

Importanza dell'ecografia in MG

L'importanza dell'ecografia come quinto tempo della visita ambulatoriale generalista è confermata dal caso del carcinoma della cervice che segnaliamo, dove l'indagine è risultata fondamentale per la diagnosi differenziale tra colica renale e recidiva neoplastica

Teresa Gasparre, *Medico in formazione* - **Francesco Savino**, *Tutor Medico di Medicina Generale - Bari*

Il carcinoma della cervice uterina è in calo per incidenza in Italia, sebbene rappresenti una problematica assistenziale rilevante, soprattutto nelle aree geografiche con minore efficacia dello screening e fra la popolazione immigrata.

Epidemiologia

Il cancro della cervice uterina rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile. Nel mondo vengono diagnosticati ogni anno circa 500.000 nuove diagnosi di tumore della cervice uterina e di queste pazienti circa 275.000 moriranno di malattia(1). L'adozione su larga scala già dagli anni '60 del test di screening (PAP test) nei paesi industrializzati, ha fatto sì che oggi il carcinoma della cervice uterina rappresenti un esempio di

diseguaglianza sociale con 2/3 dell'incidenza e delle morti localizzate nei paesi in via di sviluppo dove lo screening di popolazione non ha preso piede. In Italia si registrano circa 10 casi ogni 100.000 donne ed il tumore colpisce mediamente 1/47 donne. Con le sue 3400 nuove diagnosi all'anno (e le 1200 morti per malattia) il carcinoma della cervice uterina rappresenta nel sesso femminile per frequenza il 4° tumore (5%) dopo mammella (29%), colon-retto (13%) e polmone (6%). La prevalenza della malattia in Italia (donne che hanno avuto un tumore della cervice uterina nella loro storia anamnestica) è di oltre 91.000 casi e il tumore si colloca per la prevalenza al 5° posto (4.1%) dopo mammella (23.3%), colon retto (13.2%), vescica (10%) e prostata (9.7%). La mortalità per questo tipo di tumore si è ridotta di circa 1/3 rispetto agli anni 50, grazie alla diagnosi precoce dovuta alla campagna di screening, che ha ridotto l'incidenza delle forme tumorali invasive ma ha conseguentemente aumentato quella della lesioni paraneoplastiche. In Italia esiste un gradiente di incidenza Nord-Sud con tassi di incidenza circa doppi nelle regioni settentrionali rispetto a quelle meridionali; il tasso di mortalità al contrario segue l'andamento inverso con circa un 10% di mortalità in meno del nord Italia (2).

Età

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino ad essere assente oltre i 65 anni. Il carcinoma invasivo, al contrario, presenta un'incidenza variabile nelle varie fasce di età: sotto i 20 anni è praticamente assente con una incidenza di 0.1 per

100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale a 4.5 per 100.000 donne ma rimane comunque estremamente bassa, tra i 30 e i 40 anni e' 14 per 100.000 donne, tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco di incidenza con 16 casi ogni 100.000 donne e sopra i 65 l'incidenza ricomincia a scendere con 14 casi ogni 100000 donne (2).

Razza

Le donne di colore hanno una maggiore incidenza di carcinoma invasivo rispetto alla donne bianche e questo è prevalentemente dovuto alla assenza dei programmi di screening disponibili per i paesi industrializzati sin dagli anni 80 e successivamente all'assenza dei programmi di vaccinazione di massa con il vaccino diretto contro il papilloma virus. In Africa e in America Latina la malattia incide per 56 casi ogni 100.000 abitanti rispetto ai paesi europei e agli Stati Uniti dove l'incidenza media e' inferiore a 10 casi per 100.000 abitanti. Circa l'1% di tutti i cancri cervicali si verifica in donne gravide o che lo sono state di recente (3).

Fattori di rischio ed eziologia

Fattori ambientali

Sia il carcinoma in situ che quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio quali l'inizio precoce dell'attività sessuale, il numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane

età alla prima gravidanza, fumo di sigaretta, infezioni genitali, l'utilizzo degli estroprogestinici, il basso stato socio economico e la scarsa igiene sessuale (4). Tutte le condizioni che determinano una situazione di immunodepressione sembrano contribuire allo sviluppo della malattia invasiva: infezione da HPV, uso continuativo dei corticosteroidi, infezioni da herpes virus. Il fumo di sigaretta è associato ad una deplezione di cellule di Langherans, che hanno una azione difensiva locale, a livello della cervice e questo potrebbe essere il meccanismo che spiega la correlazione fumo-carcinoma cervicale. Il cancro cervicale è quindi essenzialmente una malattia trasmessa sessualmente. Il rischio è inversamente correlato all'età del primo rapporto sessuale e direttamente correlato al numero di partner sessuali avuti nel corso della vita. Il rischio è aumentato anche per le partner sessuali di uomini le cui precedenti partner avevano avuto un cancro della cervice.

