



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 39
Ιανουάριος 2021

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Είναι σημαντική η εκτίμηση των λεμφαδένων στη σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας;
- Ποιες είναι οι απαραίτητες ιστοπαθολογικές πληροφορίες, για την αξιολόγηση του χειρουργικού παρασκευάσματος της μήτρας με καρκίνο του τραχήλου;
- Ποια είναι η επέμβαση εκλογής στο στάδιο T1a;
- Σε ασθενείς σταδίου T1b1, είναι απαραίτητη η διενέργεια παρααορτικής συστηματικής λεμφαδεκτομής;
- Ποια απεικονιστική μέθοδος θα επιλεγεί για τον έλεγχο οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων, τοπικά προχωρημένου καρκίνου τραχήλου;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις της τραχηλεκτομής στον καρκίνο τραχήλου;
- Πότε κρίνεται απαραίτητη η επανεγχείριση ασθενούς σταδίου T1b1 (αρχικά μη εμφανούς), που υποβλήθηκε αρχικά σε απλή υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις της εξεντέρωσης ασθενών με υποτροπή καρκίνου τραχήλου μήτρας;

I. Εισαγωγή	2
II. Γενικές οδηγίες	3
III. Σταδιοποίηση	3
IV. Διαχείριση σταδίου T1a.....	4
V. Διαχείριση σταδίων T1b1/T2a1	5
VI. Θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας	8
VII. Διάγνωση καρκίνου τραχήλου μήτρας (μη εμφανούς κλινικά) μετά από απλή υστερεκτομή	9
VIII. Διαχείριση καρκίνου τραχήλου μήτρας τοπικά προχωρημένου	10
IX. Παρουσία απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου	11
X. Υποτροπή νόσου	11
XI. Παρηγορική θεραπεία	13
XII. Παρακολούθηση	13
XIII. Καρκίνος τραχήλου στην εγκυμοσύνη	15
XIV. Αρχές της ακτινοθεραπείας	16
XV. Αρχές της παθολογοανατομικής εκτίμησης.....	18
XVI. Σύνοψη	21
XVII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.....	21

I. Εισαγωγή

Τα παρακάτω αποτελούν τις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ακτινοθεραπείας και Ογκολογίας (ESTRO) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας (ESP), οι οποίες ανέπτυξαν από κοινού τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ολοκληρωμένη οργάνωση, διαχείριση και παρακολούθηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη θεραπεία διατήρησης γονιμότητας, το στάδιο T1a, T1b1 / T2a1, τον κλινικά μη εμφανή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά από απλή υστερεκτομή, τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, την πρωταρχική απομακρυσμένη μεταστατική νόσο, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά την εγκυμοσύνη και τις υποτροπές.

Αρχές ακτινοθεραπείας και παθολογική εκτίμηση αξιολογήθηκαν επίσης.

Ο στόχος αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι να βελτιώσουν και να ομογενοποιήσουν τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο τραχήλου μήτρας. Οι οδηγίες προορίζονται για γυναικολόγους ογκολόγους, γενικούς γυναικολόγους, γενικούς χειρουργούς, παθολόγους, ακτινοθεραπευτές, παθολόγους ογκολόγους, γενικούς ιατρούς, ομάδες παρηγορητικής θεραπείας και συναφείς παρόχους υπηρεσιών υγείας.

Για να διασφαλιστεί ότι οι αναφορές που γίνονται σε αυτό το έγγραφο είναι τεκμηριωμένες, η τρέχουσα βιβλιογραφία αναθεωρήθηκε και εκτιμήθηκε. Πραγματοποιήθηκε αναλυτική βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που δημοσιεύτηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 1997 και Ιανουαρίου 2017.

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν πέντε διαφορετικά επίπεδα αξιολόγησης (σύστημα βαθμολόγησης SIGN-1):

- A-** Τουλάχιστον μία μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με βαθμό 1 ++ και άμεσα εφαρμοσμένες στον πληθυσμό-στόχο ή ένα σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που αποτελείται κυρίως από μελέτες βαθμολογούμενες ως 1+, οι οποίες εφαρμόζονται άμεσα στον πληθυσμό-στόχο και αποδεικνύουν τη συνολική συνέπεια των αποτελεσμάτων
- B-** Ένα σύνολο στοιχείων που περιλαμβάνει μελέτες με βαθμολογία 2 ++, άμεσα εφαρμοσμένες στον πληθυσμό - στόχο, και αποδεικνύει τη συνολική συνέπεια των αποτελεσμάτων ή επεξήγηση στοιχείων από μελέτες με βαθμολογία 1 ++ ή 1+
- C-** Μια σειρά στοιχείων που περιλαμβάνουν μελέτες με βαθμολογία 2+, άμεσα εφαρμοσμένες στον πληθυσμό - στόχο και αποδεικνύουν τη συνολική συνέπεια των αποτελεσμάτων ή επεξήγηση στοιχείων από μελέτες με βαθμολογία 2 ++
- D-** Επίπεδο απόδειξης 3 ή 4 ή επεξήγηση στοιχείων από μελέτες με βαθμολογία 2+
- √-Συνιστώμενη βέλτιστη τακτική βάσει της κλινικής εμπειρίας της ομάδας δημιουργίας των κατευθυντήριων οδηγιών
- 1 ++** αναλύσεις υψηλής ποιότητας, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) ή RCT με πολύ χαμηλό κίνδυνο υποκειμενικότητας.
- 1 +** καλά οργανωμένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ή RCT με χαμηλό κίνδυνο υποκειμενικότητας.
- 2 ++** συστηματικές ανασκοπήσεις υψηλής ποιότητας για την παρακολούθηση των περιστατικών ή μελέτες κοόρτης / μελέτες περιστατικού ή κοόρτης με πολύ χαμηλό κίνδυνο διασταυρούμενων αποτελεσμάτων ή υποκειμενικότητας και μεγάλη πιθανότητα η συσχέτιση να είναι αιτιακή.
- 3** μελέτες χωρίς ανάλυση, π.χ. παρουσιάσεις περιστατικών, σειρές υποθέσεων.
- 4** απόψεις ειδικών

II. Γενικές οδηγίες

- ✓ Ο σχεδιασμός της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται σε διεπιστημονική βάση (κατά προτίμηση σε ογκολογικό συμβούλιο) και βασισμένη στην πλήρη και ακριβή γνώση των προγνωστικών παραγόντων και της πρόβλεψης για το ογκολογικό αποτέλεσμα, τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής.
- ✓ Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται με προσοχή όσον αφορά το θεραπευτικό πλάνο και τις βασικές εναλλακτικές επιλογές καθώς και τους κινδύνους και τα πλεονεκτήματα όλων των επιλογών.

✓ Η θεραπεία θα πρέπει να παρέχεται από συγκεκριμένη ομάδα ειδικών που εξειδικεύονται στη διάγνωση και διαχείριση γυναικολογικών καρκίνων.

III. Σταδιοποίηση

- Είναι σημαντική η εκτίμηση των λεμφαδένων στη σταδιοποίηση του καρκίνου τραχήλου μήτρας; Είναι η σταδιοποίηση κατά TNM πιο ακριβής από τη σταδιοποίηση κατά FIGO;
- Σε τοπικά προχωρημένη νόσο καρκίνου τραχήλου μήτρας (T1b2), είναι προτιμότερη η διερεύνηση των λεμφαδένων της περιοχής (πυελικών/ παραορτικών) με απεικονιστικές μεθόδους ή με λαπαροσκοπική χειρουργική βιοψία αυτών;

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ FIGO ΚΑΙ TNM

T CATEGORY	FIGO STAGE	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
TX		Ο όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0		Καμία ένδειξη όγκου
T1	I	Καρκίνος εντοπισμένος στον τράχηλο (ανεξάρτητα επέκτασης στο σώμα της μήτρας)
T1a	IA	Διηθητικός καρκίνος που ανιχνεύεται μόνο μικροσκοπικά. Βάθος διήθησης του στρώματος έως 5mm και εύρος διήθησης έως 7mm. Τυχόν διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων δεν αλλάζει το στάδιο
T1a1	IA1	Βάθος διήθησης του στρώματος έως 3mm και εύρος διήθησης έως 7mm
T1a2	IA2	Βάθος διήθησης του στρώματος 3-5mm και εύρος διήθησης έως 7mm
T1b	IB	Κλινικά ορατός όγκος περιορισμένος στον τράχηλο ή μικροσκοπική βλάβη μεγαλύτερη από T1a2/IA2. Περιλαμβάνει όλες τις μακροσκοπικά ορατές βλάβες, ακόμα και αυτές με επιφανειακή διήθηση.
T1b1	IB1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T1b2	IB2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2	II	Καρκίνος τραχήλου που επεκτείνεται εκτός μήτρας αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ή στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου.
T2a	IIA	Όγκος που δεν διηθεί τα παραμήτρια.
T2a1	IIA1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2a2	IIA2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2b	IIB	Όγκος που διηθεί τα παραμήτρια.
T3	III	Ο όγκος επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα* και/ή διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό.
T3a	IIIA	Ο όγκος διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου χωρίς επέκταση στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα.
T3b	IIIB	Ο όγκος επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό.
T4	IV	Επέκταση της νόσου εκτός της γεννητικής οδού.
	IVA	Διήθηση του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού και/ή επέκταση εκτός της αληθούς πυέλου
	IVB	Ο όγκος διηθεί απομακρυσμένα όργανα

*ως πλάγιο πυελικό τοίχωμα ορίζονται οι μύες, οι περιτονίες, οι νευραγγειακές δομές καθώς και τα οστικά τμήματα της οστέινης πυέλου.

➤ Ποιά είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής (CT, MRI, PET scan), για τον έλεγχο μεταστάσεων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας;

Σταδιοποίηση κατά FIGO και TNM

- ✓ Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM. Η κλινική σταδιοποίηση (FIGO) θα πρέπει να καταγράφεται.
- C Η κατά TNM σταδιοποίηση θα πρέπει να προκύπτει από τον συνδυασμό πολλών στοιχείων (φυσική εξέταση, απεικονιστικός έλεγχος, παθολογοανατομία) μετά από συζήτηση στο ογκολογικό συμβούλιο.
- ✓ Θα πρέπει να καταγράφεται σαφώς η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του TNM (απεικονιστικός έλεγχος, φυσική εξέταση κλπ).
- ✓ Η μετάσταση σε λεμφαδένες θα πρέπει να ταξινομείται βάσει του TNM.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- B Συστήνεται να γίνεται η κατάλληλη τεκμηρίωση των κάτωθι βασικών για τη νόσο προγνωστικών παραγόντων:
 - Στάδιο κατά TNM και FIGO, το οποίο θα περιλαμβάνει το μέγιστο μέγεθος του όγκου, λεπτομερή αναφορά στην εξωτραχηλική επέκτασή του και τη συμμετοχή των λεμφαδένων (αριθμό, μέγεθος, εντόπιση).
 - Παθολογοανατομικός τύπος.
 - Βάθος στρωματικής διήθησης και το ελάχιστο πάχος του στρώματος που δεν διηθείται.
 - Παρουσία ή απουσία λεμφαγγειακής συμμετοχής (LVSI).
 - Παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

- ✓ Για τη διάγνωση του καρκίνου τραχήλου της μήτρας απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η κλινική εξέταση και η βιοψία με ή χωρίς κολποσκόπηση.
- B Η μαγνητική τομογραφία πυέλου είναι η βασική απεικονιστική εξέταση για την εκτίμηση της επέκτασης της νόσου και για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπείας. Το διακολπικό/διορθικό υπερηχογράφημα, αν πραγματοποιείται από έμπειρο υπερηχογραφοειδή, αποτελεί εναλλακτική επιλογή.

