B	Per tumori unifocali < 4 cm senza linfonodi inguinali sospetti all'esame clinico ed all'imaging (qualsiasi metodica) è raccomandata la procedura del linfonodo sentinella.
C	Per tumori ≥ 4 cm e/o in caso di malattia invasiva multifocale, è raccomandata la linfadenectomia inguinofemorale mediante incisioni separate. Nei tumori laterali (distanza > 1 cm dalla linea mediana), è raccomandata la linfadenectomia inguinofemorale omolaterale. La linfadenectomia inguinofemorale controlaterale dovrebbe essere effettuata solo quando i linfonodi ipsilaterali mostrino malattia metastatica.
D	Quando la linfadenectomia è indicata, dovrebbero essere rimossi i linfonodi superficiali e femorali profondi.
C	E' raccomandato il risparmio della vena grande safena.
✓	Le pazienti con stadio di malattia avanzata dovrebbero essere valutate nel contesto di team multidisciplinari per determinare la scelta ottimale e l'ordine delle differenti modalità di trattamento.
✓	Qualora venissero identificati linfonodi pelvici ingranditi (> 2 cm), la loro rimozione dovrebbe essere presa in considerazione.

Chirurgia ricostruttiva

✓	La disponibilità di chirurgia ricostruttiva nell'ambito del team multidisciplinare è richiesta sia negli stadi precoci che in quelli avanzati di malattia.

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

B	La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nelle pazienti con tumori unifocali < 4 cm, in assenza linfonodi inguinali sospetti.
B	L'utilizzo di un tracciante radioattivo è mandatorio; l'utilizzo del colorante vitale blu è opzionale.
C	La linfoscintigrafia è consigliata per consentire l'identificazione preoperatoria, la localizzazione, e la definizione del numero dei linfonodi 'sentinella'.
C	La valutazione intraoperatoria e/o la frozen section del linfonodo sentinella può essere effettuata nel tentativo di prevenire una seconda procedura chirurgica. La cautela è d'obbligo a causa di un aumentato rischio di perdita di micrometastasi all'esame istologico definitivo dovuto alla perdita di tessuto che si verifica nella preparazione per la valutazione della frozen section.
✓	Quando non si reperisce il linfonodo sentinella (fallimento della metodica), dovrebbe essere effettuata la linfadenectomia inguinofemorale.
C	Quando il linfonodo sentinella risulta metastatico (qualsiasi dimensione) si deve procedere con la linfadenectomia inguinofemorale nell'inguine con il linfonodo sentinella metastatico.
✓	Per tumori che coinvolgono la linea mediana: è mandatorio lo studio bilaterale del linfonodo sentinella. Dove si ottenga solo l'identificazione unilaterale del linfonodo sentinella dovrebbe essere eseguita la linfadenectomia inguinofemorale nell'inguine controlaterale.
C	La valutazione patologica del linfonodo sentinella dovrebbe includere il sezionamento seriato a livelli di almeno 200 µm. Se le sezioni colorate con ematossilina/eosina (H&E) risultano negative, dovrebbe essere utilizzata anche l'immunoistochimica.

RADIOTERAPIA

✓	La radioterapia adiuvante dovrebbe iniziare non appena possibile, preferibilmente entro 6 settimane dal trattamento chirurgico.
✓	La radioterapia adiuvante dovrebbe essere effettuata ogni qualvolta la malattia invasiva si estende ai margini dell'escissione del tumore primario dopo esame istologico definitivo e non è possibile una ulteriore escissione chirurgica.
✓	In caso di margini patologici 'close' (cioè non infiltrati da malattia ma prossimi), la radioterapia vulvare post-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre la frequenza di recidive locali. Non vi è consenso unanime sul limite di distanza dei margini patologici al di sotto del quale dovrebbe essere suggerita la radioterapia adiuvante.
B	La radioterapia post-operatoria delle regioni inguinali è raccomandata per i casi con un numero di linfonodi metastatici > 1 e/o con presenza di diffusione extra capsulare di malattia.
✓	La radioterapia adiuvante eseguita per la presenza di linfonodi inguinali metastatici dovrebbe includere l'area inguinale ipsilaterale e, nel caso in cui i linfonodi pelvici non siano sospetti alle immagini, anche il tratto distale della catena dei linfonodi iliaci con un limite superiore previsto a livello della biforcazione delle arteria iliaca comune.
C	Sulla base delle evidenze ottenute dallo studio di altri tumori a cellule squamose come il cancro della cervice, testa/collo ed il cancro anale, dovrebbe essere presa in considerazione anche l'aggiunta di una chemioterapia concomitante, a scopo radiosensibilizzante.

RADIOCHEMIOTERAPIA

- C La Radiochemioterapia esclusiva (con dose escalation) è il trattamento di scelta nelle pazienti con malattia non resecabile.
- C Nella malattia in stadio avanzato dovrebbe essere presa in considerazione la radiochemioterapia neoadiuvante al fine di evitare una chirurgia altamente demolitiva (es pelvectomy/exenteratio).
- C Il cisplatino settimanale è l'agente chemioterapico radiosensibilizzante generalmente raccomandato.