Infezioni virali

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia cervicale; in circa il 99.7% dei carcinomi della cervice si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è molto diffusa (si calcola una prevalenza nella popolazione generale che supera l'80%) ed è ritenuta la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della neoplasia invasiva. Nella maggior parte dei casi infatti l'organismo umano ha una capacità di clearance naturale del virus che arriva all'80% entro 1-2 anni dal primo contatto. La contemporanea esistenza di concause (terapia con estro-progestinici, immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse) creano le condizioni per cui si

instauri una infezione persistente da HPV che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina(5). Gli studi di patologia molecolare hanno consentito di identificare oltre 200 sottotipi virali di cui oltre 30 oncogeni per l'uomo. Si tratta di un DNA virus formato da un capside esterno costituito 72 capsomeri all'interno dei quali distinguiamo 2 proteine strutturali: - L1 proteina capsidica maggiore peso molecolare di 55 kd rappresenta l'80% delle proteine capsidiche - L2 proteina capsidica minore peso molecolare di 70 kd rappresenta il restante 20% delle proteine capsidiche.

L'infezione da HPV è legata a tutti i gradi di neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) e al cancro invasivo della cervice. L'infezione con il HPV di tipo 16, 18, è responsabile di circa il 70% dei carcinomi invasivi, il restante 30% è dovuto ai sottotipi 45, 31, 33, 58, 52. I condilomi acuminati sono legati invece ad infezioni da parte dei ceppi virali 6-11(6).

Biologia molecolare

Il genoma dell'HPV 16 e 18 è costituito da sei geni (E1,E2,E6-7) responsabili della replicazione del virus, e da due regioni L1-L2 codificanti le proteine del capside virale. Quando il DNA virale si integra in quello della cellula ospite, si verifica la perdita di inibizione mediata dalla proteina E2 nei confronti delle proteine E6 ed E7 che inattivando Rb e p53 determinano la formazione del fenotipo trasformato. Dalla discrepanza numerica tra l'incidenza dell'infezione da HPV e l'incidenza del carcinoma della cervice uterina appare evidente che esistono una serie di cofattori

necessari per trasformare infezione da transitoria a persistente e favorire quindi la progressione neoplastica. Numerosi studi epidemiologici hanno confermato infatti il ruolo di altri fattori quali il fumo di sigaretta, l'immunosoppressione e l'uso dei contraccettivi orali come elementi determinanti nella progressione neoplastica (7).

Screening

Il principale test di screening per il carcinoma della cervice è rappresentato dal Pap-test (striscio colpocitologico). Lo striscio deve essere eseguito in donne che non abbiano effettuato lavande vaginali o che non abbiano utilizzato lubrificanti da almeno 24 ore, che non abbiano sanguinamenti in atto o processi infiammatori intensi e che non abbiano svolto pratiche sessuali nelle 24 ore precedenti. L'affidabilità del Pap-test è sensibilmente influenzata dal grado di esperienza del citologo esaminatore e dal modo con cui viene prelevato e allestito il preparato nei diversi vetrini. La modalità di refertazione del Pap-test può essere effettuata attraverso diversi sistemi di classificazione. Il sistema attualmente più utilizzato è rappresentato dal Bethesda System (revisionato nel 2001) (8) secondo il quale il Pap-test deve fornire:

- Informazioni sull'adeguatezza del preparato
- Informazioni sulla normalità/anormalità del materiale raccolto
- Informazioni sulla presenza di infezioni o alterazioni di natura non neoplastica
- Informazioni sulla anormalità delle cellule epiteliali squamose (ASC):

- 1) Di significato indeterminato (ASC-US);
 - 2) Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), includente HPV/displasia lieve/CIN1.
 - 3) Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL), includente displasia moderata e grave/CIN2 CIN33/CIS.
 - 4) Hsil in cui l'invasione non può essere esclusa.
 - 5) Carcinoma squamocellulare.
- Informazioni sulla anormalità delle cellule epiteliali ghiandolari:
cellule ghiandolari atipiche (AGC) endometriali, endocervicali o NOS;
cellule ghiandolari atipiche (AGC) suggestive di neoplasie endometriali, endocervicali o NOS;
adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS).

HPV-DNA test

Le infezioni da Human Papilloma Virus (HPV) colpiscono le cellule basali dell'epitelio cervicale e quindi tutte le malattie HPV – correlate hanno origine epiteliale e si estendono per contatto, senza fasi di viremia sistemica. I ceppi di HPV associati allo sviluppo del tumore appartengono alla specie 9 (HPV 16,31,33,35,52,58,67) e alla specie 7 (HPV 18,45,39,70,59,68,c85) ma, da soli, HPV 16 e 18 causano circa il 50% di tutte le infezioni. L'infezione da HPV è un evento che si può verificare durante l'intera vita di una donna, in qualche caso fin dall'infanzia. Il picco di prevalenza è compreso tra i 16 e i 25 anni, poi l'incidenza cala progressivamente al 10% verso il periodo peri-menopausale dove, in molti casi, si assiste ad una seconda recrudescenza dell'infezione. Si può quindi affermare che non esista un'età nella quale un'infezione da HPV possa essere

esclusa, pertanto una efficace protezione contro l'HPV deve iniziare precocemente e proseguire fino all'attesa settima-ottava decade di vita. Il 90% delle infezioni sostenute da ceppi oncogenetici si verifica senza sequele di malattia e la prevalenza di queste infezioni nelle donne con citologia cervicale normale è pari al 5-7%.