- ✓ Αν υπάρχει βάσει της μαγνητικής τομογραφίας ή του διορθικού υπερηχογραφήματος υποψία βλάβης σε ουροδόχο κύστη ή ορθό, τότε απαιτείται κυστεοσκόπηση και ορθοσκόπηση.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

- B Σε πρώιμα στάδια (T1a,T1b1,T2a1), η σταδιοποίηση των πυελικών λεμφαδένων αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την εκτίμηση της πρόγνωσης και τον καθορισμό της θεραπείας [εξαιρουμένων T1a1,LVSI(-)]
- B Σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας [T1b2 και άνω (εξαιρουμένου του T2a1)] ή σε πρώιμο στάδιο νόσου με ύποπτους λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο, απαιτείται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος/άνω κάτω κοιλίας ή PET-CT για την εκτίμηση λεμφαδένων και μεταστάσεων.
- B Το PET-CT είναι προτιμότερη μέθοδος για το θεραπευτικό πλάνο πριν από τη διενέργεια θεραπευτικής χημειο-ακτινοθεραπείας.
- C Σε τοπικά προχωρημένη νόσο με αρνητικούς στις απεικονιστικές εξετάσεις παραορτικούς λεμφαδένες, προτείνεται η διενέργεια παραορτικής λεμφαδεκτομής μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.
- ✓ Σε περίπτωση αμφίβολης εκτός μήτρας νόσου, απαιτείται η διενέργεια βιοψίας για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει μεταστατική νόσο και να αποφευχθεί μη αρμόζουσα θεραπεία. Προτιμάται η διενέργεια TRU-CUT βιοψίας από τη βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA), καθώς επιτρέπει την ιστολογική εκτίμηση του ιστού.

IV. Διαχείριση σταδίου T1a

- Πώς ορίζεται το στάδιο T1a;
- Μπορεί να αποτελέσει η κωνοειδής εκτομή τη θεραπεία εκλογής ασθενών με καρκίνο τραχήλου σταδίου T1a1, ανεξαρτήτως ηλικίας;

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ T1a

- ✓ Η διάγνωση του καρκίνου τραχήλου μήτρας σταδίου T1a θα πρέπει να βασίζεται σε εξέταση παρασκευάσματος κωνοειδούς εκτομής ή βιοψίας από έμπειρο παθολογοανατόμο. Η διαχείριση πρέπει να βασίζεται στο αποτέλεσμα της παθολογοανατομικής εξέτασης, με ακριβή μέτρηση του εύρους και βάθους διήθησης, στην κατάσταση των χειρουργικών ορίων και

στη σαφή εκτίμηση της κατάστασης των αγγείων και λεμφαγγείων.

- ✓ Σε γυναίκες που επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας προτιμάται η κωνοειδής εκτομή με loop ή laser έναντι της εκτομής με cold-knife. Ο στόχος είναι να δοθεί στον παθολογοανατόμο ένα ακέραιο παρασκευάσμα με τη λιγότερη δυνατή θερμική βλάβη.
- C Τα χειρουργικά όρια της κωνοειδούς εκτομής θα πρέπει να είναι ελεύθερα τόσο διηθητικής όσο και προδιηθητικής νόσου (εξαιρείται η προδιηθητική νόσος στον εξωτράχηλο).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ T1a1

- ✓ Η διαχείριση ασθενών με στάδιο νόσου T1a1 θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, την επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας και την παρουσία ή απουσία LVSI.
- ✓ Όταν υπάρχουν θετικά χειρουργικά όρια (εξαιρείται η προδιηθητική νόσος στον εξωτράχηλο) προτείνεται επαναληπτική κωνοειδής εκτομή με στόχο να αποκλειστεί πιο εκτεταμένη διηθητική νόσος.
- B Η λεμφαδενική σταδιοποίηση δεν ενδείκνυται σε ασθενείς σταδίου T1a1 με αρνητικό LVSI αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς με θετικό LVSI. Μια αποδεκτή μέθοδος λεμφαδενικής σταδιοποίησης είναι η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, χωρίς πυελική λεμφαδενεκτομή.
- C Η κωνοειδής εκτομή μπορεί να θεωρηθεί ως οριστική θεραπεία αφού η υστερεκτομή δεν φαίνεται να βελτιώνει το τελικό αποτέλεσμα.
- C Η ριζική χειρουργική προσέγγιση όπως οι ριζικές υστερεκτομές όλων των τύπων θεωρείται υπερθεραπεία σε ασθενείς αυτού του σταδίου νόσου
- ✓ Μετά τη συντηρητική αντιμετώπιση του σταδίου T1a1 δεν συστήνεται ολική υστερεκτομή ρουτίνας.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ T1a2

- C Σε ασθενείς με στάδιο νόσου T1a2 η κωνοειδής εκτομή ή η απλή υστερεκτομή είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία.
- B Η εξαίρεση του παραμητρίου δεν ενδείκνυται.
- B Σε ασθενείς με LVSI- μπορεί να πραγματοποιηθεί λεμφαδενική σταδιοποίηση, η οποία είναι απαραίτητη σε ασθενείς με LVSI+.

V. Διαχείριση σταδίων T1b1/T2a1

- Αποτελεί η διενέργεια μόνο του φρουρού λεμφαδένα, την ενδεικνυόμενη χειρουργική προσέγγιση σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου T1b1;
- Σε ασθενείς σταδίου T1b1, επιβάλλεται η παρααορτική συστηματική λεμφαδενεκτομία μέχρι και το ύψος των νεφρικών αρτηριών;

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- C Η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να αποφεύγει τον συνδυασμό ριζικής χειρουργικής αντιμετώπισης και ακτινοθεραπείας εξαιτίας της μεγάλης νοσηρότητας του παραπάνω συνδυασμού θεραπείας.

ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΤΟΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Χειρουργική θεραπεία

- B Προτείνεται ριζική επέμβαση από γυναικολόγο ογκολόγο με την ελάχιστη δυνατή επεμβατική προσέγγιση.
- B Για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων συστήνεται η συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομή. Προτείνεται η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα πριν από την λεμφαδενεκτομή. Οι προτεινόμενες τεχνικές για αυτή τη μέθοδο είναι ο συνδυασμός blue dye με radiocolloid ή η χρήση green indocyanine.
- ✓ Η εκτίμηση της κατάστασης των λεμφαδένων θα πρέπει να είναι το πρώτο μέλημα στη χειρουργική προσέγγιση της ασθενούς. Συστήνεται εκτίμηση του φρουρού λεμφαδένα διεγχειρητικά. Όλοι οι φρουροί λεμφαδένες και όλοι οι ύποπτοι λεμφαδένες θα πρέπει να στέλνονται για ταχεία βιοψία. Αν δεν μπορεί να εντοπιστεί ο φρουρός λεμφαδένας τότε θα πρέπει να διενεργείται συστηματικός καθαρισμός των πυελικών λεμφαδένων.
- ✓ Αν η διεγχειρητική εκτίμηση των λεμφαδένων (φρουρός λεμφαδένας, αμφίβολη ταχεία βιοψία) είναι ανεπιτυχής, συστήνεται συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομή. Προς το παρόν, με εξαίρεση ερευνητικά πρωτόκολλα, δεν συστήνεται η πραγματοποίηση βιοψίας μόνο του φρουρού λεμφαδένα. Η συστηματική λεμφαδενεκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση λεμφαδένων από περιοχές όπου εμφανίζονται πιο συχνά, συμπεριλαμβανομένων αυτών του

θυρεοειδούς βόθρου, των έξω και κοινών λαγόνιων λεμφαδένων αμφοτερόπλευρα και του προιερού χώρου. Αν μακροσκοπικά δεν είναι ύποπτοι, οι απομακρυσμένοι έξω λαγόνιοι λεμφαδένες μπορούν να μην αφαιρεθούν.

- ✓ Ο τύπος της ριζικής υστερεκτομής θα πρέπει να βασιστεί σε παράγοντες κινδύνου οι οποίοι θα έχουν διευκρινιστεί προεγχειρητικά (βλέπε πίνακα 2). Οι βασικοί προγνωστικοί παράγοντες για το ογκολογικό αποτέλεσμα, όπως το μέγεθος του όγκου, η μέγιστη στρωματική διήθηση και το LVSI χρησιμοποιούνται στην κατηγοριοποίηση των ασθενών σε υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου. Θα πρέπει να υπάρχει αναλυτική περιγραφή στο πρακτικό χειρουργείου των χρόνων της ριζικής υστερεκτομής που πραγματοποιήθηκε. Ως πρότυπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ανανεωμένη το 2017 κατηγοριοποίηση της ριζικής υστερεκτομής κατά QUERLEU-MORROW (βλέπε πίνακα 3).
- ✓ Σε προεμνηνοπαυσιακές ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα συνήθους τύπου (σχετιζόμενου με τον HPV) θα πρέπει να προτείνεται διατήρηση της γονιμότητας. Η σαλπινγεκτομή θα πρέπει να συζητείται.
- C Αν διεγχειρητικά διαπιστώνεται συμμετοχή λεμφαδένων τότε η περαιτέρω πυελική λεμφαδενεκτομία και η ριζική υστερεκτομή θα πρέπει να εγκαταλείπονται και οι ασθενείς να οδηγούνται σε χημειο-ακτινοθεραπεία. Για λόγους σταδιοποίησης καλό θα είναι να εκτελείται παραορτική λεμφαδενεκτομή μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας (low paraortic).
- C Αν προεγχειρητικά συνυπάρχει συνδυασμός παραγόντων κινδύνου, τότε θα πρέπει να προτείνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία χωρίς τη διενέργεια ριζικών επεμβάσεων. Η πυελική λεμφαδενεκτομή θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο θα πρέπει να συζητείται η παραορτική λεμφαδενεκτομή μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

- C Η οριστική (ριζική) ακτινοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης και της βραχυθεραπείας, αποτελεί επαρκή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδικά σε περιπτώσεις με μη-ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες όσον αφορά το ογκολογικό αποτέλεσμα και την επιβίωση.

- ✓ Σε υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου, χρησιμοποιείται σε περιορισμένο αριθμό κέντρων προεγχειρητική βραχυθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργείο. Είναι μια αποδεκτή εναλλακτική επιλογή μόνο για ομάδες ιατρών έμπειρων σε αυτή την προσέγγιση.
- C Δεν συστήνεται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση.

ΘΕΤΙΚΟΙ ΠΥΕΛΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

- Είναι η επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία απαραίτητη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική υστερεκτομή (B1 κατά QUERLEU-MORROW), για νόσο σταδίου T1b1 και με βάθος διήθησης στρώματος τραχήλου >1/3;
- C Σε ασθενείς όπου είναι αδιαμφισβήτητη η ύπαρξη διηθημένων πυελικών λεμφαδένων στον απεικονιστικό έλεγχο, προτείνεται η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία. Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο, είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί χειρουργική διερεύνηση τους μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, για τη χορήγηση βέλτιστης οριστικής χημειο-ακτινοθεραπείας (ορισμός ακτινοθεραπευτικών πεδίων).

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- B Η επικουρική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως το μέγεθος του όγκου, το LVSI και το βάθος της διήθησης του στρώματος. Όταν σε αυτή την περίπτωση έχει πραγματοποιηθεί η ενδεικνυόμενη ριζική υστερεκτομή (από ομάδα έμπειρων γυναικολόγων ογκολόγων) η παρακολούθηση αποτελεί την εναλλακτική επιλογή.
- B Μετά το αρχικό χειρουργείο, ενδείκνυται η διενέργεια επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας με ή χωρίς βραχυθεραπεία στις παρακάτω ομάδες ασθενών:
 - ασθενείς με μεταστάσεις πυελικών λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας μακρο-μικρομεταστάσεων είτε στον φρουρό λεμφαδένα είτε σε πυελικούς λεμφαδένες που ανευρέθηκαν διεγχειρητικά ή από την τελική παθολογοανατομική εξέταση θα πρέπει να υποβληθούν σε επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ομάδες κινδύνου και προτεινόμενος τύπος ριζικής υστερεκτομής σύμφωνα με προγνωστικούς παράγοντες

ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ	LVSI	ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗΣ*
ΧΑΜΗΛΟΥ	<2εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	1/3	B1 (A)
ΜΕΣΑΙΟΥ	≥2εκ <2εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΘΕΤΙΚΟ	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	B2(C1)
ΥΨΗΛΟΥ	≥2εκ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	C1(C2)

*Κατά QUERLEU-MORROW

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κατάταξη κατά QUERLEU-MORROW

ΤΥΠΟΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗΣ	ΠΛΑΓΙΟ Η ΠΑΡΑΤΡΑΧΗΛΙΚΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ	ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ	ΡΑΧΙΑΙΟ ΠΑΡΑΜΗΤΡΙΟ
A	Μέχρι τη μεσότητα, επί των έσω, της περιοχής μεταξύ τραχήλου ουρητήρα	Ελάχιστη αφαίρεση	Ελάχιστη αφαίρεση
B1	Μέχρι τον ουρητήρα (στο επίπεδο του εδάφους του ουρητήρα-έχει κινητοποιηθεί ο ουρητήρας από τον τράχηλο και το πλάγιο παραμήτριο)	Μερική εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου	Μερική εξαίρεση του ορθομητρικού, του ορθοκολπικού και του ιερομητρικού συνδέσμου
B2	Ιδανικά όπως στον B1 με προσθήκη παρατραχηλικής λεμφαδενεκτομίας, χωρίς εξαίρεση αγγειακών και νευρικών σχηματισμών	Μερική εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου	Μερική εξαίρεση του ορθομητρικού, του ορθοκολπικού και του ιερομητρικού συνδέσμου
C1	Μέχρι το ύψος των λαγονίων αγγείων αμφοτερόπλευρα με διατήρηση του ουραίου τμήματος	Εξαίρεση του κυστεομητρικού συνδέσμου (κεφαλικά προς τον ουρητήρα) στην ουροδόχο κύστη (εγγύς τμήμα του κυστεομητρικού συνδέσμου με τα νεύρα της ουροδόχου να αναγνωρίζονται και να διατηρούνται)	Στο ύψος του πρωκτού (το υπογάστριο νεύρο αναγνωρίζεται και διατηρείται)
C2	Επί τα εντός των λαγονίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένου του ουραίου τμήματος)	Μέχρι την ουροδόχο κύστη (θυσιάζονται τα νεύρα της ουροδόχου)	Στο ύψος του ιερού οστού (το υπογάστριο νεύρο θυσιάζεται)
D	Στο ύψος του πυελικού τοιχώματος συμπεριλαμβανομένης της εξαίρεσης των έσω λαγονίων αγγείων και/ή στοιχείων του πυελικού τοιχώματος	Μέχρι την ουροδόχο κύστη. Δεν εφαρμόζεται αν πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξεντέρωση	Στο ύψος του ιερού οστού. Δεν εφαρμόζεται αν πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξεντέρωση

- ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια στον κόλπο θα πρέπει υποβληθούν σε επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία.
- ασθενείς με συμμετοχή των παραμητρίων θα πρέπει να υποβληθούν σε επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία.

STUMP ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- ✓ Η διαχείριση ασθενών με καρκίνο τραχήλου STUMP (όγκοι λείων μυϊκών ινών αβέβαιου δυναμικού κακοήθειας) ακολουθεί τις ίδιες συστάσεις που αφορούν τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε υφολική υστερεκτομή. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας ίσως είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα της βραχυθεραπείας.

VI. Θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας

- Σε ασθενείς σταδίου T1a2 με αρνητικούς λεμφαδένες και LVSI (+), η απλή τραχηλεκτομή (με προηγούμενη αρνητική χειρουργική διερεύνηση των πυελικών λεμφαδένων), μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις της τραχηλεκτομής στον καρκίνο τραχήλου μήτρας;

- ✓ Πριν από την έναρξη της θεραπείας για διατήρηση της γονιμότητας, συστήνεται η διενέργεια συμβουλίου σε κέντρο γονιμότητας.
- ✓ Η θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένο ογκολογικό γυναικολογικό κέντρο με την ανάλογη εμπειρία σε τέτοιου είδους ογκολογικές θεραπείες.
- C** Οι προγνωστικοί παράγοντες, η κλινική σταδιοποίηση και ο προεγχειρητικός έλεγχος δεν διαφοροποιούνται στις ασθενείς που είναι υποψήφιες για τη διατήρηση γονιμότητας από τις υπόλοιπες ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας.
- ✓ Κάθε ασθενής που επιθυμεί να διατηρήσει τη γονιμότητά της και πάσχει από πλακώδες αδενοκαρκίνωμα ή καρκίνο τραχήλου συνήθους τύπου (σχετιζόμενο με HPV) με μέγιστη διάμετρο κάτω από 2εκ, θα πρέπει να ενημερώνεται για την πιθανότητα να τεθεί σε θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας της. Η ενημέρωση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον κίνδυνο της

εγκατάλειψης της θεραπείας σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων ή συμμετοχής λεμφαδένων καθώς και των ογκολογικών και μαιευτικών κινδύνων που σχετίζονται με την προσέγγιση αυτή.

- ✓ Θεραπεία για διατήρηση της γονιμότητας δεν θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με σπάνιους ιστολογικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων του νευροενδοκρινικού καρκινώματος και των μη-συνήθων τύπων αδενοκαρκινώματος (μη σχετιζόμενων με HPV), με εξαίρεση το βασικό αδενοϊδές καρκίνωμα, τα οποία τείνουν να έχουν επιθετική συμπεριφορά.
- ✓ Οι απαραίτητες απεικονιστικές εξετάσεις, για τη μέτρηση του υπολειπόμενου μήκους του τραχήλου της μήτρας μετά από κωνοειδή εκτομή, είναι η μαγνητική τομογραφία πυέλου ή το υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων από εξειδικευμένο υπερηχογραφιστή. Ωστόσο καμία απεικονιστική μέθοδος δεν μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια το εύρος της απαραίτητης τοπικής εκτομής, με στόχο τα υγιή χειρουργικά όρια και την ογκολογική ασφάλεια.
- B** Οι αρνητικοί λεμφαδένες είναι προαπαιτούμενο για την εφαρμογή θεραπείας διατήρησης γονιμότητας. Ωστόσο, η σταδιοποίηση των πυελικών λεμφαδένων (φρουρός λεμφαδένας) θα πρέπει να είναι το πρώτο βήμα σε κάθε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Η αναγνώριση του φρουρού λεμφαδένα και η σταδιοποίηση του συστήνεται ανεπιφύλακτα, καθώς αυξάνει την ακρίβεια της σταδιοποίησης και την υπόδειξη μικρομεταστάσεων ή μικρών μακρομεταστάσεων. Υποπτοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες θα πρέπει να ελέγχονται ιστολογικά. Συστήνεται ανεπιφύλακτα η διεγχειρητική εκτίμηση των λεμφαδένων. Όλοι οι φρουροί λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα και όλοι οι ύποπτοι ή διογκωμένοι λεμφαδένες θα πρέπει να αποστέλλονται για ταχεία βιοψία. Αν δεν ανιχνεύονται οι φρουροί λεμφαδένες τότε θα πρέπει να γίνεται διεγχειρητική εκτίμηση επιλεγμένων πυελικών λεμφαδένων. Η λεμφαδενική σταδιοποίηση δεν ενδείκνυται στο στάδιο T1a1.
- ✓ Σε περίπτωση διεγχειρητικής εντόπισης λεμφαδενικής συμμετοχής θα πρέπει να διακόπτεται το χειρουργείο για διατήρηση της γονιμότητας και η ασθενής να οδηγηθεί σε χημειο-ακτινοθεραπεία.
- ✓ Ο βασικός στόχος του χειρουργείου διατήρησης θα πρέπει να είναι η εξαίρεση του διηθητικού καρκινώματος με ελεύθερα χειρουργικά

όρια και διατήρηση του άνω τμήματος του τραχήλου. Η ταχεία βιοψία του τραχηλικού παρασκευάσματος για τον ασφαλή υπολογισμό των άνω χειρουργικών ορίων της τραχηλεκτομής είναι απαραίτητη.

- B** Για τα στάδια T1a1 και T1a2 με αρνητικούς λεμφαδένες και LVSI (-) προτείνεται η κωνοειδής εκτομή ή η απλή τραχηλεκτομή.
- B** Για τα στάδια T1a1 και T1a2 με αρνητικούς λεμφαδένες και LVSI (+) προτείνεται η ριζική τραχηλεκτομή τύπου A. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η κωνοειδής εκτομή ή η απλή τραχηλεκτομή.
- B** Για τα στάδια T1b1 με μέγεθος όγκου ≤ 2 εκ, αρνητικούς λεμφαδένες και LVSI (\pm) ενδείκνυται ριζική τραχηλεκτομή τύπου B.
- ✓ Σε απλή ή ριζική τραχηλεκτομή προτείνεται η διεγχειρητική τοποθέτηση μόνιμης περιόδου τραχήλου.
- ✓ Σε ασθενείς με όγκο πάνω από 2 εκ δεν συστήνεται θεραπεία διατήρησης γονιμότητας και θεωρείται πειραματική προσέγγιση.
- ✓ Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις και σε περιπτώσεις με θετικούς λεμφαδένες θα πρέπει να συζητούνται διαφορετικές προσεγγίσεις για τη διατήρηση της γονιμότητας. Ο στόχος της διατήρησης της γονιμότητας είναι να προσφέρει την πιο επαρκή προσέγγιση σύμφωνα με τους νόμους της εκάστοτε χώρας χωρίς να αυξάνει τον ογκολογικό κίνδυνο.
- ✓ Κάθε εγκυμοσύνη μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας θεωρείται υψηλού κινδύνου και αντιμετωπίζεται σε εξειδικευμένο περιγεννητικό κέντρο. Η καισαρική τομή είναι η μόνη μέθοδος τοκετού μετά από απλή ή ριζική τραχηλεκτομή.
- ✓ Δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια υστερεκτομής ρουτίνας μετά την ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής δραστηριότητας.

VII. Διάγνωση καρκίνου τραχήλου μήτρας (μη εμφανούς κλινικά) μετά από απλή υστερεκτομή

- Κρίνεται απαραίτητη η επικουρική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς σταδίου T1b1 (μη εμφανούς αρχικά) χωρίς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και με υγιή χειρουργικά όρια που υποβλήθηκαν σε απλή υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων;
- Πότε κρίνεται απαραίτητη η επανεγχείριση ασθενούς σταδίου T1b1 (αρχικά μη εμφανούς) που υποβλήθηκε σε απλή ολική υστερεκτομία μετά των εξαρτημάτων;

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- ✓ Η διαχείριση αρχικά “μη εμφανούς κλινικά» νόσου θα πρέπει να βασίζεται σε παθολογοανατομική διάγνωση και να συζητείται σε ογκολογικό συμβούλιο.
- ✓ Πριν από τη λήψη τελικών αποφάσεων όσον αφορά τη διαχείριση της ασθενούς θα πρέπει να γίνει άριστη απεικονιστική εκτίμηση της κατάστασης της νόσου. Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι ο ίδιος με αυτόν της κλινικά εμφανούς νόσου.
- C** Γενικά, η διαχείριση αυτής της κατάστασης ακολουθεί τα ίδια πρωτόκολλα με τη διαχείριση του διαγνωσμένου πριν από το χειρουργείο καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να αποφεύγει τον συνδυασμό ριζικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας, εξαιτίας της υψηλής νοσηρότητας που παρατηρείται.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ pT1a1 LVSI (\pm), pT1a2 LVSI (-) ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ

- ✓ Στις ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά νόσου μετά την υστερεκτομή δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ pT1a2 LVSI (+) ή pT1b1 ή pT2a1 ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ

- ✓ Σε ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά νόσου μετά την υστερεκτομή, πρέπει να αφαιρείται δυνητική νόσος στα παραμήτρια και στους λεμφαδένες.
- D** Η ακτινοθεραπεία ή η χημειο-ακτινοθεραπεία είναι η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση με στόχο την αποφυγή νέου χειρουργείου. Σε απουσία υπολειπόμενης νόσου στον απεικονιστικό έλεγχο, η ακτινοθεραπεία από μόνη της αρκεί σε περιπτώσεις αρνητικών προγνωστικών παραγόντων (μέγεθος όγκου, LVSI και στρωματικής διήθησης). Σε παρουσία υπολειπόμενης νόσου ή σε παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων ενδείκνυται χημειο-ακτινοθεραπεία. Σε ασθενείς με υποψία συμμετοχής παραορτικών λεμφαδένων μπορεί να εκτελεστεί παραορτική λεμφαδενεκτομία για λόγους σταδιοποίησης. Η αφαίρεση ύποπτων λεμφαδένων είναι επίσης θεμιτή επιλογή.

D Η ριζική επέμβαση αποτελεί επιλογή για ασθενείς χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή στον απεικονιστικό έλεγχο και σε απουσία προηγούμενης ένδειξης για επικουρική ακτινοθεραπεία (συνδυασμός αρνητικών προγνωστικών παραγόντων) και/ή θετικών χειρουργικών ορίων και/ή διήθησης παραμητρίων. Το πρώτο βήμα της επέμβασης θα πρέπει να είναι η αμφοτερόπλευρη πυελική λεμφαδενεκτομία. Μπορεί να γίνει διεγχειρητική εκτίμηση πυελικών λεμφαδένων. Σε περίπτωση που η εκτίμηση είναι αρνητική, τότε συστήνεται ριζική αφαίρεση των παραμητρίων μέχρι το άνω τμήμα του κόλπου, με την κατά το δυνατόν ελάχιστη επιθετική τεχνική. Ο τύπος της ριζικής εκτομής των παραμητρίων που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από την παρουσία ή όχι προγνωστικών παραγόντων του πρωταρχικού όγκου (βλέπε πίνακα 2). Στο πρακτικό χειρουργείου θα πρέπει να καταγραφούν επακριβώς τα βήματα της ριζικής υστερεκτομής που ακολουθήθηκαν. Συστήνεται ως οδηγός η τελευταία ταξινόμηση κατά QUERLEU-MORROW.