TRATTAMENTO SISTEMICO

- D I dati sul carcinoma vulvare sono attualmente insufficienti per raccomandare una schedula di trattamento specifico nel setting palliativo.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DI MALATTIA

Trattamento della recidiva vulvare

- ✓ E' sempre raccomandata l'escissione radicale locale.
- ✓ Quando la recidiva vulvare risulta infiltrante (profondità di invasione > 1mm) e la paziente è già stata sottoposta a precedente biopsia del linfonodo sentinella, dovrebbe essere indicata una ri-stadiazione della regione inguinale mediante linfadenectomia inguinofemorale.
- ✓ Le indicazioni per la radioterapia post-operatoria sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle per il trattamento della malattia primaria.

Trattamento della recidiva inguinale

- ✓ La ri-stadiazione della malattia dovrà prevedere lo studio di torace/addome/pelvi mediante TC (o PET-TC).
- ✓ Il trattamento di prima scelta è, quando possibile, l'escissione radicale seguita dalla radioterapia post-operatoria nelle pazienti non precedentemente irradiate.
- ✓ Sulla base delle evidenze disponibili per altri tumori a cellule squamose, come il cancro della cervice e quello anale, dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di una chemioterapia con intento radiosensibilizzante alla sola radioterapia post-operatoria.
- ✓ La radiochemioterapia ad intento esclusivo è da considerare quando il trattamento chirurgico non è eseguibile.

Trattamento delle metastasi a distanza

- ✓ La terapia sistemica (palliativa) potrebbe essere presa in considerazione in singole pazienti per casi specifici.

FOLLOW-UP

- ✓ La programmazione ottimale del follow-up per il carcinoma della vulva non è chiaramente definita.
 - ✓ Dopo il trattamento chirurgico primario, la programmazione del follow-up suggerita prevede:
 - Prima visita di follow-up 6-8 settimane dopo l'intervento
 - Per i primi due anni dalla chirurgia, ogni 3-4 mesi
 - Il terzo e quarto anno, ogni 6 mesi
 - In seguito, possono essere programmate ulteriori visite di follow-up, specialmente in caso di malattia vulvare predisponente.
- Il follow-up dopo il trattamento chirurgico dovrebbe includere l'esame clinico della vulva e degli inguini².
- ✓ Dopo il termine della radio(+/-chemio)terapia esclusiva, è suggerito il seguente programma di follow-up:
 - Prima visita 10-12 settimane dopo il completamento del trattamento.
 - Per i primi due anni, ogni 3-4 mesi
 - Il terzo e quarto anno, ogni 6 mesi
 - In seguito, possono essere programmate ulteriori visite di follow-up a più lungo termine, specialmente in caso di malattia vulvare predisponente.
- Alla prima visita di follow-up 10-12 settimane dopo il termine del trattamento esclusivo, è raccomandato richiedere un esame strumentale di stadiazione (TC o PET-TC) per documentare la completa remissione di malattia.

² A dispetto della ben conosciuta bassa sensibilità della palpazione per identificare recidive inguinali, i dati attualmente disponibili non supportano l'uso routinario dell'imaging delle regioni inguinali nel follow-up.

Figura 1. Stadiazione FIGO e TNM del carcinoma squamoso infiltrante della vulva

TNM		FIGO	Descrizione
IA	T1a N0 M0	IA	✓ Tumore di diametro < 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale ≤1.0 mm in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
IB	T1b N0 M0	IB	✓ Tumore di diametro > 2 cm o con un'invasione stromale >1.0 mm confinato alla vulva o al perineo in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
II	T2 N0 M0	II	✓ Tumore di qualsiasi dimensione che coinvolge le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) in assenza di metastasi linfonodali o a distanza
IIIA	T1 or T2 N1 M0	IIIA	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ 1 metastasi linfonodale (≥ 5 mm) o 1-2 metastasi linfonodali (<5mm) in assenza di metastasi a distanza
IIIB	T1 or T2 N2a or N2b M0	IIIB	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ 3 o più metastasi linfonodali (< 5mm) (N2a) oppure 2 o più metastasi linfonodali (≥5mm) (N2b) in assenza di metastasi a distanza
IIIC	T1 or T2 N2c M0	IIIC	✓ Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti (terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano) ✓ Almeno 1 linfonodo positivo con invasione extracapsulare in assenza di metastasi a distanza
IVA	T1 o T2 N3 M0	IVA	✓ Tumore esteso alla vulva o al perineo che può estendersi a terzo inferiore di uretra e vagina o ano. ✓ Presenza di linfonodi i nguino-femorali fissi o ulcerati in assenza di metastasi a distanza
	Oppure		
IVA	T3, Qualunque N, M0	IVA	✓ Tumore esteso alle strutture circostanti come vescica, retto, strutture ossee o terzo superiore di uretra e vagina ✓ Include casi con o senza metastasi ai linfonodi inguinali, in assenza di metastasi a distanza
IVB	Qualunque T Qualunque N M1	IVB	✓ Tumore esteso ai linfonodi pelvici o presenza di metastasi a distanza (polmone, fegato – M1) (Qualunque T) ✓ Il tumore può avere qualunque dimensione e può o meno essere esteso alle strutture circostanti. ✓ Il tumore può o meno essere esteso ai linfonodi regionali (qualunque N).



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



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoffice@esgomail.org
www.esgo.org