Vaccinazione profilattica contro le infezioni da HPV

Attualmente l'industria farmaceutica ha reso disponibili due tipi di vaccini: il vaccino bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) a protezione dai ceppi HPV16 e 18, e il vaccino quadrivalente (Gardasil®, Merck&Co) a protezione dai ceppi HPV16-18 e HPV 6-11, questi ultimi associati allo sviluppo della condilomatosi. Per entrambe le vaccinazioni sono richieste tre somministrazioni consecutive. Allo stato attuale non ci sono sufficienti evidenze per valutare la durata del tempo di protezione offerta, ed il solo dato certo è che la protezione è tipo-specifico. Studi di osservazione prolungata su piccole coorti di soggetti sottoposti a vaccinazione sembrano indicare per il Gardasil il 96% di efficacia a cinque anni, e per il Cervarix il 100% di efficacia a 9.4 anni (con qualche protezione crociata con altre specie di HPV). Un altro aspetto che attende una definizione nel corso dei prossimi anni riguarda l'evidenza che un gran numero di donne invitate alla vaccinazione non completano le tre somministrazioni previste. Lo studio con Cervarix su 384 donne che hanno effettuato solo una dose di vaccino sembra indicare che a quattro anni l'efficacia sia del 100%, tuttavia un programma di vaccinazione "monodose" non può essere sostenuto senza le appropriate autorizzazioni delle autorità

regolatorie (9). In Italia, la vaccinazione HPV viene offerta gratuitamente e attivamente alle bambine nel dodicesimo anno di vita in tutte le Regioni italiane sin dalla fine del 2007. Al fine di monitorare l'andamento della campagna il Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), in collaborazione con il Coordinamento Interregionale della Sanità Pubblica, raccoglie semestralmente i dati di copertura vaccinale (CV) per regione, coorte di nascita e numero di dosi somministrate. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età. La maggior parte delle Regioni prevedono, inoltre, il pagamento agevolato per le fasce di età non oggetto di chiamata (9).

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale nei casi iniziali si pone sulla base di un referto dubbio o positivo al Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello. La colposcopia fa seguito ad una citologia anormale: come esame di II livello consente di eseguire una biopsia mirata ed un esame istologico accurato nella maggior parte dei casi. Nei casi più avanzati il sospetto di neoplasia si può porre anche sulla sola base clinica, tuttavia la diagnosi necessita comunque di conferma istologica (vedi stadiazione).

Le più frequenti forme istologiche sono quelle di natura epiteliale che comprendono i seguenti istotipi: Squamoso (85%): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato) Adenocarcinoma (10-12%): endometrioido, a cellule chiare, sieroso, tipo intestinale Adenosquamoso (3-5%)

Adenocistico (3-5%) Indifferenziato (10).

Alla conferma istologica di neoplasia cervicale, si avvia un complesso processo di indagini cliniche e strumentali che deve assicurare, all'interno del processo diagnostico, una corretta valutazione dell'estensione della malattia. Alcune delle procedure indicate costituiscono presupposto o parte integrante del sistema di stadiazione FIGO (vedi dopo), maggiormente utilizzato in oncologia ginecologica (11-13) come la RMN addomino-pelvica con mdc. Questo esame assicura elevati livelli di sensibilità (93%) e accuratezza diagnostica (86%) e consente di valutare il volume tumorale, la preservazione dell'anello stromale cervicale, l'estensione vaginale, l'invasione di strutture e organi adiacenti, la presenza di adenopatie pelviche e retro peritoneali, l'idronefrosi. Insieme alla ecoflussimetria rappresenta inoltre un esame fondamentale per la valutazione del volume tumorale, della distanza del tumore dall'orifizio uterino interno e la lunghezza del canale cervicale, indispensabili per la eventuale chirurgia conservativa nelle donne giovani. - Visita ginecologica in narcosi (valutazione del coinvolgimento parametriale) con biopsia di mappature cervicali e vaginali. In caso di sospetta infiltrazione è necessario eseguire cistoscopia e/o rettoscopia con biopsie delle mucose. - TAC total body o TAC torace con mdc, nelle lesioni localmente avanzate, per lo studio di malattia a distanza e per un corretto riferimento basale nei casi di terapia neoadiuvante. Recentemente è stato proposto l'impiego della 18 FDG PET-TC, in sostituzione della TC total body con mdc. Rispetto alla TAC, questo esame migliora la definizione delle lesioni dubbie, del coinvolgimento linfonodale e della risposta al trattamento

neoadiuvante. Tuttavia la non completa accessibilità sul territorio e la mancanza di esperienze cliniche consolidate, fanno della PET-TC un esame diagnostico ancora non routinario (14).