D Αν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου εντοπιστεί λεμφαδενική συμμετοχή, τότε εγκαταλείπεται η επέμβαση και η ασθενής οδηγείται σε χημειο-ακτινοθεραπεία. Για λόγους σταδιοποίησης μπορεί να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, όπως επίσης μπορούν να αφαιρεθούν οι διηθημένοι λεμφαδένες.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ T1b2 ΚΑΙ ΑΝΩ ή ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ ή ΜΕ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΤΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΟΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

✓ Σε ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά νόσου προτείνεται χημειο-ακτινοθεραπεία και αποφυγή χειρουργικής επέμβασης. Για λόγους σταδιοποίησης μπορεί να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία, τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο. Επίσης οι ύποπτοι λεμφαδένες μπορούν να αφαιρεθούν.

VIII. Διαχείριση καρκίνου τραχήλου μήτρας τοπικά προχωρημένου

- Στην τοπικά προχωρημένη νόσο καρκίνου τραχήλου μήτρας και σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές συστάσεις, η θεραπεία εκλογής είναι η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία;
- Σε ποιες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο τραχήλου και για ποιους λόγους θα πρέπει να εκτελείται παραορτική λεμφαδενεκτομία στο ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας;

ΣΤΑΔΙΟ T1b2/T2b2 ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΤΟΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

- C** Η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να αποφεύγει τον συνδυασμό ριζικής επέμβασης και μεταγχειρητικής εξωτερικής ακτινοθεραπείας εξαιτίας της σημαντικής αύξησης της νοσηρότητας και της μη επιβεβαιωμένης βελτίωσης του ποσοστού επιβίωσης.
- A** Η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η οριστική (ριζική) χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα και η βραχυθεραπεία.
- C** Πριν από τη διενέργεια χημειοθεραπείας και βραχυθεραπείας δύναται να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομή τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Πυελική λεμφαδενεκτομία δεν απαιτείται.
- ✓ Η ριζική επέμβαση αποτελεί εναλλακτική επιλογή, ειδικά σε ασθενείς με αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η ποιότητα του χειρουργείου, η αμφοτερόπλευρη παραμητρεκτομή και η λεμφαδενεκτομία είναι εξαιρετικής σημασίας στη διαχείριση μεγάλων όγκων. Ως πρώτο βήμα συστήνεται η εκτίμηση και πιθανώς η ταχεία βιοψία λεμφαδένων. Αν αποβούν θετικοί, διακόπτεται η επέμβαση και οι ασθενείς οδηγούνται σε οριστική χημειοακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία. Για λόγους σταδιοποίησης μπορεί να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία, τουλάχιστον έως το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Αν οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί, τότε πραγματοποιείται ριζική υστερεκτομή τύπου C2 και συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομία.
- C** Εναλλακτική επιλογή είναι η διενέργεια επικουρικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενη από ριζική επέμβαση. Το πλεονέκτημα της μείωσης του μεγέθους του όγκου δεν έχει αποδειχθεί.

ΣΤΑΔΙΑ T1b2/T2a2 ΜΕ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

- A** Σε ασθενείς με αναμφίβολη συμμετοχή των πυελικών λεμφαδένων συστήνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία και ακτινοβόληση των διηθημένων λεμφαδένων.
- ✓ Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί για λόγους σταδιοποίησης και πριν από τη θεραπεία να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία, τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Επίσης, μπορεί να πραγματοποιηθεί και αφαίρεση ύποπτων λεμφαδένων.

ΣΤΑΔΙΑ T2b, T3a/b, T4a

- A** Συστήνεται οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα μαζί με βραχυθεραπεία και ακτινοβόληση των διηθημένων λεμφαδένων.
- ✓ Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί για λόγους σταδιοποίησης και πριν από τη θεραπεία να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομία, τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Επίσης, μπορεί να πραγματοποιηθεί και αφαίρεση ύποπτων λεμφαδένων.
- ✓ Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η πυελική εξεντέρωση αποτελεί επιλογή στο στάδιο T4N0M0.

STUMP ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- ✓ Η διαχείριση ασθενών με καρκίνο τραχήλου STUMP (όγκοι λείων μυικών ινών αβέβαιου δυναμικού κακοήθειας) ακολουθεί τις ίδιες συστάσεις με αυτών των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε υφολική υστερεκτομή. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας ίσως είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα της βραχυθεραπείας.

IX. Παρουσία απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου

- Σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας και εκτεταμένη μεταστατική νόσο, ποια είναι η θεραπεία εκλογής;
- Σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου, πότε συστήνεται η προσθήκη bevacizumab στο αρχικό σχήμα χημειοθεραπείας;

- ✓ Οι ασθενείς με απομακρυσμένη μεταστατική νόσο στην πρώτη επίσκεψη θα πρέπει να υποβληθούν σε λεπτομερή έλεγχο για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου, της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης και της μέγιστης δυνατής υποστηρικτικής φροντίδας
- B** Σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση και εκτεταμένη μεταστατική νόσο συστήνεται συνδυασμός χημειοθεραπευτικών. Τα προτιμώμενα σχήματα για την πρώτης γραμμής θεραπεία είναι Καρβοπλατίνη/Πακλιταξέλη ή Σισπλατίνη/Πακλιταξέλη.
- B** Συστήνεται η προσθήκη bevacizumab στο αρχικό σχήμα χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση και αφού έχει συζητηθεί και εκτιμηθεί ο σημαντικός κίνδυνος ηπατο-νεφροτοξικότητας. Προσοχή επιβάλλεται σε ασθενείς με κεντρική νόσο πύελου και προηγηθείσα πυελική ακτινοβόληση.
- D** Ασθενείς με περιορισμένη απομακρυσμένη μεταστατική νόσο στην πρώτη επίσκεψη, η οποία περιορίζεται στους παραορτικούς λεμφαδένες, θα πρέπει να οδηγηθούν σε “curative intent” οριστική διευρυμένου πεδίου χημειο-ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος μπορεί επίσης να περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση διογκωμένων λεμφαδένων και επιπρόσθετη χημειοθεραπεία.
- ✓ Ασθενείς με μόνη απομακρυσμένη μετάσταση στους υπερκλείδιους λεμφαδένες θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με χημειο-ακτινοθεραπεία με “curative intent”. Μπορεί να χορηγηθεί και επιπρόσθετη χημειοθεραπεία.
- C** Σε περιπτώσεις με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (θετικά χειρουργικά όρια, θετικοί λεμφαδένες ή θετικό LVSI) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα διενέργειας επικουρικής χημειοθεραπείας.
- ✓ Σημαντικός είναι ο ρόλος της ακτινοθεραπείας για την ανακούφιση συμπτωμάτων (αιμορραγίας, πόνου), ειδικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή ακτινοθεραπεία (radiotherapy-naive patients)

X. Υποτροπή νόσου

- Σε ποιες περιπτώσεις τοπικής υποτροπής της νόσου θα προτιμηθεί η εξεντέρωση;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις χημειοθεραπείας επί υποτροπής της νόσου ασθενών με ιστορικό καρκίνου τραχήλου μήτρας;

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΠΛΗΡΗ ΙΑΣΗ

- ✓ Σε υποτροπή της νόσου με τελικό στόχο την πλήρη θεραπεία, απαιτείται η διαχείριση των ασθενών από διεπιστημονική ομάδα (multidisciplinary), αποτελούμενη από γυναικολόγο ογκολόγο, ακτινολόγο ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή, παθολόγο, παθολόγο ογκολόγο, ουρολόγο, πλαστικό χειρουργό και ψυχίατρο-ψυχολόγο. Στα κέντρα όπου πραγματοποιείται η διαχείριση-θεραπεία τέτοιου είδους περιστατικών θα πρέπει να υπάρχει καταρτισμένο πρόγραμμα διάγνωσης-θεραπείας και παρακολούθησης.
- ✓ Σε κάθε κέντρο που πραγματοποιείται αρχική θεραπεία σε καρκίνο τραχήλου μήτρας θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση στο διαδίκτυο με στόχο τη συζήτηση δύσκολων περιστατικών καθώς και προθυμία για παραπομπή των ασθενών με υποτροπή σε εξειδικευμένα κέντρα.
- ✓ Θα πρέπει να ενθαρρύνεται η συμμετοχή σε κλινικές μελέτες με στόχο τη βελτίωση των κλινικών στοιχείων για την αποτελεσματικότερη θεραπεία της υποτροπιάζουσας νόσου.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

- ✓ Ο στόχος του διαγνωστικού αλγορίθμου είναι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο απομακρυσμένων μεταστάσεων και τοπικής επέκτασης του όγκου πέρα από το όριο του θεραπευτικού στόχου.
- ✓ Η υποτροπή θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ιστολογικά.
- ✓ Οι ασθενείς με πολλαπλές λεμφαδενικές/απομακρυσμένες μεταστάσεις ή διάχυτη τοπική νόσο με επέκταση στο πυελικό τοίχωμα συνήθως δεν είναι υποψήφιοι για πρωτόκολλο πλήρους θεραπευτικού στόχου. Οι προγνωστικοί παράγοντες θα πρέπει να εκτιμώνται προσεκτικά και σε ισορροπία με τη νοσηρότητα που προκαλείται από τέτοιου είδους θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- ✓ Συστήνεται η διενέργεια πλήρους απεικονιστικού ελέγχου για να τεκμηριώνεται η κατάσταση της νόσου σε όλα τα επίπεδα (τοπικά, περιοχικά, συστηματικά).
- ✓ Η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται αναλυτικά, όχι μόνο για τις θεραπευτικές επιλογές αλλά και για τις επιπλοκές και τους κινδύνους της καθεμίας.

ΠΥΕΛΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

- D Η θεραπεία εκλογής είναι η οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία με απεικονιστικά κατευθυνόμενη βραχυθεραπεία. Δεν συστήνεται η διενέργεια τεχνικών με εξωτερική ακτινοβολήση υψηλών δόσεων ως εναλλακτική της βραχυθεραπείας.
- ✓ Αν η τεχνική της βραχυθεραπείας υπό απεικονιστική καθοδήγηση δεν είναι διαθέσιμη, οι ασθενείς θα πρέπει να απευθύνονται σε άλλο κέντρο.
- ✓ Όσον αφορά τη βραχυθεραπεία, σε μικρές βλάβες (πάχους <5mm) του κόλπου, προτείνεται η διενέργειά της με κύλινδρο κόλπου, ωοειδή ή τύπου εκμαγείου συσκευή ενώ οι υπόλοιπες βλάβες συνήθως απαιτούν συνδυασμένη ενδοκοιλοτική-διάμεση τεχνική.

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΤΟ ΠΥΕΛΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

- D Η προτιμητέα επιλογή είναι η οριστική (ριζική) χημειο-ακτινοθεραπεία.
- ✓ Σε επιλεγμένες ασθενείς όπου αποδεδειγμένα η νόσος δεν διηθεί εκτεταμένα το πυελικό τοίχωμα μπορεί να δοθεί η δυνατότητα εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης.
- D Αν δεν έχουν επιτευχθεί ελεύθερα χειρουργικά όρια, προτείνεται συνδυασμός επεμβατικών ακτινοθεραπευτικών μεθόδων χρησιμοποιώντας διεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία.
- ✓ Κατεπίγουσες επιλογές θεωρούνται η οριστική ακτινοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από στερεοτακτική αφαιρετικά ωθούμενη και απεικονιστικά καθοδηγούμενη διάμεση βραχυθεραπεία/δέσμη σωματιδίων.