Stadiazione

Per la stadiazione del tumore della cervice uterina sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer), entrambe aggiornate nel 2010 e tuttora confermate (15-17).

Stadiazione FIGO

La stadiazione FIGO è quella più largamente utilizzata in ambito ginecologico – oncologico. I seguenti fattori non sono inclusi nella stadiazione: - Fattori prognostici quali tipo istologico, grading, virus, oncogeni, modalità di infiltrazione - Stato linfonodale - Diffusione negli spazi linfovascolari

Stadio I: il carcinoma è strettamente confinato alla cervice. IA: ca. invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm ed estensione in larghezza > 7 mm. IA1: invasione stromale <3 mm in profondità ed estensione <7 mm. IA2: invasione stromale >3mm ma <5mm di profondità con estensione <7mm. IB: lesione macroscopica evidente limitata alla cervice o ca. preclinico maggiore dello stadio IA. Invasione stromale <5mm in profondità ed estensione orizzontale <7mm. IB1: lesione macroscopica <4cm diametro massimo. IB2: lesione

macroscopica >4cm diametro massimo.

Stadio II: carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina. IIA: senza invasione dei parametri. IIA1: lesione macroscopica <4cm di dimensione maggiore. IIA2: lesione macroscopica >4cm di dimensione maggiore. IIB: con invasione dei parametri.

Stadio III: il tumore si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante. (Vengono inclusi tutti i casi di idronefrosi o rene escluso indipendentemente dalla causa). IIIA: il tumore coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica. IIIB: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante.

Stadio IV: il tumore si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (con conferma istologica su biopsia. L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV). IVA: infiltrazione degli organi adiacenti. IVB: metastasi a distanza.

Stadiazione AJCC

La stadiazione AJCC è qui riportata per completezza in quanto poco utilizzata. Il sistema AJCC classifica il tumore della cervice uterine sulla base di tre fattori: - L'estensione del tumore (T); - Coinvolgimento linfonodale (N); - Presenza di metastasi a distanza (M); Comprende il tumore in situ (Tis), non classificato nel sistema Figo.

Tis (N0): carcinoma in situ pre-invasivo T1: tumore limitato

all'utero T1A: diagnosi solo microscopica T1A1: minima invasione stromale T1A2: profondità <5mm con diffusione orizzontale <7mm T1B: lesione superiore a T1A2

T2: tumore esteso oltre l'utero, non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina T2A: assenza di evidente coinvolgimento parametriale T2B: evidente coinvolgimento parametriale

T3: tumore esteso alla parete pelvica e/o al terzo inferiore della vagina T3A: invasione del terzo inferiore della vagina senza estensione alla parete pelvica T3B: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso

T4: invasione della mucosa della vescica o del retto e/o estensione fuori dalla piccola pelvi

Nx: metastasi linfonodali non valutabili N0: assenza di metastasi linfonodali N1: metastasi linfonodali regionali

Mx: metastasi a distanza non valutabili M0: assenza di metastasi M1: presenza di metastasi a distanza.

Trattamento

Il trattamento del carcinoma del collo dell'utero può essere di tipo chirurgico, chemioterapico o radioterapico a seconda dello stadio della malattia e dei fattori di rischio. Il trattamento chirurgico può andare da trattamenti conservativi come la conizzazione e trachelectomia, all'isterectomia fino ad interventi francamente demolitivi come la eviscerazione pelvica. La radioterapia esclusiva per gli stadi precoci di malattia può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia radicale.

Negli stadi avanzati, invece, il trattamento chemioterapico svolge

un ruolo importante e complementare alla chirurgia e alla radioterapia, mentre nella malattia metastatica la chemioterapia a base di platino continua ad avere solo un intento palliativo.

Terapia della recidiva

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi. L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclaveari, polmone) (18). Si stima che l'età media d'insorgenza di recidiva sia 40 anni con incidenza variabile in relazione a fattori di rischio quali: 1. stadio (dal 10% per lo stadio IB al 42 e 74% rispettivamente per lo stadio III e IVA); 2. interessamento linfonodale, 3. infiltrazione dei margini e 4. profondità d' infiltrazione dello stroma(19-21) . L'incidenza maggiore di recidiva si registra a 18-24 mesi dalla diagnosi(22), come riportato da uno studio retrospettivo Nord Americano su 564 pazienti affette carcinoma cervicale. L'approccio terapeutico da utilizzare alla ripresa di malattia deve, pertanto, tenere in considerazione alcuni fattori: 1. sede di recidiva (locale, regionale e/o a distanza), 2. Disease Free Interval (DFI), 3. il tipo di trattamento effettuato in I linea, 4. la sintomatologia associata.

Terapia della recidiva loco regionale/centrale

Circa il 30-45% delle recidive di malattia da carcinoma della cervice uterina dopo chirurgia radicale si verificano in sede pelvica,

generalmente a livello della cupola vaginale tra la vescica ed il retto. Questo sottogruppo di pazienti con recidiva pelvica centrale, che non presentano interessamento linfonodale o delle strutture pelviche circostanti, hanno buone probabilità di successo terapeutico, tanto da essere caratterizzate da una migliore prognosi rispetto a quelle che presentano recidiva a distanza o in prossimità della parete pelvica (23-26) probabilmente a causa di una maggiore sensibilità a trattamenti combinati chemio-radioterapici (45.4% vs 18.2%).

In caso di ripresa pelvica centrale dopo terapia primaria vi è indicazione a ritrattamento radicale, che si associa a tassi di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del 40%(27). Tra le opzioni terapeutiche disponibili 1. radioterapia e/o chemioterapia, o 2. chirurgia. La scelta è condizionata dal tipo di terapia effettuata in prima istanza. Per le pazienti non sottoposte a radioterapia o che presentano recidiva al di fuori del precedente campo di irradiazione è indicata la radioterapia in associazione a chemioterapia a base di platino con (o senza) brachiterapia; la resezione chirurgica potrebbe essere presa in considerazione se fattibile. Tipicamente, il trattamento chemioterapico associato alla radioterapia prevede l'utilizzo del cisplatino come agente singolo o dell'associazione di cisplatino e 5-fluorouracile (28-29). Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia potrebbero essere valutate per eviscerazione pelvica. La mortalità chirurgica è generalmente del 5% o meno, con tassi di sopravvivenza approssimativamente del 50% in pazienti accuratamente selezionate (30). Per l'entità del trattamento chirurgico si rende necessario un approccio riabilitativo multidisciplinare per la gestione

delle sequele psicosociali e psicosessuali derivanti da tale chirurgia oltre a procedure ricostruttive. Nonostante l'eviscerazione rappresenti la modalità di approccio chirurgico più frequentemente utilizzata, potrebbe essere presa in considerazione l'isterectomia radicale o la brachiterapia in casi accuratamente selezionati nelle pazienti precedentemente irradiate con recidiva pelvica centrale isolata (< 2 cm).

Malattia metastatica

Nelle pazienti con malattia metastatica può essere utilizzato lo schema a base di platino più paclitaxel come prima opzione terapeutica (31) talvolta anche in associazione a bevacizumab (anticorpo monoclonale anti VEGF). Numerosi studi dimostrano che il bevacizumab aumenta sia la sopravvivenza libera da progressione sia la sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma della cervice avanzato o recidivante (32).

Follow-up

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma della cervice uterina. In particolare, il beneficio in sopravvivenza delle donne con carcinoma della cervice uterina sottoposte a follow-up periodico è stata valutata soltanto nell'ambito di analisi retrospettive. Gli studi sono contrastanti e sebbene alcuni riportino un miglioramento della sopravvivenza globale per la recidiva diagnosticata in una fase asintomatica (33-38), altri lavori non hanno evidenziato tale vantaggio(39-41). Globalmente i tassi di sopravvivenza nelle pazienti asintomatiche o sintomatiche sono risultati di 8-53 mesi e 8-38 mesi

rispettivamente (42). L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti (43). Tra gli accertamenti presi in considerazione nell'esecuzione del follow-up del carcinoma della cervice uterina, l'esame clinico è quello dal ruolo attualmente meglio definito (42). Infatti questo si è dimostrato in grado di rilevare un'alta percentuale (29-75%) di recidive(42) e dovrebbe includere una valutazione completa di tutte le aree suscettibili al papilloma virus (HPV), l'esame ginecologico (ove possibile), la palpazione bimanuale ed l'ispezione retto-vaginale. Associata all'esame clinico, la valutazione citologica è diffusamente raccomandata (41,43,44,45), sebbene non vi sia una evidenza di sufficiente accuratezza diagnostica (0-17%). Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche diverse metodiche radiologiche, quali Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) addome-pelvi, Tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi ed Ecografia pelvica, il cui ruolo è stato recentemente rivisto in un consensus SGO (Society of Gynecologic Oncology) (44). Non esistono dati provenienti da studi randomizzati, ma le evidenze sembrerebbero indicare una bassa accuratezza diagnostica e scarsa utilità del loro uso routinario nel follow-up (33,39). La consuetudine nella loro applicazione appare tuttavia ammessa (45) per le pazienti che esordiscono con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esecuzione dell'esame clinico appare fortemente limitata dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). Esse trovano invece chiara indicazione in presenza di sintomi suggestivi di ricaduta di malattia o di segni all'obiettività clinica. Relativamente alla diagnosi di malattia extraddominale, la