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ ΣΤΗΝ ΠΥΕΛΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- D Για κεντρική υποτροπή στην πύελο χωρίς συμμετοχή του πυελικού τοιχώματος και εξωπυελικών λεμφαδένων συστήνεται πυελική εξεντέρωση.
- ✓ Σε υποτροπές οι οποίες εκτείνονται κοντά ή διηθούν το πυελικό τοίχωμα συστήνεται διευρυμένη μονόπλευρη εκτομή της υποτροπής.
- ✓ Για κεντρικές υποτροπές, ως εναλλακτική θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί επαναακτινοβολήση με απεικονιστικά καθοδηγούμενη προσαρμοσμένη βραχυθεραπεία, ειδικά σε ασθενείς που δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε εξεντέρωση. Η εξεντέρωση πραγματοποιείται μόνο σε ειδικό εξειδικευμένο κέντρο.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ✓ Αν υπάρχει πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας δεν θα πρέπει να δοθούν πάνω από 2-4 σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας για να αποφευχθεί μια χωρίς λόγο καθυστέρηση της οριστικής θεραπείας. Περιφερειακές υποτροπές οι οποίες κατά τη διάγνωση τους κρίνονται μη αντιμετωπίσιμες, θα πρέπει να επανεκτιμώνται (για τυχόν υψηλή ανταπόκριση χημειοθεραπείας), με την πιθανότητα ριζικής ακολούθως αντιμετώπισης τους.
- ✓ Υποψήφιες για επικουρική χημειοθεραπεία είναι ασθενείς οι οποίες ανάρρωσαν καλώς μέσα σε δυο μήνες από την αρχική θεραπεία της υποτροπής.
- ✓ Δεν υπάρχει μέχρι τώρα καθιερωμένη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να συμμετέχουν σε πρωτόκολλα κλινικών μελετών.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΙΓΕΣ ΣΕ ΑΡΙΘΜΟ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

- ✓ Οι εντοπισμένες παραορτικές, μεσοθωρακικές και/ή υπερκλείδιες υποτροπές πάνω σε προηγούμενες ακτινοβολημένες περιοχές μπορούν να αντιμετωπιστούν με εξωτερική ακτινοβολή (EBRT) ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία, αν είναι εφικτό. Συστήνεται η εκλεκτική ακτινοβολή των λεμφαδενικών σχηματισμών άμεσα.
- ✓ Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της αφαίρεσης των λεμφαδενικών μεταστάσεων δεν είναι ξεκάθαρο και θα πρέπει η διαδικασία αυτή να ακολουθείται από ακτινοθεραπεία.
- ✓ Η διαχείριση της μεμονωμένης μετάστασης σε κάποιο όργανο θα πρέπει να συζητείται διεξοδικά από διεπιστημονική εξειδικευμένη ομάδα στη θεραπεία του συγκεκριμένου οργάνου. Η θεραπευτική μέθοδος θα πρέπει να βασίζεται στο ποιο όργανο είναι αυτό (ήπαρ, πνεύμονες κλπ) και περιλαμβάνει την εκτομή της μετάστασης, την καυτηρίαση με διαθερμία, την εφαρμογή διεγχειρητικής βραχυθεραπείας ή στερεοτακτικής αφαιρετικής ακτινοθεραπείας με βάση το μέγεθος και την ανατομική θέση του οργάνου στόχου.

XI. Παρηγορική Θεραπεία

- Σε τι διαφέρει η παρηγορική χημειοθεραπεία στον καρκίνο τραχήλου μήτρας από τη χημειοθεραπεία που χορηγείται σε υποτροπή με εκτεταμένη μεταστατική νόσο;

- ✓ Οι συστάσεις για παρηγορική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται μόνο μετά από ενδελεχή ανασκόπηση του κάθε περιστατικού από εξειδικευμένη διεπιστημονική ομάδα και αφού έχει υπολογιστεί η κατάσταση της ασθενούς, η συνοσηρότητα, τα συμπτώματα και η βούληση της.
- B** Η ενδεδειγμένη επιλογή είναι η χρήση παρηγορικής συνδυασμένης χημειοθεραπείας (ταξάνη/πακλιταξέλη) με ή χωρίς bevacizumab.
- ✓ Σε συμπτωματικές ασθενείς η παρηγορική θεραπεία θα πρέπει να προσανατολίζεται με βάση της κλινικές ενδείξεις.
- D** Σε ασθενείς με διάχυτη νόσο στην πρώτη επίσκεψη μπορεί να εφαρμοστεί παρηγορική ακτινοθεραπεία. Η παρηγορική ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί και για την ανακούφιση από συμπτώματα όπως πόνος και αιμορραγία εξαιτίας της πνευλικής νόσου και των οστικών μεταστάσεων. Για συμπιεστικά φαινόμενα στη σπονδυλική στήλη εξαιτίας οστικών μεταστάσεων μπορεί να υπάρξει νευροχειρουργική παρέμβαση ή εφαρμογή περιορισμένων συνεδριών κλασματικής ακτινοθεραπείας.
- ✓ Χειρουργικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας στομίας και/ή της τοποθέτηση stents θα πρέπει να υπάρχουν στην παρηγορική θεραπευτική φαρέτρα.

XII. Παρακολούθηση

- Ποια είναι η παρακολούθηση ασυμπτωματικών γυναικών με ιστορικό καρκίνου τραχήλου μήτρας;
- Είναι σημαντικός ο απεικονιστικός έλεγχος κατά την παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών;

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- ✓ Οι πρωταρχικοί στόχοι της παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο τραχήλου μήτρας θα πρέπει να περιλαμβάνουν:
 - Πρώιμη αναγνώριση υποτροπής
 - Υποστήριξη και εκπαίδευση της ασθενούς
 - Αποκατάσταση της νόσου με στόχο να αποτραπεί και να μειωθεί η ψυχολογική, σωματική, κοινωνική και υπαρξιακή συνέπεια του καρκίνου και των επιπλοκών της θεραπείας. Οι προσπάθειες θα πρέπει να βελτιστοποιούν τη φυσική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των γυναικών με καρκίνο τραχήλου μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των μελών της οικογένειας και των ανθρώπων φροντίδας της.

- Θα πρέπει να είναι διαθέσιμες αρκετές ειδικότητες για συμβουλευτική όπως ψυχολόγοι, σεξολόγοι, ψυχοθεραπευτές και διατροφολόγοι.
- Την εκτίμηση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων των νέων θεραπευτικών στρατηγικών.
 - Ποιοτικό έλεγχο της φροντίδας που παρέχεται.
- ✓ Κάθε επίσκεψη θα πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι:
- Ιστορικό ασθενούς (εκδήλωση σχετικών με τη νόσο συμπτωμάτων).
 - Φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης με κολποδιαστολέα και της αμφίχειρης γυναικολογικής).
 - Παθολογική εκτίμηση των διαφόρων επιπλοκών χρησιμοποιώντας επικυρωμένες κλίμακες μετρήσεις.
 - Πρόληψη και διαχείριση των σχετιζόμενων με τη νόσο και τη θεραπεία παρενεργειών (όπως συζήτηση για χρήση τοπικών οιστρογόνων, λιπαντικών κλπ).
- ✓ Στις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται συμπτωματολογία απότοκος των θεραπειών προτείνεται παραπομπή στον αντίστοιχο ειδικό (γαστρεντερολόγο, ουρογυναικολόγο κλπ)
- ✓ Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα συμπτώματα, το ενδεχόμενο υποτροπών τους και το ενδεχόμενο μακροχρόνιων επιδράσεων της θεραπείας.
- C** Το σχέδιο της παρακολούθησης μπορεί να εξατομικεύεται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου, τη χορηγηθείσα θεραπεία, τον εκτιμώμενο κίνδυνο υποτροπής και/ή την παρουσία παρενεργειών. Γενικά, συστήνεται παρακολούθηση κάθε 3-4 μήνες τα πρώτα δύο χρόνια και κάθε 6-12 μήνες μέχρι την πενταετία.
- D** Σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας οι οποίες αντιμετωπίζουν πρόωμη εμμηνόπαυση συστήνεται ορμονοθεραπεία και θα πρέπει οι οδηγίες να δίνονται σύμφωνα με τις γενικές οδηγίες για εμμηνόπαυση. Σε ασθενείς όπου διατηρήθηκε η μήτρα συστήνεται συνδυασμένη ορμονοθεραπεία ακόμη και μετά από ακτινοθεραπεία (οιστρογόνα-προγεσταγόνα). Μετά την υστερεκτομή συστήνεται μονοθεραπεία με οιστρογόνα.
- ✓ Θα πρέπει να πραγματοποιείται εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος σε ασθενείς με συμπτωματολογία ή ευρήματα ύποπτα για υποτροπή ή νοσηρότητα.
- ✓ Για την εκτίμηση συμπτωματικών γυναικών συστήνεται μαγνητική ή αξονική τομογραφία με στόχο την ανεύρεση πιθανής υποτροπής. Αν ο έλεγχος αποβεί θετικός, θα πρέπει να συστηθεί ολοσωματικό PET-SCAN σε ασθενείς που θα προβούν σε θεραπεία διάσωσης. Επίσης, σε ασθενείς όπου τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου είναι αμφίβολα, συστήνεται η διενέργεια ολοσωματικού PET-SCAN.
- ✓ Θα πρέπει να συζητείται με παθολογοανατόμο η οποιαδήποτε ύπαρξη υπολειπόμενου όγκου ή υποτροπής. Αν η υποτροπή εντοπίζεται βαθιά στον ενδοτράχηλο (σε περίπτωση θεραπείας συντήρησης) προτιμάται η καθοδηγούμενη με υπέρηχο λήψη βιοψίας (TRU-CUT). Για οποιαδήποτε νόσο εντοπισμένη σε σημείο διαφορετικό της αρχικής θέσης του όγκου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία για τη λήψη βιοψίας και την επιβεβαίωση. Σε περιπτώσεις κλινικά ή ακτινολογικά ύποπτης νόσου, μια αρνητική βιοψία δεν είναι απόλυτα καθησυχαστική.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

- ✓ Όλες οι ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία διατήρησης γονιμότητας παραμένουν σε κίνδυνο υποτροπής και πρέπει να έχουν στενή παρακολούθηση. Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται από ειδικό έμπειρο στην ανίχνευση δυσπλασιών του κατώτερου γεννητικού σωλήνα (γυναικολόγο ογκολόγο, κολποσκόπο).
- C** Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται κάθε 3-4 μήνες τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε 6-12 μήνες μέχρι το τέλος της 5ετίας. Στη συνέχεια, η παρακολούθηση ακολουθεί τη βασική μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου του γενικού πληθυσμού. Η συνολική διάρκεια της παρακολούθησης μπορεί να εξατομικευθεί αναλόγως του κινδύνου υποτροπών ή εμμενουσών επιπλοκών της θεραπείας.
- C** Η παρακολούθηση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει HPV testing (με ή χωρίς κυτταρολογία). Αν η κολποσκόπηση διενεργηθεί από έμπειρο κολποσκόπο, υπάρχει η δυνατότητα πραγματοποίησης κολποσκόπησης σε συνδυασμό με HPV testing. Συστήνεται ανεπιφύλακτα η ενσωμάτωση της εξέτασης για ανίχνευση των υψηλού κινδύνου τύπων HPV, 6-12-24 μήνες μετά τη θεραπεία. Αν ο έλεγχος αποβεί αρνητικός τότε συνεχίζεται η ίδια παρακολούθηση κάθε 3-5 χρόνια.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΡΙΣΤΙΚΗ (ΡΙΖΙΚΗ) ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ✓ Για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του όγκου χρησιμοποιούνται οι ίδιες απεικονιστικές μέθοδοι όπως στην αρχική εκτίμηση.
- ✓ Ο απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Σε αμφίβολες περιπτώσεις θα πρέπει να πραγματοποιείται επανεκτίμηση στις 8 εβδομάδες και μετά.
- B** Σε περιπτώσεις επανεκτίμησης, απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι για την τυχόν τοπική επέκταση της νόσου η μαγνητική τομογραφία πυέλου ενώ για απομακρυσμένη διασπορά της νόσου η αξονική τομογραφία ή το PET-SCAN (κατά προτίμηση μετά τη χημειοακτινοθεραπεία ή σε υψηλού κινδύνου ασθενείς).
- ✓ Η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην παρακολούθηση μετά την ακτινοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών δεν απαιτείται κυτταρολογικός έλεγχος.
- ✓ Οι πάροχοι υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν και να εκπαιδεύουν τις ασθενείς για τη σεξουαλική υγεία καθώς και για την υγεία του κόλπου αφού μπορεί να παρατηρηθεί κολπική στένωση και ξηρότητα. Θα πρέπει να προσφέρονται στις ασθενείς οι εξής επιλογές: διαστολές κόλπου, λιπαντικά του κόλπου και τοπικά οιστρογόνα.