radiografia del torace è l'unico esame ampiamente valutato, che presenta tuttavia tassi di rilevazione tra il 20 e il 47%(33,34,42). Attualmente l'impiego di tale metodica è supportato da scarsa evidenza. Recentemente è stato indagato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni±tomografia computerizzata (PET±TC) che ha dimostrato un'elevata sensibilità (86%) e specificità (87%) nella diagnosi di malattia in pazienti con sospetto clinico di ripresa. Per l'alto costo tale metodica attualmente non può essere indicata nel follow-up di pazienti asintomatiche, senza che questa sia prima valutata in tale setting in studi prospettici. Le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che oltre il 75% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma della cervice avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale, con conseguente incremento della sorveglianza in tale periodo (33,41,42,45,46). A tale riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Consensi di esperti indicano che nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, è sufficiente l'esecuzione di un controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi 3 anni (46). In relazione alle esperienze descritte in letteratura, benché di basso livello di evidenza, negli alti rischi si raccomanda un controllo clinico (esame clinico e ginecologico) ogni 3-6 mesi (range troppo ampio, vogliamo mettere 4?) nei primi 2 anni, un controllo semestrale per i successivi 3 anni. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia (10). Indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, sono indicate a giudizio clinico e in caso di sospetto di ripresa di malattia. Per le pazienti non suscettibili di

trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi. Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, specie tenuto conto che quasi sempre queste pazienti hanno ricevuto una precedente radioterapia che può produrre una tossicità tardiva.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'astensione dai fattori di rischio attualmente noti e l'adozione di stili di vita corretti, all'informazione sugli attuali programmi vaccinali, nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon). Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma della cervice uterina deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta e di un esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi, cui poter associare esame citologico e ricerca di HPV-DNA. Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio/ sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

CASO CLINICO

Durante la frequenza del tirocinio del corso di formazione per la Medicina Generale presso l'ambulatorio di medicina generale del mio tutor dott. Francesco Savino, si è presentato alla nostra osservazione un caso clinico molto interessante.

Anamnesi pregressa

Si tratta di una donna di anni 53, di nome A. G., casalinga, due figli in abs e una IVG, in menopausa da 4 anni.

In anamnesi riferisce dal 2009 comparsa di neoformazione pigmentata del dorso che nel 2011 raggiunge le dimensioni di circa 4 cm di diametro. Nel gennaio 2011 si sottopone ad intervento chirurgico di escissione di tale lesione cutanea presso la clinica dermatologica del Policlinico di Bari la cui diagnosi istologica depone per "Melanoma in situ. Margini liberi".

Nel marzo 2013 riferisce comparsa di ulteriore neoformazione nerastra di 0.3 cm di diametro sul dorso. Quindi effettua ricovero in regime di DH presso la stessa clinica dermatologica per escissione di tale lesione la cui diagnosi istologica mette in evidenza un nevo giunzionale displastico.

Nel 2014 si rivolge dal medico curante riferendo la comparsa di piccole perdite ematiche post-coitali per le quali le viene consigliata una consulenza ginecologica ed esecuzione di PAP test nel sospetto di carcinoma della cervice uterina.

Visita ginecologica: utero di forma e consistenza normale, dimensioni aumentate rispetto alla norma, nulla a carico degli

annessi, portio irregolare; alla osservazione con speculum si evidenzia formazione eterologa occupante il canale cervicale e parte della portio.

Pap test: carcinoma squamo cellulare con atipie delle cellule squamose e ghiandolari.

Colposcopia: "portio mal visibile per la presenza di neoformazione vegetante protrudente dal canale cervicale, friabile e sanguinante".

Alla luce di tale reperto, nell'aprile 2014 viene ricoverata presso la Clinica Ginecologica del Policlinico di Bari dove viene sottoposta ad indagini di secondo livello.

Intervento chirurgico ed esame istologico

La paziente viene sottoposta ad ISTERECTOMIA TOTALE TIPO A sec. QUERLEU-MORROW, ANNESSIECTOMIA BILATERALE, LINFOADENECTOMIA PELVICA SISTEMATICA BILATERALE, WASHING PERITONEALE.

La diagnosi istologica risulta positiva per "tumore misto mulleriano maligno eterologo uterino con componente epiteliale di tipo endometrioidale e mucinoso e con componente mesenchimale di tipo fibrosarcomatoso, rabdomioblasto e liposarcomatoso".

La neoplasia interessa il collo dell'utero e infiltra il miometrio nella metà interna. Aspetti di permeazione vascolare. Leiomiomi intramurali del corpo dell'utero. Endometrio ad impronta follicolinica. Ovaie e tube scleroatrofiche. Linfonodi iliaci esterni ed otturatori esenti da neoplasia con ampio ilo adiposo".

A maggio dello stesso anno intraprende terapia citostatica a base di taxolo e carboplatino per 6 cicli a dosaggio pieno, che effettua a

cadenza trisettimanale.

A settembre 2014 esegue regolare follow-up con TAC torace-addome-pelvi che risulta negativa.

Nuova sintomatologia

Da marzo 2016 saltuariamente, la sig.ra A.G. riferisce di avere lievi dolenzie a livello dell'ipogastrio che il suo specialista ginecologo di riferimento in prima istanza attribuisce ad aderenze post chirurgiche e che tratta come tali. Per la persistenza di tale sintomatologia che diventa progressivamente più intensa e che interessa la regione lombare destra con irradiazione obliqua anteriormente sino all'ipogastrio, la paziente si rivolge ripetutamente al locale pronto soccorso, portando in seguito in visione tali referti dal proprio Medico di Medicina Generale .

Questi accessi spesso notturni vengono classificati come coliche renali a causa del Giordano positivo all'esame obiettivo e alla presenza di tracce di emoglobina nelle urine.

Ecografia in MG

Avendo frequentato il corso della Società Italiana di Ecografia per Medici di Medicina Generale ed avendo ottenuto il diploma di ecografista generalista, il mio Tutor di Medicina Generale spesso si avvale della metodica ecografica come preziosissimo quinto tempo dell' esame clinico, quasi sempre traendone notevoli vantaggi a carico dell'orientamento diagnostico.

Così, quando la sig.ra A.G. in maggio 2016 si rivolge nuovamente

alla nostra osservazione per la persistenza di questa addominoalgia, decidiamo di non fermarci ai referti di pronto soccorso con contestuale sospetto diagnostico di colica renale e di sottoporre la paziente ad ecografia renale e vescicale.

All'esame ecografico il rene dx appariva appena aumentato di volume ma soprattutto si notava la presenza di una modica idronefrosi. Tale quadro poteva essere compatibile con la diagnosi di colica renale, ma caparbiamente abbiamo cominciato a seguire il decorso dell'uretere intenzionati a visualizzare il sospetto calcolo con il suo classico aspetto di iperecogenicità e segno della coda di cometa. Seguendo il decorso dell'uretere sino alla vescica, non si sono messi in evidenza echi ascrivibili a calcoli e neanche coni d'ombra, quindi si è proceduto ad esplorare con più attenzione la giunzione uretero-vescicale dove si interrompeva la idronefrosi evidenziando un'area isoecogena occupante spazio priva di echi doppler. Nel timore che potesse trattarsi di una ostruzione ab estrinseco di natura jatrogena o nella peggiore delle ipotesi di una recidiva, abbiamo indirizzato la paziente dal chirurgo operatore, consegnandole la documentazione iconografica raccolta.

Nuovo ricovero ed intervento

La paziente veniva subito ricoverata in ambiente ginecologico e sottoposta pertanto ad esecuzione di URO-RMN con conferma di quanto valutato ecograficamente: "processo espansivo del diametro di circa 4 cm della parete posterolaterale dx della vescica. Dilatato l'uretere omolaterale. Dilatazione delle cavità calico-pieliche".

Dopo pochi giorni (giugno 2016) veniva sottoposta ad intervento

chirurgico di "RILAPAROTOMIA LONGITUDINALE MEDIANA PUBO-SOVRAOMBELICALE. ASPORTAZIONE RADICALE DI LESIONE PARAVAGINALE DESTRA E DI UN FRAMMENTO DELL'URETERE. REIMPIANTO DI URETERE DESTRO IN VESCICA".

Diagnosi istologica: "localizzazione secondaria periureterale di tumore Mulleriano maligno del diametro di 4 cm".

Nel luglio u.s. è stata inviata ai colleghi della Radioterapia dell'Istituto Oncologico di Bari per eseguire trattamento radiante che la paziente sta tuttora effettuando e che completerà in dicembre c.a. Attualmente la Sig.ra A.G. è in buone condizioni di salute e periodicamente si presenta in ambulatorio di medicina generale portando in visione il risultato dei referti relativi alle indagini di follow-up e che risultano tutt'ora costantemente negativi (ultimo controllo a settembre u.s.).

CONCLUSIONI

Il caso clinico appena esposto e che si è presentato durante la frequenza pratica dell'ambulatorio di medicina generale mi ha permesso di prendere coscienza che l'ecografia è un'importante indagine diagnostica di cui si deve avvalere un buon medico di medicina generale nel suo ambulatorio perché può rendere possibile la diagnosi per un gran numero di patologie o per lo meno può risultare il primo step diagnostico per ulteriori approfondimenti nel campo dell'imaging nella conferma di sospetti patologici.

Nel caso clinico descritto, l'ecografia generalista è risultata fondamentale nel porre diagnosi differenziale tra colica renale e recidiva neoplastica. Vari colleghi del Pronto soccorso, sulla scorta della evi-

denza clinica, avevano correttamente sospettato banali coliche renali, ma solo l'utilizzo dell'ecografia come quinto tempo della visita ambulatoriale generalista, ha permesso non solo di porre diagnosi differenziale tra colica renale e recidiva neoplastica, ma anche di confermare il fondato sospetto che si trattasse davvero di recidiva. Si evince pertanto l'utilità di un ecografo in ogni ambulatorio di medicina generale e soprattutto l'importanza che il Mmg abbia adeguata formazione nell'esecuzione dell'ecografia che permette in molti casi di anticipare diagnosi su numerose patologie ed abbreviare così i tempi per l'inizio dei trattamenti.