XIII. Καρκίνος τραχήλου στην εγκυμοσύνη

- Σε ποιες περιπτώσεις η χημειοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή κατά τη διάρκεια της κύησης, ασθενών με καρκίνο τραχήλου;
- Ποια θεωρείται η ιδανική εβδομάδα έναρξης χημειοθεραπείας κατά την κύηση;
- Εφόσον κρίνεται απαραίτητη η έναρξη της χημειοθεραπείας κατά την κύηση σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας, ποιο θεωρείται το καταλληλότερο σκεύασμα;

- ✓ Κάθε ασθενής η οποία διαγιγνώσκεται με καρκίνο τραχήλου κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από διεπιστημονική ομάδα ιατρών. Η ομάδα θα πρέπει να αποτελείται από ειδικούς σε θέματα γυναικολογικής ογκολογίας, νεογνολογίας, μαιευτικής, αναισθησιολογίας, ακτινοθεραπείας, παθολογικής ογκολογίας, ψυχολογίας και αν απαιτείται θεολογίας και ηθικών ζητημάτων.

- ✓ Η διεπιστημονική ομάδα, αφού αναλύσει το πλήρες φάσμα των θεραπευτικών επιλογών, προτείνει ένα εξατομικευμένο μοντέλο θεραπείας βάσει της επιθυμίας της ασθενούς, του σταδίου της νόσου και της ηλικίας κύησης τη στιγμή της διάγνωσης. Πρωταρχικοί στόχοι του θεραπευτικού πλάνου θα πρέπει να είναι η ογκολογική ασφάλεια της εγκύου και η επιβίωσή της χωρίς νοσηρότητα του εμβρύου.
- ✓ Η θεραπεία της ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά σε γυναικολογικά ογκολογικά κέντρα που έχουν άμεση πρόσβαση σε υψηλού επιπέδου νεογνολογικές μονάδες και που στελεχώνονται από ειδικούς όλων των θεμάτων της ογκολογικής θεραπείας στην κύηση και της φροντίδας πρόωρων νεογνών. Εξαιτίας της χαμηλής επίπτωσης τέτοιων περιστατικών απαιτείται η παρακολούθηση και αντιμετώπιση από εξειδικευμένα κέντρα.
- D** Εκτός από την κλινική εξέταση και την ιστολογική επιβεβαίωση του διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας οι προτεινόμενες απεικονιστικές μέθοδοι σταδιοποίησης είναι η μαγνητική τομογραφία και το εξειδικευμένο υπερηχογράφημα. Εξαιτίας της περιορισμένης εμπειρίας και της ακτινοβολίας το PET SCAN θα πρέπει συστήνεται σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις.
- ✓ Η διήθηση λεμφαδένων από τη νόσο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ιστολογικά εξαιτίας της σημασίας τους για την πρόγνωση και την επίπτωση στη διαχείριση μέχρι την 24^η εβδομάδα κύησης κατά προτίμηση με την ελάχιστη δυνατή επεμβατική προσέγγιση.
- D** Αναλόγως του σταδίου της νόσου και της ηλικίας κύησης οι ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή και να της αναλύονται οι κίνδυνοι και τα πλεονεκτήματα κάθε προσέγγισης:
 - Προσαρμοσμένο χειρουργείο συμπεριλαμβανομένης της αφαίρεσης του όγκου: κωνοειδής εκτομή, τραχηλεκτομή, και σταδιοποίηση λεμφαδένων ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης και της πρόθεσης για διατήρηση της κύησης.
 - Ριζικό χειρουργείο ή οριστική χημειοακτινοθεραπεία όπως προβλέπεται για το στάδιο της νόσου χωρίς επιθυμία διατήρησης εγκυμοσύνης, με ή χωρίς προηγηθέντα τερματισμό της κύησης.
 - Αναβολή της θεραπείας μέχρι τη βιωσιμότητα του εμβρύου (αν είναι δυνατόν >32^η εβδομάδα κύησης) και έναρξη της θεραπείας αμέσως μετά τον τοκετό.

- Η χημειοθεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μέχρι την ωρίμανση του εμβρύου και η θεραπεία της νόσου ξεκινά άμεσα μετά την καισαρική τομή. Στη θεραπεία μετά τον τοκετό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν τυχόν προηγηθείσα χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ή με παραμονή νόσου μετά την κωνοειδή εκτομή που δεν μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως, λόγω του κινδύνου για πρόωρη ρήξη υμένων η ανεπάρκειας του τραχήλου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί χημειοθεραπεία με βάσει την πλατίνα η οποία θα ξεκινήσει το νωρίτερο από τη 14^η εβδομάδα κύησης.

D Ο αυτόματος τοκετός φαίνεται να είναι αρνητικός προγνωστικός δείκτης για τις ασθενείς αυτές. Η καισαρική τομή μετά την 32^η εβδομάδα είναι η μέθοδος τοκετού που συστήνεται. Την περίοδο της καισαρικής τομής ή μετά την καισαρική τομή θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η οριστική ογκολογική θεραπεία που θα αντιστοιχεί σε αυτή των μη-εγκύων γυναικών, αφού ληφθεί υπόψιν τυχόν θεραπεία που δόθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

XIV. Αρχές της ακτινοθεραπείας

- Ποια είναι η μέγιστη δόση ακτινοβολίας στο σημείο A, σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου που πρόκειται να αντιμετωπισθούν με οριστική βραχυθεραπεία;
- Ποιος είναι ο στόχος της οριστικής (ριζικής) χημειοακτινοθεραπείας;
- Σε ποιες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητος ο συνδυασμός των παραπάνω θεραπειών, στον καρκίνο τραχήλου μήτρας;

Οριστική (ριζική) χημειοακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία: γενικές απόψεις

Η οριστική αντιμετώπιση (χωρίς χειρουργική επέμβαση) συνίσταται στην ταυτόχρονη πυελική χημειοακτινοθεραπεία (βασισμένη σε λευκόχρυσο) και στη βραχυθεραπεία ή στην πυελική EBRT (external beam radiotherapy) με/χωρίς βραχυθεραπεία. Ο συνολικός χρόνος θεραπείας για την οριστική θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 7-8 εβδομάδες. Η καθυστέρηση της θεραπείας και/ή οι διακοπές θεραπείας πρέπει να αποφεύγονται.

Οριστική χημειοακτινοθεραπεία

Η EBRT συνιστάται ελάχιστα ως 3D συμβατική ακτινοθεραπεία. Η προτιμώμενη θεραπεία είναι η ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης (Intensity-Modulated Radiation Therapy-IMRT), λόγω της πιο συμβατικής κατανομής της δόσης στα όργανα μη-στόχους, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο σε αυτά.

Η EBRT μπορεί να εφαρμοστεί ως ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία με συνολική δόση 45-50 Gy (1,8 Gy ανά κλάσμα) και χημειοθεραπεία ραδιενεργού ευαισθητοποίησης απλού παράγοντα, κατά προτίμηση σισπλατίνης (εβδομαδιαία 40mg/m²), έτσι ώστε να μην τίθεται σε κίνδυνο η οριστική ακτινοθεραπεία. Εάν η σισπλατίνη δεν είναι εφαρμόσιμη, εναλλακτικές επιλογές θεραπείας είναι η φθοροουρακίλη (5FU) ή η καρβοπλατίνη. Η EBRT μπορεί επίσης να εφαρμοστεί χωρίς ταυτόχρονη χημειοθεραπεία σύμφωνα με την επιλογή της θεραπείας (ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για οποιαδήποτε χημειοθεραπεία). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να εξεταστεί η περιφερειακή υπερθερμία.

Η ένταση του στόχου της IMRT που σχετίζεται με τον όγκο και τους λεμφαδένες περιλαμβάνει τον πρωτογενή όγκο του τραχήλου της μήτρας και τους παρακείμενους ιστούς, όπως παραμήτρια, σώμα της μήτρας, άνω τριτημόριο του κόλπου και τους πυελικούς λεμφαδένες της πυέλου. Σε περίπτωση εμπλοκής των λεμφαγγείων που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εξάπλωσης των παραορτικών λεμφαδένων, η EBRT μπορεί να περιλαμβάνει την παραορτική περιοχή μέχρι τα νεφρικά αγγεία (45 Gy). Σε περίπτωση παραορτικής λεμφαδενικής συμμετοχής, ο όγκος στόχος περιλαμβάνει την ελάχιστη περιοχή έως τα νεφρικά αγγεία.

Μια μειωμένη ένταση του στόχου για την EBRT έχει ως αποτέλεσμα ένα μικρό πυελικό πεδίο που δεν περιλαμβάνει τους κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες και μπορεί να εφαρμοσθεί σε ασθενείς με χαμηλό και ενδιάμεσο κίνδυνο σταδίου T1b1 με αρνητικούς λεμφαδένες στην απεικόνιση και χωρίς LVSI.

Η θεραπεία ενίσχυσης για τα διηθημένα λεμφογάγγλια μπορεί να εφαρμοσθεί ως ταυτόχρονη ολοκληρωμένη ώθηση εντός της θεραπείας IMRT ή ως διαδοχική ώθηση. Η συνολική δόση, συμπεριλαμβανομένης της συμβολής της βραχυθεραπείας πρέπει να είναι 55-60 Gy [ισοδύναμη δόση έως 2 Gy ανά κλάσμα (EQD2)]. Εναλλακτική θεραπευτική επιλογή είναι η χειρουργική αφαίρεση των διογκωμένων λεμφαδένων.

Για IMRT συνιστάται η καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία από εικόνα (Image-Guided Radiation Therapy-IGRT), προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής εφαρμογή των δόσεων στους στόχους που σχετίζονται με τον όγκο, να λαμβάνονται υπόψη οι απρόβλεπτες κινήσεις, να μειώνονται τα περιθώρια και να επιτυγχάνονται μειωμένες δόσεις σε όργανα κινδύνου.

Ο συνολικός χρόνος θεραπείας για την EBRT δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 5-6 εβδομάδες.

Οριστική βραχυθεραπεία

Προτείνεται η προσαρμοστική βραχυθεραπεία με καθοδηγούμενη εικόνα (Image-Guided Adaptive Brachytherapy-IGABT), χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία κατά τη διάρκεια της. Το IGABT χορηγείται σε μεγάλους όγκους προς το τέλος ή μετά από ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Η επαναλαμβανόμενη γυναικολογική εξέταση είναι υποχρεωτική και μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μορφές απεικόνισης όπως CT και υπέρηχοι.

Οι στόχοι που σχετίζονται με τον όγκο για βραχυθεραπεία περιλαμβάνουν το υπολειπόμενο μέγεθος του όγκου (GTV-Tres) μετά από χημειοακτινοθεραπεία, την προσαρμοσμένη ένταση στόχου υψηλού κινδύνου (CTV-THR) συμπεριλαμβανομένου ολόκληρου του τραχήλου και του παραμένοντος παρακείμενου παθολογικού ιστού και την ένταση του κλινικού στόχου ενδιάμεσου κινδύνου CTV-Tir).

Η ενδοκοιλιακή και η συνδυασμένη ενδοκοιλιακή/ενδιάμεση βραχυθεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται υπό αναισθησία.

Ο εφαρμογέας της βραχυθεραπείας πρέπει να αποτελείται από ένα υλικό για τη μήτρα και ένα για τον κόλπο (ωοειδές/δακτύλιο/εκμαγείο/συνδυασμένος δακτύλιος/ωοειδές). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η συνδυασμένη ενδοκοιλιακή/παρεντερική βραχυθεραπεία για την προσαρμογή του εφαρμογέα περαιτέρω στον επιμέρους στόχο. Το κοιλιακό συστατικό φέρει οπές για ευθεία ή πλάγια καθοδήγηση της βελόνας στα παραμήτρια.

Σε περίπτωση σημαντικής υπολειπόμενης νόσου στα παραμήτρια (όπως σε οποιαδήποτε εξωτραχηλική περιοχή, π.χ. ο κόλπος, το σώμα της μήτρας, τα παρακείμενα όργανα), αυτό θα πρέπει να γίνει μέρος του CTV-Thr. Η εφαρμογή βραχυθεραπείας πρέπει να είναι μια συνδυασμένη ενδοκοιλιακή/παρεντερική προσέγγιση προκειμένου να επιτευχθεί μια επαρκώς υψηλή δόση ακτινοβολίας σε ολόκληρο το CTV-Thr.