Da quanto esposto in precedenza possiamo dedurre che accanto ai comuni strumenti medici diagnostici come dermatoscopio, sfigmomanometro, otoscopio ecc.. risulta indispensabile l'ecografo per rendere più accurata e completa la visita in un ambulatorio di medicina generale. Al fine poi di rendere più brevi i tempi per una definizione diagnostica relativa ad un corteo sintomatologico complesso e che spesso impone diagnosi differenziale con altre patologie, si rende più che mai opportuno ed efficace l'utilizzo dell'ecografia generalista. Questa tecnica molto sensibile per numerose patologie, poco costosa e non invasiva permette al Mmg di completare la sua diagnosi o di dirimere sospetti diagnostici dopo attenta e paziente raccolta di dati anamnestici supportati talora da esami ematochimici e di orientarsi in maniera chiara e appropriata in una sempre più corretta gestione globale del paziente permettendogli di avere una visione olistica delle patologie dei propri assistiti.

Bibliografia

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
- 2) Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2011. Intermedia Editore.
- 3) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- 4) Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007; 370: 1609-1621.
- 5) Long HJ, 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1566-1574.
- 6) Psyrrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5: 24-31
- 7) Psyrrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5: 24-31.
- 8) Heitman ER and Harper D: Prophylactic HPV Vaccines and prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Curr Obstet Gynecol Rep (2012) 1:95-105
- 9) Giambi C: stato di avanzamento per la campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012. Rapporto semestrale. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.epicentro.iss.it>.
- 10) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. JAMA 2002;287(16):2114-9
- 11) Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos S, Cho KR, Copeland L, Eifel P, Huh WK, Jaggernauth W, Kapp DS, Kavanagh J, Lipscomb GH, Lurain JR 3rd, Morgan M, Morgan RJ Jr, Powell CB, Remmenga SW, Reynolds RK, Secord AA, Small W Jr, Teng N; National Comprehensive Cancer Network. Cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Jan;6(1):14-36.

- 12) Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32.
- 13) Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1577-87.
- 14) Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, Bonardel G, Haie-Meder C. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*. 2008 Dec;34(8):671-81.
- 15) Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105 (2): 103-4, 2009.
- 16) Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402.
- 17) National Cancer Institute - Physicians Data QueryPDQ. Cervical cancer.
- 18) Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796e806.
- 19) Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68(3):229e32.
- 20) Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126(7):785e98.
- 21) Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991;68(2):272e7.
- 22) Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:813e7.
- 23) Jobsen JJ, Leer JW, Cleton FJ, Hermans J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1989;33:368e71.

- 24) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381e7.
- 25) Deutsch M, Parsons JA. Radiotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Cancer* 1974;34:2051e5.
- 26) Ito H, Shigematsu N, Kawada T, Kubo A, Isobe K, Hara R, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997;67:154e61.
- 27) Friedlander M., Grogan M. U.S. Preventative Services task Force. Guideline for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2001;7(4):342-7.
- 28) Thomas G.M., Dembo A.J., Myhr T., et al. Long term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int Gynecological cancer* 1933; 3; 193-196.
- 29) Kim JS, Kim JS, Kim SY, et al. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1247-53.
- 30) Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, et al. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec;74(6):934-43.
- 31) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. 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 Oct 1;27(28):4649-55. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909. Epub 2009 Aug 31. PubMed PMID: 19720909.
- 32) Tewary KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with Bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-743.
- 33) Samlal RAK, Van Der Velden J, Eerden TV, Schilthuis MS, Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:78-84.

- 34) Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-93.
- 35) Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90: 186-90.
- 36) Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:104-9.
- 37) Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow-up surveillance. *BJOG* 1996;103: 1156-8.
- 38) Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-4.
- 39) Sartori E., B. Pasinetti, L. Carrara, A. Gambino, F. Odicino, S. Pecorelli Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: S241–S247
- 40) Morice P, Deyrolled C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15:218-23.
- 41) Duyn A, Elikeren MV, Kenter G, Zinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;81:759-63.
- 42) Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devrie-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol* 2010;17:65-9.
- 43) Soisson AP, Geszler G, Soper JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:1069.

- 44) Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-7
- 45) Greer BE, Abu-Rustin NR, Campos SM, et al. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. *J Natl Compr Cancer Network* 2010;8:1388-416.
- 46) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.

Indice

Epidemiologia	pag. 1
Eta'	pag. 2
Razza	pag. 3
Fattori di rischio ed eziologia	pag. 3
Fattori ambientali	pag. 3
Infezioni virali	pag. 4
Biologia molecolare	pag. 5
Screening	pag. 6
Hpv-Dna test	pag. 7
Vaccinazione profilattica contro le infezioni di HPV	pag. 8
Diagnosi	pag. 9
Stadiazione	pag. 10
Stadiazione FIGO	pag. 11
Stadiazione AJCC	pag. 12
Trattamento	pag. 13
Terapia della recidiva	pag. 14
Terapia della recidiva loco regionale/centrale	pag. 15
Malattia mediastatica	pag. 16
Follow-up	pag. 17
Caso clinico	pag. 20
Anamnesi pregressa	pag. 21
Intervento chirurgico ed esame istologico	pag. 21
Nuova sintomatologia	pag. 22
Ecografia in MG	pag. 22
Nuovo recidivo ed intervento	pag. 23
Conclusioni	pag. 24
Bibliografia	pag. 26