Στο IGABT ο στόχος του σχεδιασμού θα πρέπει να είναι η χορήγηση δόσης βραχυθεραπείας 40-45 Gy (EQD2) για να επιτευχθεί συνολική δόση βραδυθεραπείας EBRT + \geq 85-90 Gy EQD2 (D90) (υποθέτοντας 45 Gy μέσω EBRT) στο CTV-THR, \geq 60 Gy (D98) στο CTV-TIR και \geq 90 Gy (D98) στο GTV-Tres.

Συνιστώνται 3D και 2D ένταση δόσης καθώς και περιορισμοί σημείων για το ορθό, την ουροδόχο κύστη, τον κόλπο, το σιγμοειδές και το έντερο και πρέπει να βασίζονται στις δημοσιευμένες κλινικές ενδείξεις. Η ρύθμιση της δόσης του σημείου A θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως σημείο εκκίνησης για τη βελτιστοποίηση του προγράμματος θεραπείας, παρόλο που η αναφορά της δόσης A έχει επεκταθεί από την ογκομετρική προσέγγιση.

Η βραχυθεραπεία πρέπει να χορηγείται σε αρκετά κλάσματα με υψηλή δόση (συνήθως 3-4) ή σε 1-2 κλάσματα ως βραχυθεραπεία με παλμικές δόσεις.

Σε μεγάλους όγκους, η βραχυθεραπεία πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 1-2 εβδομάδων προς το τέλος ή μετά τη χημειοακτινοθεραπεία. Σε περιορισμένους όγκους, η βραχυθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει νωρίτερα, κατά τη διάρκεια της χημειοακτινοθεραπείας. Για τους στόχους που σχετίζονται με τον όγκο (GTV-Tres, CTV-THR, CTV-TIR) η χρήση της θεραπείας με εξωτερική δέσμη για την παροχή επιπλέον δόσης (π.χ., ενίσχυση του τραχήλου) αποθαρρύνεται, ακόμη και όταν χρησιμοποιείται προηγμένη τεχνολογία EBRT, όπως η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία. Η χρήση ενός μπλοκ μέσης γραμμής για την ενίσχυση του παραμητρίου αποθαρρύνεται όταν εφαρμόζεται προηγμένη ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από την εικόνα, ιδιαίτερα πέραν των 45 έως 50 Gy.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη βελτιστοποίηση της άνεσης της ασθενούς κατά τη διάρκεια της (κλασματικής) βραχυθεραπείας. Κατά προτίμηση αυτό περιλαμβάνει μια διεπιστημονική προσέγγιση.

Επικουρική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία

Η επικουρική ακτινοθεραπεία ή η χημειοακτινοθεραπεία ακολουθούν τις αρχές για την επιλογή στόχου, τη δόση και την κλασματοποίηση, όπως περιγράφεται στη ριζική ακτινοθεραπεία.

Με την εφαρμογή του IMRT και του IGRT πρέπει να θεωρηθεί ότι η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία μπορεί να μειωθεί.

Η επικουρική βραχυθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν μόνον όταν μια καλά καθορισμένη περιορισμένη περιοχή - προσβάσιμη μέσω μιας τεχνικής βραχυθεραπείας - διατρέχει υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής (π.χ., κόλπου, παραμέτρου). Αυτή η επικουρική βραχυθεραπεία θα πρέπει να ακολουθεί τις κύριες αρχές που περιγράφηκαν παραπάνω για βραχυθεραπεία καθοδηγούμενη από εικόνα.

Οριστική 3D EBRT ή χημειοακτινοθεραπεία και ακτινοβολία βασισμένη στη βραχυθεραπεία

Εάν δεν είναι διαθέσιμη η IMRT ή/και η IGABT συνιστάται η 3D συμβατική ακτινοθεραπεία μόνο ή ως οριστική ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία (βασισμένη σε λευκόχρυσο) ± παραορτική ακτινοθεραπεία και/ή η βραχυθεραπεία με βάση ακτινογραφία 2D.

Σε περίπτωση 3D συμβατικής ακτινοθεραπείας και/ή βραχυθεραπείας που βασίζεται στην ακτινογραφία, οι συστάσεις για την EBRT και την IGABT όσον αφορά τον στόχο, τη δόση, την κλασματώση και τον συνολικό χρόνο θεραπείας πρέπει να τηρούνται όσο το δυνατόν περισσότερο.

Η στόχευση (ακολουθίας) των λεμφαδένων εφαρμόζεται ανάλογα με την περίπτωση μετά την ολοκλήρωση του 3D EBRT.

Ο στόχος της βραχυθεραπείας πρέπει να βασίζεται στο σημείο A. Η δόση στο σημείο A πρέπει να είναι ≥ 75 Gy (EQD2) σε προσαρμοστικό CTV-THR περιορισμένου πλάτους (≤ 3 cm) και πρέπει να στοχεύει σε υψηλότερες δόσεις σε προσαρμοστικό CTV-THR μεγάλου πλάτους (> 4 cm). Επιπλέον, θα πρέπει να αναφέρεται η δόση για το μέγιστο πλάτος του προσαρμοστικού CTV-THR. Για το ορθό, την ουροδόχο κύστη, τον κόλπο, το σιγμοειδές και το έντερο συνιστώνται περιορισμοί δόσης βάσει ακτινογραφίας - συν τους περιορισμούς όγκου δολογίας 3D όπως είναι διαθέσιμοι και πρέπει να βασίζονται στις δημοσιευμένες κλινικές ενδείξεις.

XV. Αρχές της παθολογοανατομικής εκτίμησης

- Ποιες είναι οι απαραίτητες παθολογοανατομικές διαδικασίες για τον αποκλεισμό μικρο-μεταστάσεων του φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας;
- Είναι σημαντικό να αναφέρεται η παρουσία προδιηθητικών βλαβών σε χειρουργικό παρασκευάσμα ασθενούς με γνωστό καρκίνο τραχήλου μήτρας και γιατί;

- Ποιες είναι οι απαραίτητες ιστοπαθολογικές πληροφορίες, για την πλήρη αξιολόγηση του χειρουργικού παρασκευάσματος μήτρας με καρκίνο τραχήλου;

Απαιτήσεις για δείγματα που θα υποβληθούν σε παθολογοανατομική αξιολόγηση

Οι πληροφορίες για την ασθενή, η προηγούμενη κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας, τα ιστολογικά δείγματα, τα κλινικά και ακτινολογικά δεδομένα και τα κολποσκοπικά ευρήματα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη φόρμα αίτησης δείγματος.

Λεπτομέρειες κυτταρολογίας, βιοψίας και χειρουργικού παρασκευάσματος (δείγμα κώνου, τραχηλεκτομία, τύπος ριζικής υστερεκτομής, παρουσία ωθηκών και σαλπίνγων, παρουσία λεμφαδένων και προσδιορισμός των θέσεων των λεμφαδένων, παρουσία κοιλικού ιστού και παρουσία παραμητρίων), θα πρέπει να αναφέρονται στο υπόδειγμα της φόρμας αίτησης.

Οι βιοψίες και τα χειρουργικά παρασκευάσματα θα πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο σε δοχείο με μονιμοποιητικό υγρό.

Τα κυτταρολογικά δείγματα θα πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο είτε ως επίχρισμα (αποφολιδωτική κυτταρολογία σε σαφώς προσδιορισμένη και αναγνωρίσιμη διαφάνεια με το όνομα του ασθενούς και ημερομηνία γέννησης) είτε ως κυτταρολογική εξέταση σε υγρή μορφή. Το τελευταίο είναι απαραίτητο όταν ζητείται η εξέταση ανίχνευσης του HPV.

Το δείγμα κώνου πρέπει ιδανικά να αποστέλλεται άθικτο, με ράμματα για να προσδιορίζεται η 12^η ώρα.

Δειγματοληψία και επεξεργασία δειγμάτων

Τα μικρά δείγματα βιοψίας πρέπει να απαριθμούνται και να μετρώνται.

Πρέπει να μετράται η διάμετρος (δύο διαστάσεις) και το βάθος των δειγμάτων κώνου/βρόχου. Θα πρέπει να καταγράφεται εάν το δείγμα είναι ακέραιο ή τεμαχισμένο.

Εάν παραληφθούν περισσότερα από ένα τεμάχια ιστού, κάθε τεμάχιο πρέπει να μετρηθεί σε τρεις διαστάσεις και να εξεταστεί πλήρως.

Η ετικέτα των χειρουργικών περιθωρίων των δειγμάτων κώνου/βρόχου είναι προαιρετική.

Η διατομή των δειγμάτων κώνου/βρόχου πρέπει να γίνεται με τον κατάλληλο τρόπο. Όλα τα υποβαλλόμενα τεμάχια πρέπει να είναι σε διαδοχική αριθμητική σειρά.

Αυτό είναι σημαντικό, επειδή, εάν ο όγκος είναι παρών σε περισσότερα από ένα κομμάτια, πρέπει να είναι γνωστό αν πρόκειται για διαδοχικά κομμάτια και επομένως πρόκειται για έναν μόνο όγκο ή αντιπροσωπεύει πολυεστιακό όγκο. Συνιστάται να τοποθετείται μόνο ένα κομμάτι χαρτιού σε κάθε κασέτα. Υπάρχουν επίσης τεχνικές που επιτρέπουν την ενσωμάτωση περισσότερων του ενός τεμαχίων σε μια κασέτα αν είναι αρκετά μικρό. Σε περιπτώσεις που δεν περιλαμβάνεται άθικτος κώνος/ βρόχος, πρέπει να εκτελείται σειριακή ακτινική τομή και τοποθέτηση κάθε τεμαχίου ιστού σε μία μονή κασέτα.

Η περιγραφή του δείγματος (υστερεκτομή, τραχηλεκτομή, παρουσία ωοθηκών και σαλπίγγων, παρουσία λεμφαδένων και ένδειξη των θέσεων των λεμφαδένων, παρουσία κολπικού ιστού, παρουσία παραμητρίων) θα πρέπει να καταγράφεται και να ελέγχεται για λόγους συνέπειας με την περιγραφή που δίδεται στο έντυπο αίτησης δείγματος.

Πρέπει να τεκμηριώνεται η παρουσία τυχόν ακατάλληλων στοιχείων σε οποιοδήποτε όργανο.

Πρέπει να τεκμηριώνονται οι διαστάσεις της μήτρας για δείγμα υστερεκτομής και του τραχήλου της μήτρας για δείγμα τραχηλεκτομίας.

Πρέπει να τεκμηριώνεται το ελάχιστο και το μέγιστο μήκος της κολπικής μανσέτας.

Το μέγεθος των παραμητρίων πρέπει να τεκμηριώνεται σε δύο διαστάσεις (κάθετη και οριζόντια).

Πρέπει να τεκμηριώνεται η συνολική συμμετοχή του όγκου του παραμητρίου, του κόλπου, του σώματος της μήτρας ή άλλων οργάνων. Η σχέση του τραχηλικού όγκου με τα κολπικά και παραμητρικά όρια (και το ανώτερο όριο σε περίπτωση δείγματος τραχηλεκτομίας) πρέπει να μετρηθεί και να ληφθούν τα κατάλληλα τμήματα για να αποδειχθεί αυτό.

Τα παραμητρικά και κολπικά χειρουργικά όρια θα πρέπει να εμποτιστούν.

Το παραμήτριο θα πρέπει να υποβληθεί πλήρως σε ιστολογική εξέταση.

Το άνω χειρουργικό όριο ενός δείγματος τραχηλεκτομίας πρέπει να σημαίνεται.

Το άνω όριο δείγματος τραχηλεκτομίας θα πρέπει να ληφθεί στο σύνολό του κατά τρόπο που να αποδεικνύει την απόσταση του όγκου από το όριο. Το κολπικό όριο θα πρέπει να εξετάζεται συνολικά σε ακτινωτά τμήματα εάν δεν υπάρχει ογκώδης όγκος.

Όταν ο όγκος είναι μικρός (ή σε όγκους που δεν μπορούν να αναγνωριστούν μακροσκοπικά), ο τράχηλος πρέπει να διαχωριστεί από το σώμα, να ανοιχτεί και να υποβληθεί σε επεξεργασία όπως σε δείγμα κώνου/βρόχου.

Στην περίπτωση ενός μεγάλου όγκου, το δείγμα υστερεκτομής ή τραχηλεκτομής θα πρέπει να ανοίξει στο οβελιαίο επίπεδο.

Πρέπει να καταγράφεται η περιγραφή του τραχήλου και η μέτρηση οποιασδήποτε μάζας.

Οι ακέραιοι όγκοι πρέπει να μετρηθούν σε τρεις διαστάσεις, δηλαδή σε δύο μετρήσεις της οριζόντιας επέκτασης και του βάθους της διήθησης.

Η θέση του όγκου στον τράχηλο πρέπει να καταγράφεται.

Ο όγκος του τραχήλου πρέπει να υποβληθεί σε επεξεργασία για να αναδειχθεί το μέγιστο βάθος της διήθησης, η σχέση του όγκου με τα χειρουργικά όρια και η επέκταση σε άλλα όργανα.

Εάν είναι ορατή, πρέπει να πρέπει να περιγράφεται η θέση μιας προηγούμενης βιοψίας ή κώνου.

Θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον ένα τεμάχιο ανά εκατοστόμετρο της μεγαλύτερης διάστασης του όγκου για μεγάλους όγκους.

Θα πρέπει να ληφθούν πρόσθετα τεμάχια, συμπεριλαμβανομένου του τραχήλου, που γειτνιάζουν με τον όγκο, προκειμένου να υποδειχθούν οι προκαρκινικές αλλοιώσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται δείγμα ολόκληρου του τραχήλου στην περίπτωση ενός μικρού όγκου ή όπου δεν υπάρχει αναγνωρισμένος μακροσκοπικός όγκος.

Το σώμα της μήτρας, ο κόλπος και τα εξαρτήματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο σύμφωνα με τα πρότυπα πρωτόκολλα εάν δεν εμπλέκονται στον όγκο. Εάν συμμετέχει το σώμα της μήτρας και / ή τα εξαρτήματα, πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από πρόσθετα τεμάχια.

Το όριο του κόλπου πρέπει να αναγνωρίζεται.

Οι λεμφαδένες πρέπει να υποβληθούν σε ιστολογική εξέταση. Εάν συμμετέχουν οι λεμφαδένες, αντιπροσωπευτικά δείγματα είναι επαρκή. Εάν δεν υπάρχει σοβαρή συσχέτιση, κάθε λεμφαδένας θα πρέπει να τεμαχιστεί σε τεμάχια 2 mm και να ενσωματωθεί πλήρως. Από κάθε τμήμα πρέπει να ληφθούν τμήματα αιματοξυλίνης και ηωσίνης (H & E). Οι λεμφαδένες θα πρέπει να τοποθετούνται σε ξεχωριστά δοχεία και να καταγράφονται στο έντυπο αίτησης δείγματος.

Παθολογοανατομική εκτίμηση του φρουρού λεμφαδένα

Η διεγχειρητική αξιολόγηση θα πρέπει να διεξάγεται σε έναν σοβαρά ύποπτο λεμφαδένα καθώς και σε ένα μη-ύποπτο λεμφαδένα φρουρό, δεδομένου ότι η επιβεβαίωση της παρουσίας κακοήθειας θα οδηγήσει στη διακοπή της επέμβασης.

Για τη διεγχειρητική αξιολόγηση, ο φρουρός(οί) λεμφαδένες πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο σε δοχείο χωρίς υγρό.

Η διεγχειρητική ανάλυση απαιτεί τη διάσπαση του ανασυνδυασμένου λιπώδους ιστού από τον παθολογοανατόμο, με την επιλογή του λεμφαδένα.

Για έναν λεμφαδένα με εμφανώς μεγάλο όγκο, ακόμα και ένα τμήμα είναι κατάλληλο για ταχεία βιοψία.

Η ταχεία βιοψία μπορεί να συνδυαστεί με κυτταρολογική εξέταση.

Οποιοσδήποτε μη-ύποπτος λεμφαδένας πρέπει να διαιρεθεί (εάν είναι μικρός) ή να τεμαχιστεί σε φέτες μέχρι πάχους 2 mm και να καταψυχθεί πλήρως.

Από κάθε δείγμα, οι ιστολογικές τομές θα πρέπει να κοπούν και να χρωματίζονται με H&E.

Μετά την ανάλυση κατεψυγμένου τμήματος, ο ιστός πρέπει να τοποθετηθεί σε κασέτα, να σταθεροποιηθεί σε υγρή συσκευή και στη συνέχεια να υποβληθεί σε επεξεργασία και να ενσωματωθεί σε παραφίνη.

Τα μπλοκ λεμφαδένων (sentinel) θα πρέπει να αναλύονται πλήρως εξετάζοντας πολλαπλές ακτινωτές τομές σε διαφορετικά επίπεδα με κηλίδες H&E. Οι κηλίδες κυτοκερατίνης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλα τα μπλοκ.

Η ανίχνευση μικρομεταστάσεων και απομονωμένων καρκινικών κυττάρων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με ανοσοϊστοχημεία με αντισώματα πανκυτοκερίνης (πχ. AE1/AE3). Έχουν δημοσιευθεί διαφορετικές διαδικασίες και δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος. Τα θετικά σε κυτοκερατίνη κύτταρα πρέπει πάντα να συσχετίζονται με τη μορφολογία. Στοιχεία των πόρων του Müller και τα μεσοθηλιακά κύτταρα σπάνια μπορεί να υπάρχουν σε λεμφαδένες της πυέλου και της αορτής και να είναι θετικά σε κυτοκερατίνη.

Απαιτούμενα για την παθολογοανατομική έκθεση

- Περιγραφή του δείγματος που υποβλήθηκε σε ιστολογική εξέταση.

- Μακροσκοπική περιγραφή των δειγμάτων (βιοψία, βρόχος/κώνος, τραχηλεκτομή, υστερεκτομή) συμπεριλαμβανομένων των διαστάσεων των δειγμάτων (τρεις διαστάσεις), αριθμός των τεμαχίων ιστού για βρόχο/κώνο, μέγιστο και ελάχιστο μήκος κολπικού παρασκευάσματος και των παραμητρίων σε δύο διαστάσεις.
- Θέση(εις) μακροσκοπικού όγκου, εάν ο όγκος είναι όλος ορατός, στην τραχηλεκτομία και στο παρασκεύασμα της υστερεκτομής. Διαστάσεις όγκου που περιλαμβάνουν δύο μετρήσεις οριζόντιας επέκτασης και το βάθος της διήσθησης ή το πάχος (η διάσταση του όγκου θα πρέπει να βασίζεται σε συσχέτιση του μεγέθους και ιστολογικών χαρακτηριστικών του). Όταν υπάρχουν ξεχωριστά πολυεστιακοί όγκοι, κάθε ένα από τα τεμάχια πρέπει να περιγράφεται και να μετράται ξεχωριστά και το μεγαλύτερο να χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση. Δείγματα από προγενέστερη ή μεταγενέστερη κωνοειδή εκτομή, τραχηλεκτομία ή η υστερεκτομή πρέπει να συνυπολογίζονται για την εκτίμηση του μεγέθους του όγκου. Αυτό έχει σημασία από τη στιγμή που τα δείγματα αυτά ενδέχεται να έχουν αξιολογηθεί σε διαφορετικά εργαστήρια. Θα πρέπει επίσης να αναγνωριστεί ότι όταν απλά ενώνονται ξεχωριστά τεμάχια για να υπολογιστεί το μέγιστο μέγεθος του όγκου, μπορεί αυτό να υπερεκτιμηθεί.
- Ιστολογικός τύπος και διαφοροποίηση του όγκου.
- Η παρουσία ή η απουσία LVSI.
- Συνυπάρχουσα παθολογία (πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη / τραχηλική ενδοεπιθηλιακό νεοπλασία, αδenoκαρκίνωμα in situ, βλενοπαγωγός ενδοεπιθηλιακή βλάβη).
- Ελάχιστη απόσταση από μη διηθημένο τραχηλικό στρώμα.
- Κατάσταση ορίων διήθησης (διηθητικές και προκαρκινικές βλάβες). Καθορισμός υγιών ορίων.
- Η κατάσταση των λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των λεμφαδένων που βρέθηκαν και του αριθμού των θετικών λεμφαδένων και της παρουσίας εξωλεμφαδενικής επέκτασης. Οι μικρομεταστάσεις (μεγαλύτερες από 0,2 mm και έως 2 mm) αναφέρονται ως pN1 (mi). Απομονωμένα κύτταρα όγκου όχι μεγαλύτερα από 0,2 mm στους επιχώριους λεμφαδένες αναφέρονται ως pN0 (i+).
- Ιστολογικά επιβεβαιωμένες απομακρυσμένες μεταστάσεις.

- Παθολογοανατομική σταδιοποίηση πριν από το ογκολογικό συμβούλιο κατά TNM (AJCC 8η έκδοση).

XVI. Σύνοψη

- Η εκτίμηση των λεμφαδένων ήταν και παραμένει σημαντική στον σχεδιασμό της θεραπείας ασθενών με καρκίνο τραχήλου, ενώ αλλάζει και η πρόγνωση αφού σύμφωνα με την πρόσφατη σταδιοποίηση της FIGO (2018), ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες ταξινομούνται στο στάδιο IIIc.
- Οι πληροφορίες που πρέπει να καταχωρούνται στην ιστολογική έκθεση χειρουργικού παρασκευάσματος ασθενών με καρκίνο τραχήλου μήτρας είναι: το ακριβές στάδιο της νόσου (TNM, FIGO), η συμμετοχή λεμφαδένων, ο ιστοπαθολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, το βάθος διήθησης στρώματος τραχήλου, η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης (LVSI) και τα χειρουργικά χείλη εκτομής.
- Στο στάδιο T1a1 η κωνοειδής εκτομή μπορεί να θεωρηθεί ως οριστική θεραπεία, όταν τα χειρουργικά όρια είναι ελεύθερα νόσου, με απουσία LVSI, σε ασθενείς που επιθυμούν διατήρηση γονιμότητας. Η λεμφαδενική σταδιοποίηση (SLN) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με θετικό LVSI.
- Στο στάδιο T1b1 προτείνεται ριζική επέμβαση από γυναικολόγο ογκολόγο. Συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομή, συστήνεται για λόγους σταδιοποίησης. Διεγχειρητική επιβεβαίωση λεμφαδενικής νόσου επιβάλλει την εγκατάλειψη της επέμβασης και περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών με χημειο-ακτινοθεραπεία. Παραορτική λεμφαδενεκτομή (low paraortic), προτείνεται για λόγους σταδιοποίησης.
- Σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου (T1b2) απαιτείται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος/άνω κάτω κοιλίας ή PET-CT για την εκτίμηση λεμφαδενικών μεταστάσεων. Το PET-CT είναι η προτιμότερη μέθοδος για το θεραπευτικό πλάνο πριν από τη διενέργεια θεραπευτικής χημειο-ακτινοθεραπείας.
- Η ριζική τραχηλεκτομή αποτελεί την επέμβαση εκλογής ασθενών που επιθυμούν διατήρηση γονιμότητας, με νόσο σταδίων T1a2, T1b1 (όγκου ≤ 2 εκ), συνήθους ιστολογικού τύπου, αρνητικούς λεμφαδένες (ιστολογική τεκμηρίωση) και χειρουργικά χείλη ελεύθερα νόσου.

Απουσία έστω και ενός εκ των ανωτέρω καθιστά τη ριζική τραχηλεκτομή ογκολογικά επισημασμένη.

- Σε ασθενείς σταδίου T1b1 (μη εμφανούς αρχικά), που υποβλήθηκε σε απλή υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων, η ακτινοθεραπεία (A/Θ) ή χημειο-A/Θ είναι η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση με στόχο την αποφυγή νέου χειρουργείου. Ριζική επανεγχείριση προτείνεται σε ασθενείς χωρίς λεμφαδενική νόσο (απεικονιστικός έλεγχος) και απουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων [διήθηση χειρουργικών χειλέων, διήθηση στρώματος τραχήλου $>1/3$, LVSI (+)], που θα καθιστούσαν την επικουρική A/Θ επιβεβλημένη.
- Ασθενείς με πυελική υποτροπή ύστερα από ριζική επέμβαση της οποίας ακολούθησε A/Θ, είναι υποψήφιοι για πυελική εξεντέρωση. Η συνύπαρξη συστηματικής υποτροπής, επιβάλλει τη χορήγηση χημειοθεραπείας με/χωρίς τον συνδυασμό επιπλέον παρηγορικών θεραπειών και αποκλείει τη διενέργεια της εξεντέρωσης.

XVII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

Ομάδα σύνταξης

Γεώργιος Παναγάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Καλογιαννίδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Χαϊδόπουλος Δημήτριος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ροδολάκης Αλέξανδρος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε οδηγίες/κείμενα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (European Society of Gynaecological Oncology-ESGO), προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.